

مقاله پژوهشی

بررسی همبستگی ارتباط عملکردی هیپوکمپ شکمی - قشر پیش‌پیشانی میانی در طول رمزگذاری حافظه اجتماعی با توانایی تمایز اجتماعی در موش بزرگ آزمایشگاهی - مطالعه پتانسیل‌های میدانی و مدل رفتاری حافظه اجتماعی

ثنام برقی^۱، سیدجواد میرنجفی‌زاده^{۱،۲}، امیر شجاعی^{۱*}

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات مغز و شناخت، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

پذیرش: ۱۳ آبان ۱۴۰۴

دریافت: ۲۲ شهریور ۱۴۰۴

چکیده

زمینه و هدف: هیپوکمپ شکمی و قشر پیش‌پیشانی میانی (mPFC) از نواحی مغزی مهم در تشکیل حافظه اجتماعی هستند، اما نحوه تعامل این دو ناحیه در زمان تعامل با هم‌نوع جدید و تشکیل حافظه اجتماعی به طور کامل شناخته نشده است. در این مطالعه رابطه بین ارتباط عملکردی این دو ناحیه در زمان تشکیل حافظه اجتماعی با حافظه اجتماعی بررسی شد.

روش‌ها: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۶۰-۲۷۰ گرم مورد جراحی استریوتاکسی و کارگذاری الکتروود در نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC قرار گرفتند. بعد از دوره بهبودی و خوگیری به محیط آزمایش، حیوانات مورد آزمون، به مدت ۱۰ دقیقه با یک حیوان جدید آشنا شدند و ثبت پتانسیل‌های میدانی موضعی از نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان تعامل با هم‌نوع جدید (مرحله کدگذاری حافظه اجتماعی) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و میزان جفت‌شدگی فرکانسی و زمانی دو ناحیه محاسبه شد. دو ساعت بعد، آزمون حافظه اجتماعی (مرحله بازیابی حافظه اجتماعی) از حیوانات به عمل آمد و همبستگی آماری میان شاخص تمایز در زمان آزمون حافظه اجتماعی با میزان جفت‌شدگی فرکانسی و زمانی در زمان تعامل با حیوان جدید در زمان تشکیل حافظه اجتماعی ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داده که همبستگی معناداری میان شاخص تمایز و جفت‌شدگی فرکانسی در باندهای فرکانسی مختلف و میان شاخص تمایز و جفت‌شدگی زمانی در باندهای فرکانسی تتا، بتا و گاما سریع وجود داشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که رمزگذاری حافظه اجتماعی احتمالاً با واسطه تعاملات دینامیک دو ناحیه هیپوکمپ شکمی و mPFC و با واسطه باندهای فرکانسی مختلف صورت می‌پذیرد.

واژه‌های کلیدی: تعامل اجتماعی، جراحی استریوتاکسی، کدگذاری حافظه، بازیابی حافظه، هیپوکمپ شکمی، قشر پیش‌پیشانی میانی، ارتباط عملکردی

مقدمه

رفتار اجتماعی، مشخصه تعاملاتی است که بین دو یا چند موجود در یک گونه رخ می‌دهد. این تعاملات سازوکار تکاملی مهمی محسوب می‌شوند که به روش‌های گوناگون شانس بقا را در جانوران مختلف افزایش می‌دهند. برخورداری از تعامل‌های اجتماعی مثبت و مؤثر نقش کلیدی در تقویت سلامت جسم، روان و بهبود عملکرد شناختی در انسان‌ها دارد.

یکی از پایه‌های اصلی این تعاملات در انسان و بسیاری از جانوران، حافظه اجتماعی است. در علوم اعصاب، به توانایی ذهن در ذخیره و به خاطرآوری اطلاعات اجتماعی از قبیل توانایی تشخیص افراد هم‌نوعی که فرد قبلاً با آن‌ها تماس داشته است، حافظه اجتماعی گفته می‌شود که یک عنصر کلیدی در شناخت اجتماعی محسوب می‌گردد [۱]. در حیواناتی که به صورت گروهی زندگی می‌کنند تنها افراد دارای حافظه

هیجان‌های اجتماعی دخیل است [۶]. در تحقیقی بر روی بیماران مبتلا به آسیب هیپوکمپ نشان داده شد که این بیماران در یادآوری تعاملات اجتماعی گذشته مشکلات جدی دارند، که نشان‌دهنده اهمیت این ناحیه در حافظه اجتماعی است [۶]. افزون‌براین، برای پردازش اطلاعات حافظه اجتماعی، هیپوکمپ شکمی ارتباطات گسترده‌ای با قشر پیش‌پیشانی میانی^۲ (mPFC) دارد.

mPFC در بخش قدامی-میانی لوب پیشانی مغز قرار گرفته است. این ناحیه، یکپارچه‌سازی اطلاعات هیجانی و اجتماعی را تسهیل کرده و در تولید پاسخ‌های رفتاری مناسب نقش مهمی دارد. نشان داده شده است که فعالیت نورون‌های هرمی mPFC با تازگی در محیط اجتماعی همبستگی دارد [۷]. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که انواع مختلف نورونی این ناحیه شامل نورون‌های هرمی، نورون‌های پارو آلبومینی و نورون‌های سوماتواستاتینی به تعاملات اجتماعی پاسخ می‌دهند [۸]. سطح بیان پروتئین‌های c-Fos و ARC^۳ در mPFC حیواناتی که آزمون‌های مربوط به حافظه اجتماعی را انجام می‌دهند، در این ناحیه افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده دخالت این ناحیه در پردازش اطلاعات اجتماعی است [۹]. همچنین تزریق مهارکننده‌های سنتز پروتئین در این ناحیه پس از اولین برخورد با محرک اجتماعی نشان داده است که سنتز پروتئین در mPFC برای حافظه بلند مدت اجتماعی ضروری است [۹]. مطالعات انسانی نیز نشان داده است که mPFC در حافظه اجتماعی به ویژه در یادآوری ویژگی‌های افراد و تفسیر تعاملات اجتماعی نقش کلیدی دارد. تحقیقات تصویربرداری مغز نشان داده‌اند که mPFC در هنگام یادآوری تجربیات اجتماعی گذشته که مربوط به افراد خاص است، به شدت فعال می‌شود [۱۰]. این ناحیه نه تنها در پردازش اطلاعات اجتماعی حاضر نقش دارد، بلکه در یادآوری رویدادهای اجتماعی گذشته نیز مؤثر است و به فرد کمک می‌کند تا رویدادهای مشابه را در آینده پیش‌بینی کند. به عبارت دیگر، این ناحیه در ادراک و یادآوری اطلاعاتی که به طور مستقیم به تعاملات اجتماعی افراد مربوط می‌شود، از جمله ارزیابی همدلی و همدردی با دیگران، به شدت فعال است. در یک مطالعه دیگر، پیشنهاد شده است که mPFC در پردازش اطلاعات مرتبط با ارزیابی

اجتماعی می‌توانند به درستی به هم‌نوعان خود در موقعیت‌های اجتماعی واکنش نشان دهند. در انسان نیز این حافظه اساس شکل‌گیری دوستی‌ها، روابط خانوادگی و حتی روابط کاری است. نواحی مختلفی از مغز در حافظه اجتماعی نقش دارند.

نشان داده شده است که همانند سایر انواع حافظه رویدادی، نواحی لوب گیجگاهی میانی مغز به خصوص ناحیه هیپوکمپ نقش کلیدی در ایجاد، تثبیت و فراخوانی این نوع از حافظه ایفا می‌کند [۱]. هیپوکمپ از ساختارهای کلیدی دستگاه لیمبیک است که معمولاً با نقش برجسته آن در حافظه فضایی و جهت‌یابی شناخته می‌شود، اما مطالعات سال‌های اخیر نشان داده‌اند که این ناحیه در پردازش و تثبیت حافظه اجتماعی نیز نقش برجسته‌ای ایفا می‌کند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که دستکاری فعالیت نورونی در CA1 هیپوکمپ شکمی به‌ویژه در نورون‌های گلوتاماترژیک آن، می‌تواند توانایی تشخیص و یادآوری هم‌نوعان را به طور قابل توجهی مختل کند [۲]. در مطالعه‌ای اوکایاما^۱ و همکارانش (۲۰۱۶) دریافتند که در ناحیه CA1 هیپوکمپ شکمی نورون‌هایی وجود دارد که به‌طور انتخابی در زمان تعامل با موش‌های آشنا فعال می‌شوند [۲]. آن‌ها دریافتند که مهار اپتوژنتیکی این نورون‌ها به نقص در حافظه اجتماعی می‌شود، در حالی که تحریک اپتوژنتیکی این نورون‌ها می‌تواند به بازیابی حافظه اجتماعی کمک کند. این نورون‌ها در واقع همان انگرام‌های حافظه اجتماعی هستند و نقش ذخیره‌ساز این نوع از حافظه را ایفا می‌کنند. ناحیه CA2 هیپوکمپ پشتی نیز نقش برجسته‌ای در حافظه اجتماعی بازی می‌کند [۳]، اما این ناحیه بیشتر در پردازش اولیه اطلاعات اجتماعی دخالت دارد، در حالی که ناحیه CA1 هیپوکمپ شکمی بیشتر نقش ذخیره و بازیابی حافظه اجتماعی را بر عهده دارد. مطالعه بر روی ناحیه CA1 هیپوکمپ شکمی همچنین نشان داده است که فعالیت نورون‌های پاروالبومینی این ناحیه برای تشخیص تفاوت بین هم‌نوعان آشنا و غریبه ضروری است [۴]. مطالعات انسانی نیز پیشنهاد کرده‌اند که هیپوکمپ در یادآوری تجربیات اجتماعی پیچیده که شامل تعاملات بین افراد است، نقش دارد و به افراد کمک می‌کند تا جزئیات مربوط به زمان و مکان تعاملات اجتماعی را به خاطر آورند [۵]. مطالعات تصویربرداری مغزی نیز نشان داده‌اند که هیپوکمپ در کنار دیگر ساختارهای مغزی مانند آمیگدال در پردازش و یادآوری

² Medial prefrontal cortex (mPFC)

³ Activity-regulated cytoskeleton-associated protein (ARC)

¹ Okuyama

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این تحقیق از ۲۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۷۰-۲۹۰ گرم در شروع آزمایش‌ها استفاده شد. حیوانات مولد از انستیتو پاستور ایران تأمین و پس از فرآیند زادآوری در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تربیت مدرس، حیوانات مورد استفاده در این تحقیق فراهم گردیدند. در دامای 2 ± 23 سانتی‌گراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی-۱۲ ساعت تاریکی (شروع روشنایی ساعت ۷ صبح) نگهداری شده و در طول مدت آزمایش، دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. کلیه آزمایش‌ها با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی که توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تعیین شده بود، انجام گردید (کد اخلاق IR.MODARES.AEC.1401.016). آزمایش‌ها همیشه در ساعت معینی (بازه زمانی ساعت ۱۲ تا ۱۵ بعد از ظهر) از روز انجام می‌گرفت تا اثر ریتم‌های شبانه‌روزی فیزیولوژیک بدن حیوانات بر نتایج آزمایش‌ها به حداقل برسد.

جراحی حیوانات

حیوانات ابتدا با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین و زایلازین (به ترتیب ۱۰۰ و ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان؛ شرکت آلفاسان، هلند) بیهوش شده و مورد جراحی استریوتاکسی و کارگذاری الکتروود تک قطبی ساخته شده از فولاد ضدزنگ حاوی پوشش تفلون (قطر ۲۰۳/۲ میکرومتر، شرکت A-M Systems، آمریکا) در نواحی CA1 هیپوکمپ شکمی شکمی (با مختصات ۶- میلی‌متر قدامی-خلفی، ۵/۵- میلی‌متر میانی-جانبی و ۹/۶ میلی‌متر پشتی-شکمی نسبت به ناحیه برگما) و mPFC (با مختصات ۳/۲ میلی‌متر قدامی-خلفی، ۰/۶ میلی‌متر میانی-جانبی و ۳/۶ میلی‌متر پشتی-شکمی نسبت به ناحیه برگما) قرار می‌گرفتند [۱۳]. الکتروود مشترک مرجع و زمین از جنس مس و روکش لاک تهیه شد که به یک انتهای آن پین سوکت مخابراتی و به انتهای دیگر آن پیچ عینک از جنس فولاد ضد زنگ متصل شده بود. این الکتروود روی بخش قدامی استخوان آهیانه‌ای سمت راست جمجه محکم می‌گردید.

اجتماعی افراد در موقعیت‌های اجتماعی مختلف نقش دارد. طور خاص نشان داده شده است که این ناحیه در هنگام ارزیابی وضعیت‌های اجتماعی که شامل پیش‌بینی رفتارهای دیگران می‌شود، فعال می‌شود [۱۱].

ارتباط متقابل قشر پیش‌پیشانی میانی با هیپوکمپ شکمی در تنظیم حافظه اجتماعی نقش مهمی ایفا می‌کند. نورون‌های هرمی CA1 هیپوکمپ شکمی خروجی‌های گلوتاماترژیک به نورون‌های هرمی و اینترنورون‌های گاباژرژیک ناحیه پری‌لیمبیک و اینفرالیمبیک ارسال می‌کند و در مقابل، ناحیه mPFC نیز خروجی‌های تحریکی با واسطه هسته رئونینز^۴ تالاموس به هیپوکمپ شکمی می‌فرستد [۸]. مهار خروجی‌های مستقیمی که هیپوکمپ شکمی به mPFC ارسال می‌کند، باعث اختلال حافظه اجتماعی می‌شود [۱۲]. اختلال در این تعامل طبیعی mPFC با هیپوکمپ شکمی سبب تضعیف ارتباطات اجتماعی در بیماری‌هایی همچون اوتیسم و صرع می‌شود [۱۲]. نورون‌های هرمی هیپوکمپ شکمی که خروجی‌های خود را به نورون‌های پاروالبومینی mPFC ارسال می‌کنند، در نهایت باعث مهار نورون‌های هرمی در این ناحیه می‌شوند [۱۲]. گزارش شده است که مهار این خروجی‌های هیپوکمپ شکمی، باعث افزایش تحریک پذیری نورون‌های هرمی در ناحیه mPFC می‌شود که در نهایت سبب عدم تعادل تحریک به مهار در ناحیه mPFC و اختلال در بروز رفتار اجتماعی مناسب می‌گردد [۱۲].

اگرچه شواهد رو به رشد نشان می‌دهند که هیپوکمپ شکمی و mPFC برای حافظه اجتماعی ضروری هستند، اما اکثر مطالعات یا این مناطق را به صورت جداگانه بررسی کرده‌اند یا بر فعالیت‌های مرتبط با مرحله بازیابی این نوع از حافظه تمرکز داشته‌اند. اطلاعات بسیار کمتری در مورد رابطه ارتباط عملکردی نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در طول مرحله رمزگذاری با بازیابی حافظه اجتماعی وجود دارد. در مطالعه حاضر، ما با ثبت پتانسیل‌های میدانی موضعی، ارتباط عملکردی بین هیپوکمپ شکمی و mPFC در طول رمزگذاری حافظه اجتماعی را با عملکرد حافظه در زمان بازیابی اطلاعات اجتماعی بررسی کردیم.

⁴ Reuniens

یادگیری (کدگذاری حافظه) اجتماعی

به منظور آشنایی با هم‌نوع جدید، حیوان مورد آزمون به مدت ده دقیقه در جعبه‌ای با ابعاد $30 \times 30 \times 30$ سانتی‌متر در مجاورت با هم‌نوع نر دیگری با وزن و جنس تقریباً یکسان، که قبلاً با آن مواجه نشده بود، قرار می‌گرفت و به مدت ۱۰ دقیقه آزادانه به کاوش و آشنایی با آن می‌پرداخت. این مرحله، مرحله کدگذاری و تشکیل حافظه اجتماعی در نظر گرفته شد.

ارزیابی حافظه اجتماعی

برای ارزیابی حافظه اجتماعی از آزمون سه محفظه‌ای استفاده شد. برای این منظور از جعبه مکعبی شکل سه قسمتی (با ابعاد $80 \times 120 \times 40$ سانتی‌متر به ترتیب برای طول، عرض و ارتفاع) استفاده شد [۱۴]. بین قسمت‌ها، درهایی تعبیه شده بود تا حیوان آزادانه بتواند در محیط جعبه رفت و آمد کند و به کاوش بپردازد. در دو اتاقک ابتدایی و انتهایی یک قفس استوانه‌ای شکل قرار داشت که در داخل یکی از آن‌ها حیوانی جدید با جنسیت و وزن مشابه با حیوان مورد آزمون و در دیگری حیوانی که حیوان مورد آزمون در زمان آشنایی (در مرحله یادگیری اجتماعی) با آن آشنا شده بود، قرار داده می‌شد. سپس حیوان مورد آزمون در محفظه وسط قرار داده شده و به مدت ۱۰ دقیقه آزادانه در فضای جعبه به جستجو می‌پرداخت. در انتها شاخص تمایز برای ارزیابی حافظه اجتماعی با تقسیم کردن تفاضل مدت زمان بررسی قفس حیوان جدید از مدت زمان بررسی قفس حیوان آشنا بر کل مدت زمان جستجو طبق فرمول زیر محاسبه گردید.

شاخص تمایز =

$$\frac{\text{مدت زمان جستجوی حیوان آشنا} - \text{مدت زمان جستجوی حیوان}}{\text{مدت زمان کل جستجو}}$$

ثبت پتانسیل‌های میدانی موضعی

پتانسیل‌های میدانی موضعی از نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC به صورت هم‌زمان با استفاده از دستگاه BIODAC (مدل ES1782، شرکت فناوری سلامت تریتا، ایران) در زمان آشنایی با حیوان جدید انجام شد. زمان انجام این کار در بازه زمانی ۱۲ تا ۱۳ بعد از ظهر بود. برای ثبت سیگنال‌ها از فیلتر پایین‌گذر ۳۰۰ هرتز و تقویت ۳۰ برابر استفاده شد. سیگنال‌ها با نرخ نمونه برداری ۱۰۰۰ هرتز از آنالوگ به دیجیتال تبدیل و با

استفاده از نرم افزار BIODACLAB (نسخه ۱، شرکت فناوری سلامت تریتا، ایران) به منظور تحلیل برون خط روی رایانه ذخیره شدند.

پردازش سیگنال

سیگنال‌های پتانسیل‌های میدانی موضعی در شش باند فرکانسی مورد بررسی قرار گرفتند: دلتا (۰/۵-۴ هرتز)، تتا (۱۲-۴ هرتز)، بتا (۱۲-۲۵ هرتز)، گاما آهسته (۲۵-۵۵ هرتز)، گاما متوسط (۵۵-۶۵ هرتز) و گاما سریع (۱۲۰-۶۵ هرتز). سه دوره زمانی ۵ ثانیه‌ای برای تحلیل LFP انتخاب شد که طی آن حیوان مورد آزمون با یو کشیدن، حیوان هم‌نوع را کاوش می‌کرد. جفت‌شدگی در حوزه فرکانس یا کوهرنس^۵ با استفاده از تابع mscohere و هم‌بستگی در حوزه زمان یا هم‌بستگی متقابل^۶ با استفاده از تابع xcorr موجود در جعبه ابزار پردازش سیگنال در محیط نرم‌افزار متلب (نسخه R2022b، شرکت MathWorks، آمریکا) در زمان تعامل اجتماعی محاسبه شد. برای حذف کردن نویز ناشی از برق شهر (در محدوده ۴۸ تا ۵۲ هرتز)، و همچنین جداسازی باندهای فرکانسی متفاوت برای محاسبه همبستگی متقابل، از فیلتر باترورث^۷ با فاز صفر (بدون جابه‌جایی در فاز سیگنال) استفاده شد.

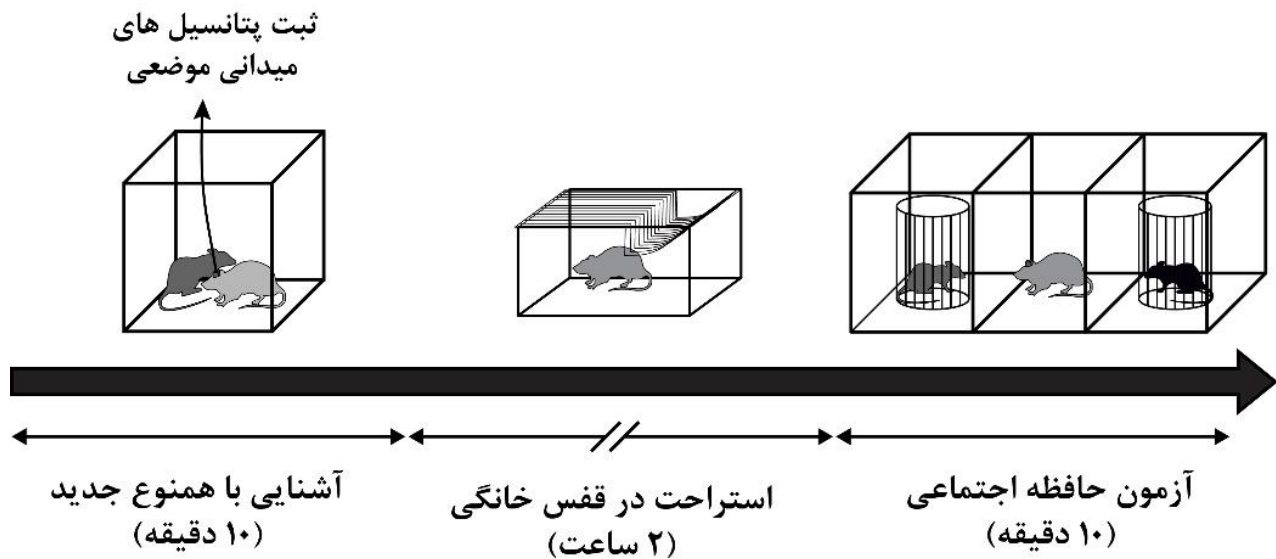
طراحی آزمایش‌ها

پس از طی دوره ۷ روزه برای بهبودی از جراحی، حیوانات به مدت چهار روز متوالی و هر روز به مدت ۱۰ دقیقه در هر یک از جعبه‌های آزمایش شامل جعبه آشنایی با هم‌نوع جدید و جعبه مربوط به ارزیابی حافظه اجتماعی قرار داده می‌شدند تا به محیط جعبه‌ها عادت کنند. در روز بعد، ابتدا حیوان مورد آزمون در جعبه مربوط به آشنایی با هم‌نوع جدید که در آن حیوان جدیدی با جنسیت و جنس مشابه وجود داشت، قرار می‌گرفت و به مدت ۱۰ دقیقه با این حیوان آشنا می‌گشت. در این زمان ثبت پتانسیل‌های میدانی از نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC به عمل می‌آمد و ارتباط عملکردی میان دو ناحیه در زمان تعامل با حیوان هم‌نوع محاسبه می‌شد. بعد از آشناسازی، حیوان مورد آزمون به مدت ۲ ساعت به قفس خود برمی‌گشت. بعد از این

⁵ Coherence

⁶ Cross-correlation

⁷ Butterworth filter



شکل ۱- خط زمانی انجام آزمایش‌ها در روز پنجم پس از بهبودی از جراحی.

یافته‌ها

بررسی همبستگی بین شاخص تمایز در زمان آزمون حافظه اجتماعی با جفت‌شدگی فرکانسی نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان آشنایی با هم‌نوع جدید

هیچ رفتار تهاجمی و سلطه‌جویانه در هیچ‌یک از حیوانات مورد استفاده در این آزمون مشاهده نشد. نتایج مربوط به کمیت‌های رفتاری در جدول ۱ ارائه شده است. همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، با استفاده از آزمون پیرسون، همبستگی میان شاخص تمایز هم‌نوع جدید، که در زمان آزمون حافظه اجتماعی (مرحله بازیابی حافظه) اندازه‌گیری شد، با ارتباط عملکردی نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در این مطالعه ارزیابی گردید. در ابتدا رابطه میان شاخص تمایز و جفت‌شدگی فرکانسی با اندازه‌گیری کمیت کوهرنس بررسی شد. مقادیر مربوط به جفت‌شدگی فرکانسی در باندهای فرکانسی مختلف در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج حاصل از ارزیابی آماری نشان داد که همبستگی معنی‌داری میان دو کمیت شاخص تمایز و جفت‌شدگی فرکانسی نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC وجود داشت ($p < 0.05$) برای دلتا، تتا و گامای سریع و $p < 0.01$ برای گامای آهسته (شکل ۲).

مرحله، آزمون ارزیابی حافظه اجتماعی مطابق روشی که گفته شد، صورت می‌پذیرفت (شکل ۱). در نهایت همبستگی آماری میان ارتباط عملکردی هیپوکمپ شکمی و mPFC (که در مرحله آشنایی با هم‌نوع جدید محاسبه شده بود) با شاخص تمایز (که در زمان آزمون حافظه به دست آمده بود) محاسبه شد. لازم به ذکر است که در پایان هر جلسه آزمایش، جعبه‌های مورد استفاده شامل جعبه آشنایی با حیوان جدید و جعبه ارزیابی حافظه اجتماعی و همچنین قفس‌های مربوط به قرارگیری حیوان جدید و آشنا با الکل ۷۰ درصد تمیز می‌گردیدند.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Prism (نسخه ۸/۰۱، شرکت Graphpad، آمریکا) صورت گرفت. ابتدا از نرمال بودن توزیع داده‌ها اطمینان حاصل شد. ارتباط میان شاخص تمایز با جفت‌شدگی زمانی و فرکانسی با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون بررسی شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین ارائه گردید و $p < 0.05$ به عنوان حداقل سطح معنادار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

جدول ۱- نتایج حاصل از ارزیابی کمیتهای رفتاری در زمان آزمون حافظه در موش بزرگ آزمایشگاهی

شاخص تمایز	مدت زمان جستجوی حیوان جدید (ثانیه)	مدت زمان جستجوی حیوان آشنا (ثانیه)	میانگین خطای معیار میانگین
۰/۳۵	۸۲/۱۳	۳۸/۳۵	
۰/۱۰	۸/۵۳	۵/۷۵	

بررسی همبستگی بین شاخص تمایز در زمان آزمون حافظه اجتماعی با جفت‌شدگی زمانی نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان آشنایی با هم‌نوع جدید

برای ارزیابی بیشتر رابطه میان شاخص تمایز در زمان آزمون حافظه اجتماعی با ارتباط عملکردی نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC، رابطه شاخص تمایز با جفت‌شدگی زمانی دو ناحیه نیز با محاسبه کمیت همبستگی متقابل میان دو سیگنال ثبت شده از دو ناحیه مذکور نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. مقادیر جفت‌شدگی زمانی در باندهای فرکانسی مختلف در جدول ۳ ارائه شده است. نتایج حاصل از ارزیابی آماری با آزمون پیرسون نشان داد که همبستگی معنی‌داری میان دو کمیت شاخص تمایز و جفت‌شدگی زمانی در باندهای فرکانسی تتا، بتا و گامای سریع ($p < 0.05$) برای باندهای بتا و گامای سریع و $p < 0.01$ برای باند تتا وجود داشت (شکل ۳).

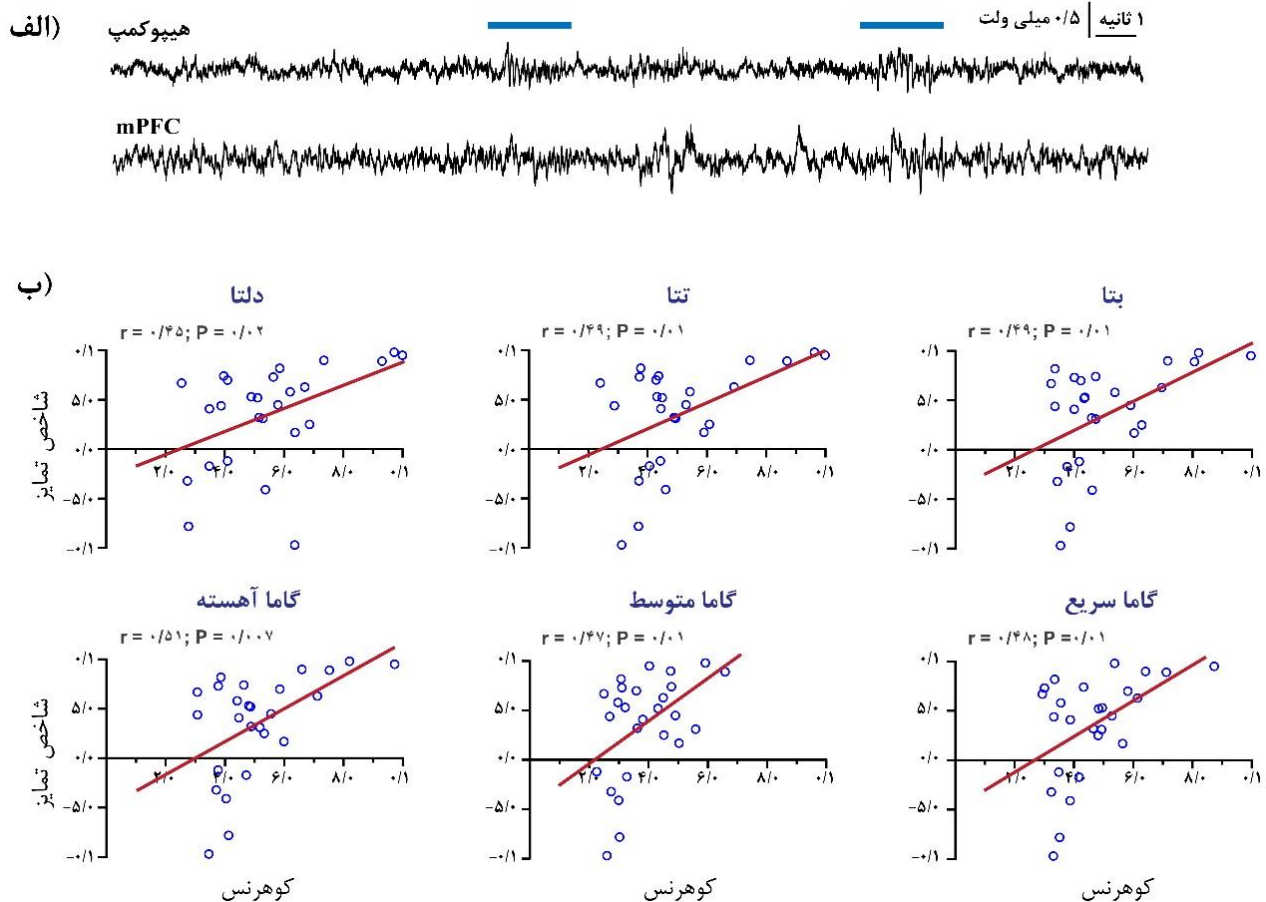
بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که در سطح الکتروفیزیولوژیک ارتباط عملکردی میان هیپوکمپ شکمی و mPFC در مرحله کدگذاری حافظه اجتماعی، با عملکرد حافظه اجتماعی در مرحله بازیابی همبستگی دارد. این نتیجه به‌ویژه در باندهای فرکانسی تتا، بتا و گامای سریع بیشتر بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تعاملات پویا میان این دو ناحیه نقش مهمی

در رمزگذاری و به دنبال آن بازیابی حافظه اجتماعی دارند. آزمون سه محفظه‌ای استفاده شده در این مطالعه به‌عنوان یک ابزار استاندارد برای ارزیابی حافظه اجتماعی در مدل‌های حیوانی توانسته است معیارهای دقیقی را برای ارزیابی رفتار اجتماعی حیوانات فراهم کند. در این آزمون، حیوان به‌طور انتخابی تمایل دارد که بیشترین زمان را با هم‌نوع جدید صرف کند. این رفتار جستجو، که به‌عنوان شاخص تمایز برای حافظه اجتماعی استفاده می‌شود، اطلاعات مهمی را در خصوص یادگیری و ذخیره‌سازی حافظه اجتماعی در اختیار می‌گذارد. تمایز بین هم‌نوعان آشنا و جدید به‌عنوان یک رفتار تکاملی مهم در فرآیندهای حافظه اجتماعی در موش‌ها شناخته می‌شود. با توجه به رفتار جستجوگرانه ذاتی در آن‌ها، در آزمون حافظه اجتماعی نیز آن‌ها تمایل دارند به هم‌نوعان جدید بیشتر از هم‌نوعان آشنا توجه کنند، زیرا موش جدید برای آنها یک محرک جدید است که در پردازش اطلاعات اجتماعی جدید نقش مهمی دارد. برخلاف موش‌ها، انسان‌ها در محیط اجتماعی زمان بیشتری را صرف تعامل با افراد آشنا می‌کنند، اما با این حال هنگامی که آن‌ها با افراد جدید مواجه می‌شوند، منابع توجهی بیشتری را به شناسایی فرد جدید اختصاص می‌دهند، زیرا این تعاملات به‌عنوان منابع اطلاعات جدید می‌توانند به سازگاری فرد با محیط‌های اجتماعی مختلف کمک کنند.

جدول ۲- کوهرنس در باندهای فرکانسی مختلف پتانسیل‌های میدانی ثبت شده از نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان آشنایی با حیوان جدید در موش بزرگ آزمایشگاهی

گاما متوسط	گاما آهسته	بتا	تتا	دلتا	میانگین
۰/۴۶۴	۰/۳۸۶	۰/۵۰۹	۰/۵۱۴	۰/۵۵۰	
۰/۰۲۸	۰/۰۲۲	۰/۰۳۴	۰/۰۳۸	۰/۰۳۹	خطای معیار میانگین



شکل ۲- الف) نمونه‌ای از ثبت پتانسیل‌های میدانی موضعی ثبت شده از نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان آشنایی با هم‌نوع جدید. خطوط افقی آبی رنگ زمان تعامل با حیوان هم‌نوع را نشان می‌دهد. ب) همبستگی بین شاخص تمایز به دست آمده در زمان بازیابی حافظه اجتماعی و جفت‌شدگی فرکانسی (ارزیابی شده با محاسبه کوهرنس) نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان کدگذاری حافظه اجتماعی در باندهای فرکانسی مختلف در موش بزرگ آزمایشگاهی. آزمون همبستگی پیرسون؛ $n = 26$.

اجازه می‌دهد که به درک بهتری از چگونگی انتقال اطلاعات در نواحی مختلف مغز و همچنین نحوه هماهنگی بین آن‌ها در فرآیندهای شناختی پیچیده مانند حافظه اجتماعی برسیم. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که هر دو ناحیه هیپوکمپ شکمی و mPFC در پردازش حافظه اجتماعی دخیل هستند [۸، ۱۲]. هیپوکمپ شکمی به عنوان محل ذخیره حافظه اجتماعی شناخته می‌شود و در بازیابی اطلاعات مربوط به این نوع از حافظه نیز نقش محوری دارد. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ اوکایاما و همکارانش رد حافظه اجتماعی (انگرام‌ها) را در هیپوکمپ شکمی نشان دادند [۲]. ناحیه mPFC نیز در یکپارچه‌سازی اطلاعات اجتماعی و انتخاب پاسخ رفتاری مناسب نقش کلیدی دارد [۱۵].

میانگین شاخص تمایز در این مطالعه ۰/۳۵ بود. مقدار مثبت این شاخص نشان می‌دهد که یادگیری اجتماعی و بنابراین کدگذاری حافظه اجتماعی در حیوانات صورت گرفته است و بنابراین باید بتوان نشانه‌های آن را در فعالیت‌های نورونی در مغز دنبال کرد. از طرف دیگر ثبت پتانسیل‌های میدانی در این مطالعه از نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC نیز این امکان را فراهم کرد که فعالیت‌های نورونی در این نواحی مغزی در مقیاس زمانی دقیق مورد بررسی قرار گیرد. یکی از مزایای اصلی ثبت پتانسیل‌های میدانی این است که به‌ویژه با استفاده از دقت زمانی بالا، می‌توان تعاملات دینامیک و لحظه‌ای بین نواحی مغزی مختلف را که در فرآیندهای پیچیده‌ای چون حافظه اجتماعی دخالت دارند، ارزیابی کرد. این امکان به ما

جدول ۳- ضریب همبستگی متقابل در باندهای فرکانسی مختلف پتانسیل‌های میدانی ثبت شده از نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان آشنایی با حیوان جدید در موش بزرگ آزمایشگاهی

گاما سریع	گاما متوسط	گاما آهسته	بتا	تتا	دلتا	
۰/۳۹۸	۰/۳۳۹	۰/۵۵۷	۰/۴۸۴	۰/۴۸۵	۰/۵۹۰	میانگین
۰/۰۴۲	۰/۰۲۴	۰/۰۳۷	۰/۰۴۳	۰/۰۴۳	۰/۰۴۱	خطای معیار میانگین

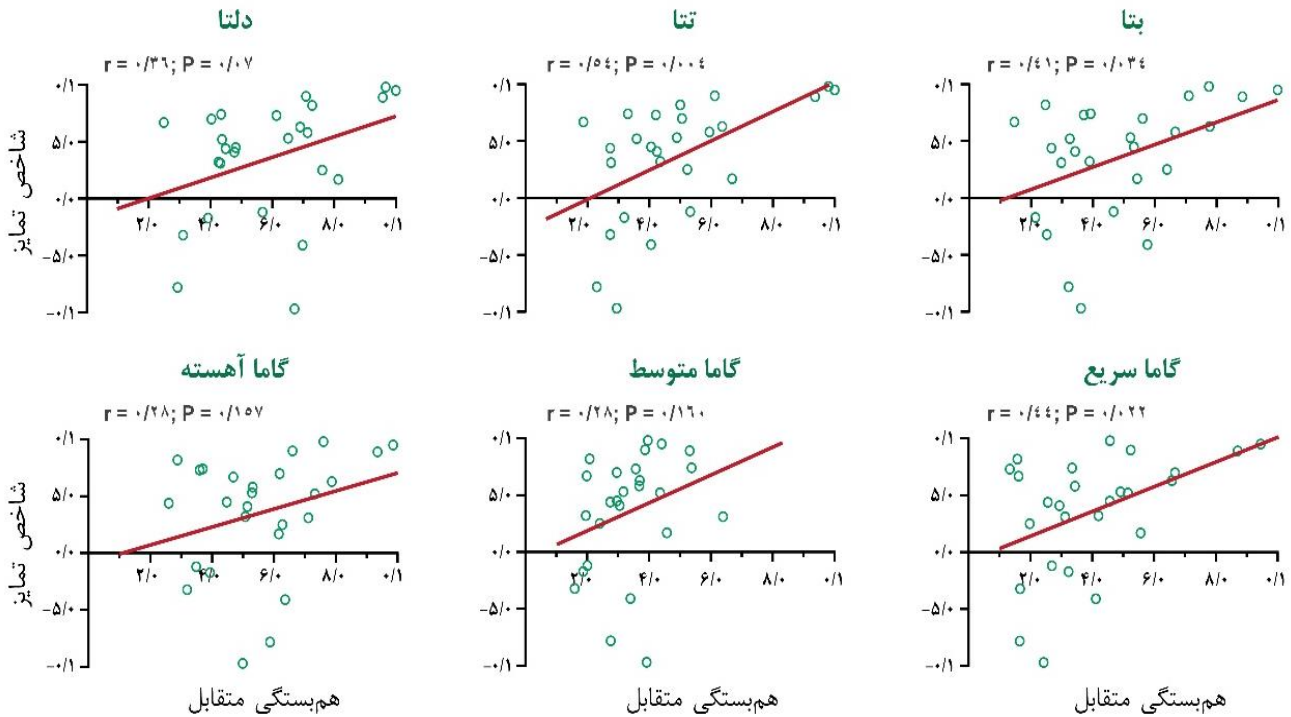
نواحی دخیل در پردازش‌های شناختی در حین انجام آزمون‌های حافظه در حیوانات می‌شوند [۱۷]. بنابراین، ارتباط هیپوکمپ شکمی و mPFC ممکن است با یادگیری اجتماعی و رمزگذاری اطلاعات مربوط به حافظه اجتماعی مرتبط باشد.

مشاهده همبستگی معنادار در باند گاما (به‌ویژه گامای سریع) می‌تواند بیانگر هم‌زمان‌سازی مدارهای نورونی و پردازش موضعی مرتبط با پردازش شناختی باشد. به طور کلی، نوسانات گاما در هیپوکمپ یکی از مکانیسم‌های کلیدی برای کدگذاری حافظه رویدادی محسوب می‌شوند. در مرحله کدگذاری، نوسانات گاما با تنظیم زمان‌بندی شلیک نورون‌ها احتمالاً موجب می‌شوند که بازنمایی‌های نورونی مرتبط با رویدادهای هم‌زمان با دقت بالایی از یکدیگر متمایز شوند. این فرآیند به ویژه در هماهنگی و تعامل با ریتم تتای هیپوکمپ اهمیت دارد. پیشنهاد شده است که فازهای متفاوت تتا به جدا کردن توالی‌های رویدادی و سازمان‌دهی آن‌ها در قالب خاطرات رویدادی کمک می‌کنند [۱۸]. امواج گاما نیز با فاز خاصی از چرخه‌های تتا جفت شده و "پنجره‌های زمانی" ایجاد می‌کنند که طی آن‌ها نورون‌ها با هماهنگی بالا فعال گردیده و کدگذاری مؤثر اطلاعات را ممکن می‌سازند. پیشنهاد شده است که در mPFC، افزایش فعالیت گاما در طول تعامل اجتماعی با یک فرد جدید ممکن است در پردازش و ادغام اطلاعات مختلف از جمله اطلاعات بینایی و بویایی مشارکت کند [۱۹]. این نوسانات به نگهداری فعال و به‌روزرسانی اطلاعات در فرآیندهای حافظه کاری نیز کمک می‌کنند [۲۰]. از منظر شبکه‌ای، نوسانات گامای هیپوکمپ نه تنها پردازش‌های درون‌هیپوکمپی را تقویت می‌کنند، بلکه ممکن است از طریق هم‌نوسانی با mPFC تبادل اطلاعات را تسهیل نمایند. این هم‌زمانی فعالیت بین‌ناحیه‌ای کمک می‌کند که اطلاعات مرتبط با اهداف شناختی به‌صورت انتخابی وارد فرآیند ذخیره‌سازی شوند [۲۰].

ارتباط عملکردی هیپوکمپ شکمی-mPFC در محدوده

ثبت پتانسیل‌های میدانی در مقایسه با سایر روش‌های ارزیابی ارتباط عملکردی نظیر تصویربرداری عملکردی مغز، تصویربرداری کلسیم و الکترومغناطیس‌نگاری روش در دسترس‌تری است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که همبستگی مشاهده شده میان ارتباط عملکردی دو ناحیه هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان آشنایی با حیوان جدید که با ثبت پتانسیل‌های میدانی ارزیابی شد و شاخص تمایز در زمان آزمون حافظه معنی‌دار بود. با توجه به دقت زمانی و مکانی بالای ثبت پتانسیل‌های میدانی، می‌توان نتیجه گرفت که تعامل بیشتر هیپوکمپ شکمی و mPFC در مرحله رمزگذاری با بازیابی بهتر حافظه اجتماعی در ارتباط است و می‌تواند عمل‌کرد حیوان در آزمون حافظه را پیش‌بینی کند.

یکی از یافته‌های این مطالعه، همبستگی معنی‌دار میان ارتباط عملکردی هیپوکمپ شکمی-mPFC در طی آشنایی با حیوان جدید در باندهای فرکانسی مختلف به خصوص در باندهای تتا و گاما، که نقش شناخته‌شده‌تری در پردازش‌های مرتبط با حافظه دارند، با حافظه اجتماعی بود. مطالعات پیشین نیز گزارش کرده‌اند که نوسانات تتا نقش مهمی در هماهنگی فعالیت نورونی بین هیپوکمپ و mPFC در زمان تشکیل و بازیابی حافظه دارند [۱۶]. نشان داده شده است که در زمان رمزگذاری حافظه رویدادی، ارتباط عملکردی بین هیپوکمپ و mPFC در محدوده تتا افزایش می‌یابد [۱۶]. از آنجایی که mPFC ورودی‌های قوی از هیپوکمپ، به ویژه از ناحیه CA1، که دارای فعالیت تتا واضح است، دریافت می‌کند، پیشنهاد شده است که هیپوکمپ ممکن است منبع نوسانات تتا در این ناحیه باشد [۱۷]. این نوسانات در mPFC ممکن است نقش مهمی در نگهداری و پردازش اطلاعات دخیل در حافظه کاری داشته باشند [۱۷]. به طور کلی این نوسانات یکپارچه‌سازی اطلاعات از مناطق مختلف مغز را تسهیل کرده و برای کدگذاری حافظه ضروری هستند [۱۷]. در مورد هیپوکمپ نیز پیشنهاد شده است که این ریتم‌ها سبب تسهیل ورودی‌های این ناحیه به سایر



شکل ۳- همبستگی بین شاخص تمایز به دست آمده در زمان بازیابی حافظه اجتماعی و جفت‌شدگی زمانی (ارزیابی شده با محاسبه کمیت همبستگی متقابل) نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان کدگذاری حافظه اجتماعی در باندهای فرکانسی مختلف در موش بزرگ آزمایشگاهی. آزمون همبستگی پیرسون؛ $n = 26$.

بین هیپوکمپ و mPFC می‌تواند فرآیندهای شناختی پیچیده‌ای مانند حافظه کاری را بهبود دهد. مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که نوسانات دلتا به عنوان نوعی فیلتر عمل می‌کنند که فعالیت شبکه‌های مغزی غیرمربوط را کاهش داده و اجازه می‌دهند منابع پردازشی به سمت فعالیت‌های شناختی که نیازمند توجه و تمرکز هستند، معطوف گردد [۲۳].

داده‌های مطالعه حاضر نشان داد که همبستگی میان شاخص تمایز هم‌نوع جدید با کمیت کوهرنس در همه باندهای فرکانسی و با کمیت کراس کورلیشن در باندهای تتا، بتا و گامای سریع مشاهده شد. این امر نشان می‌دهد که هیپوکمپ شکمی و mPFC بیشتر از طریق جفت‌شدگی نوسانی (فرکانسی) با هم ارتباط دارند تا از طریق همبستگی کلی فعالیت‌های نرونی. از آنجا که ارتباط عملکردی نواحی مختلف مغزی اغلب بر اساس فاز امواج است تا بر اساس دامنه آن‌ها، نتیجه به دست آمده دور از انتظار نیست، و کمیت کوهرنس معمولاً ارتباط عملکردی نواحی مختلف در زمان پردازش شناختی را بهتر نمایان می‌سازد. پیشنهاد شده است که هیپوکمپ وقایع را در قالب توالی‌های زمانی- مکانی کدگذاری

نوسانات بتا نیز همبستگی معنی‌داری با عملکرد حافظه اجتماعی در این مطالعه نشان داد. شواهد نشان می‌دهد که ریتم‌های بتا به عنوان سازوکاری عمومی برای پردازش و یکپارچه‌سازی اطلاعات حسی در مناطق مختلف مغزی به کار می‌روند. این ریتم‌ها در هیپوکمپ نقشی کلیدی در پیوند میان یادگیری حسی و تصمیم‌گیری مبتنی بر حافظه نقش مهمی ایفا می‌کنند [۲۱]. برای این منظور، هیپوکمپ از طریق ریتم‌های بتا با نواحی دیگر مغز، از جمله mPFC، در تعامل است. این ارتباطات شرایطی را فراهم می‌سازد که در آن تجربه‌های حسی جدید می‌توانند در حافظه تثبیت شده و در ادامه به عنوان مرجعی برای انتخاب‌ها و رفتارهای هدایت‌شده توسط حافظه به کار گرفته شوند [۲۱]. در mPFC نیز نوسانات بتا در پردازش اطلاعات مربوط به تصمیم‌گیری و حافظه کاری نقش مهمی دارند. افزایش توان نوسانات بتا در این ناحیه معمولاً با توجه بیشتر به اطلاعات و پردازش شناختی بهتر مرتبط است [۲۲].

لازم به ذکر است که در طی تعامل اجتماعی با هم‌نوع جدید، ارتباط عملکردی mPFC و هیپوکمپ در باند دلتا نیز افزایش پیدا کرد. گزارش شده است که هماهنگی نوسانات دلتا

غیرطبیعی در زمان مرحله آشنایی و مرحله آزمون حافظه اجتماعی در هیچ‌یک از حیوانات مشاهده نشد، اما این مسئله ممکن است تا اندازه‌ای بر تعامل میان حیوانات اثرگذار بوده باشد و نتایج این مطالعه را مقداری تحت تأثیر قرار داده باشد که این موضع نیز از محدودیت‌های این مطالعه به حساب می‌آید.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که تعامل عملکردی هیپوکمپ شکمی و mPFC اهمیت زیادی در شکل‌گیری حافظه اجتماعی دارد و نشان می‌دهد که ارتباط عملکردی این دو ناحیه در زمان کدگذاری حافظه می‌تواند شاخص پیش‌بینی‌کننده‌ای برای کیفیت بازیابی این نوع حافظه باشد. علاوه بر این یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که رمزگذاری حافظه اجتماعی احتمالاً با واسطه تعاملات دینامیک دو ناحیه هیپوکمپ شکمی و mPFC و با واسطه باندهای فرکانسی مختلف صورت می‌پذیرد. این یافته‌ها می‌توانند به درک بهتر مکانیسم‌های عصبی زیرساختی در فرآیندهای اجتماعی و حافظه مرتبط با آن کمک کنند. با این حال، از آنجا که این نتایج تنها بر اساس داده‌های پتانسیل‌های میدانی به‌دست آمده است، برای درک دقیق‌تر فرآیندهای دخیل در تعامل عملکردی هیپوکمپ شکمی و mPFC و ارتباط آن با حافظه اجتماعی نیاز به مطالعات تکمیلی سلولی و مولکولی است.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است. بدین وسیله از حمایت این مرکز سپاسگزاری می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس با کد IR.MODARES.AEC.1401.016 انجام شده است.

می‌کند. mPFC با استفاده از اطلاعات زمینه‌ای و اهداف شناختی، انتخاب می‌کند که کدام ویژگی‌های رویداد مهم‌ترند [۲۴].

نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که ارتباط عملکردی نواحی هیپوکمپ شکمی و mPFC در زمان آشنایی با هم‌نوع جدید و کدگذاری اطلاعات حافظه اجتماعی به یک باند فرکانسی خاص محدود نمی‌شود، بلکه احتمالاً با واسطه باندهای فرکانسی مختلف صورت می‌گیرد. یافته‌های این مطالعه همچنین پیشنهاد می‌کنند که کاهش ارتباط عملکردی هیپوکمپ شکمی و mPFC در مرحله کدگذاری حافظه اجتماعی می‌تواند منجر به اختلال در تمایز اجتماعی گردد. این پیشنهاد با نتایج مطالعاتی که اختلال در تعامل هیپوکمپ-mPFC را در بیماری‌هایی با اختلال رفتارهای اجتماعی مثل اوتیسم و اسکیزوفرنی گزارش کرده‌اند، هم‌راستا است [۲۵].

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی مواجه است. اول اینکه ثبت فعالیت نورونی تنها در دو ناحیه هیپوکمپ شکمی و mPFC انجام شد و سایر نواحی درگیر در شبکه اجتماعی مانند آمیگدال، سیتوم میانی، ناحیه تگمنتوم شکمی و هیپوتالاموس به‌طور مستقیم مورد ارزیابی قرار نگرفتند. دوم، همبستگی میان شاخص تمایز با ارتباط عملکردی دو ناحیه مورد بررسی به معنای رابطه علی میان آن‌ها نیست و برای مشخص کردن نقش علی این تعاملات به مطالعات بیشتری نیاز است. یکی از محدودیت‌های دیگر این مطالعه عدم ثبت پتانسیل‌های میدانی در طی فرآیند بازیابی حافظه اجتماعی است. ثبت جفت‌شدگی پتانسیل‌های میدانی موضعی در طی آشنایی (یا به عبارتی بازیابی حافظه اجتماعی) و مقایسه آن با دوره آشنایی اولیه می‌تواند به ما کمک کند که به‌طور دقیق‌تری فرآیندهای مغزی مرتبط با حافظه اجتماعی را تحلیل کنیم و نحوه تعامل نواحی هیپوکمپ شکمی و قشر پیش‌پیشانی میانی را در طول مراحل مختلف حافظه اجتماعی (رمزگذاری و بازیابی) بررسی کنیم. همچنین بایستی تأکید کرد که یافته‌های این مطالعه بر اساس ثبت پتانسیل‌های میدانی بود و برای درک بهتر تعامل‌های دو ناحیه هیپوکمپ شکمی و mPFC در سطوح پایین دست، به مطالعات تکمیلی سلولی و مولکولی نیاز است.

لازم به ذکر است که به دلیل ضرورت ثبت پتانسیل‌های میدانی، همه حیوانات مورد آزمون در این مطالعه دارای سوکت مخابراتی تعبیه شده بر روی سر بودند. اگر چه هیچ رفتار

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ث.م.ب.: انجام مطالعه و آنالیز آماری؛ س.ج.م.: مشاوره؛ ا.ش.: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله.

اظهاری نامه

حین آماده‌سازی این اثر، نویسنده از ابزار هوش مصنوعی چت‌جی‌پی‌تی برای تهیه بخش‌های محدودی از نسخه اولیه دست‌نوشته بهره گرفت. تمامی جملات تولیدشده توسط این ابزار توسط نویسنده بازبینی شدند و مورد استفاده مستقیم قرار نگرفتند. پس از به‌کارگیری این ابزار، نویسنده محتوای متن را بازبینی و ویرایش کرده و مسئولیت کامل محتوای منتشر شده را بر عهده دارد.

فهرست منابع

- [1] Okuyama T, Social memory engram in the hippocampus. *Neurosci Res* 129 (2018) 17–23.
- [2] Okuyama T, Kitamura T, Roy DS, Itoharu S, Tonegawa S, Ventral CA1 neurons store social memory. *Science* 353 (2016) 1536–1541.
- [3] Montagrin A, Saiote C, Schiller D, The social hippocampus. *Hippocampus* 28 (2018) 672–679.
- [4] Deng X, Gu L, Sui N, Guo J, Liang J, Parvalbumin interneuron in the ventral hippocampus functions as a discriminator in social memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116 (2019) 16583–16592.
- [5] Svoboda E, McKinnon MC, Levine B, The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44 (2006) 2189–2208.
- [6] Piefke M, Weiss PH, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR, Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain* 126 (2003) 650–668.
- [7] Zhao Z, Zeng F, Wang H, Wu R, Chen L, Wu Y, Li S, Shao J, Wang Y, Wu J, Feng Z, Gao W, Hu Y, Wang A, Cheng H, Zhang J, Chen L, Wu H, Encoding of social novelty by sparse GABAergic neural ensembles in the prelimbic cortex. *Sci Adv* 8 (2022) eabo4884.
- [8] Sun Q, Li X, Li A, Zhang J, Ding Z, Gong H, Luo Q, Ventral Hippocampal-Prefrontal Interaction Affects Social Behavior via Parvalbumin Positive Neurons in the Medial Prefrontal Cortex. *iScience* 23 (2020) 100894.
- [9] Perkins AE, Woodruff ER, Chun LE, Spencer RL, Varlinskaya E, Deak T, Analysis of c-Fos induction in response to social interaction in male and female Fisher 344 rats. *Brain Res* 1672 (2017) 113–121.
- [10] Ochsner KN, Lieberman MD, The emergence of social cognitive neuroscience. *Am Psychol* 56 (2001) 717–734.
- [11] Amodio DM, Frith CD, Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7 (2006) 268–277.
- [12] Phillips ML, Robinson HA, Pozzo-Miller L, Ventral hippocampal projections to the medial prefrontal cortex regulate social memory. *Elife* 8 (2019).
- [13] Khazipov R, Zaynutdinova D, Ogievetsky E, Valeeva G, Mitrukhnina O, Manent J-B, Represa A, Atlas of the postnatal rat brain in stereotaxic coordinates. *Frontiers in neuroanatomy* 9 (2015) 161.
- [14] Moy SS, Nadler JJ, Perez A, Barbaro RP, Johns JM, Magnuson TR, Piven J, Crawley JN, Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes Brain Behav* 3 (2004) 287–302.
- [15] Grossmann T, The role of medial prefrontal cortex in early social cognition. *Front Hum Neurosci* 7 (2013) 340.
- [16] Backus AR, Schoffelen J-M, Szebényi S, Hanslmayr S, Doeller CF, Hippocampal-Prefrontal Theta Oscillations Support Memory Integration. *Curr Biol* 26 (2016) 450–457.
- [17] Colgin LL, Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Curr Opin Neurobiol* 21 (2011) 467–474.
- [18] Tamura M, Spellman TJ, Rosen AM, Gogos JA, Gordon JA, Hippocampal-prefrontal theta-gamma coupling during performance of a spatial working memory task. *Nat Commun* 8 (2017) 2182.

- [19] Cao W, Lin S, Xia Q-Q, Du Y-L, Yang Q, Zhang M-Y, Lu Y-Q, Xu J, Duan S-M, Xia J, Feng G, Xu J, Luo J-H, Gamma Oscillation Dysfunction in mPFC Leads to Social Deficits in Neuroligin 3 R451C Knockin Mice. *Neuron* 97 (2018) 1253-1260.e7.
- [20] Bai W, Liu Y, Liu A, Xu X, Zheng X, Tian X, Liu T, Hippocampal-prefrontal high-gamma flow during performance of a spatial working memory. *Brain Res Bull* 207 (2024) 110887.
- [21] Miles JT, Kidder KS, Mizumori SJY, Hippocampal beta rhythms as a bridge between sensory learning and memory-guided decision-making. *Front Syst Neurosci* 17 (2023) 1187272.
- [22] Subramaniam K, Hinkley LBN, Mizuiri D, Kothare H, Cai C, Garrett C, Findlay A, Houde JF, Nagarajan SS, Beta-band activity in medial prefrontal cortex predicts source memory encoding and retrieval accuracy. *Sci Rep* 9 (2019) 6814.
- [23] Kiss T, Hoffmann WE, Hajós M, Delta oscillation and short-term plasticity in the rat medial prefrontal cortex: modelling NMDA hypofunction of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 14 (2011) 29-42.
- [24] Preston AR, Eichenbaum H, Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr Biol* 23 (2013) R764-73.
- [25] Sigurdsson T, Duvarci S, Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition, Behavior and Psychiatric Disease. *Front Syst Neurosci* 9 (2015) 190.

Research paper

Correlation of ventral hippocampus-medial prefrontal cortex functional connectivity during social memory encoding with social discrimination ability in rats—a field potential study and behavioral model of social memory

Sana Barghi¹, Javad Mirnajafi-Zadeh^{1,2}, Amir Shojaei^{1,2*}

1. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Institute for Brain and Cognition, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 13 September 2025

Accepted: 4 November 2025

Abstract

Introduction: The ventral hippocampus (vHip) and the medial prefrontal cortex (mPFC) are key brain regions involved in social memory formation. However, the functional interaction between these two areas during encounters with a novel conspecific and the subsequent formation of social memory is not fully understood. This study investigated the relationship between the functional connectivity of these two regions during social memory formation and subsequent social memory performance.

Methods: Male Wistar rats (weighing 260-270 g) underwent stereotaxic surgery for the implantation of electrodes into the vHip and mPFC. Following a recovery and habituation period, the animals were introduced to a novel conspecific for 10 minutes. Local field potentials were recorded from vHip and mPFC during social interaction in this period (social memory encoding phase) and frequency and time coupling between the two regions were calculated. Two hours later, a social memory test was conducted (social memory retrieval phase). A statistical correlation was then evaluated between the discrimination index from the social memory test and the degree of frequency and phase coupling that occurred during the initial interaction with the novel animal.

Results: The results revealed a significant correlation between the discrimination index and frequency coupling in various frequency bands. Furthermore, a significant correlation was found between the discrimination index and time coupling in the theta, beta, and fast gamma frequency bands.

Conclusion: The findings of this study suggest that social memory encoding is likely mediated by dynamic interactions between the ventral hippocampus and mPFC, through various frequency bands.

Keywords: Social interaction, stereotaxic surgery, memory encoding, memory retrieval, ventral hippocampus, medial prefrontal cortex, functional connectivity

Please cite this article as follows:

Barghi S, Mirnajafi-Zadeh J, Shojaei A. Correlation of ventral hippocampus-medial prefrontal cortex functional connectivity during social memory encoding with social discrimination ability in rats—a field potential study and behavioral model of social memory. *Iran J Physiol Pharmacol* 9 (2025) 97-109.

*Corresponding author: am.shojaei@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8783-2851)