IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۰، دوره ۵، پیاپی ۱۵، صفحه ۱۸۵-۱۷۷

مقاله پژوهشی

اثرات محیط غنی‌شده و اکسی توسین بر نقایص حافظه و یادگیری اجتنابی ناشی از جدایی از مادر در موش‌های صحرایی نوجوان

سارا جوشی، خدیجه اسماعیل‌پور*، وحید شیبانی*

مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

دریافت: ۳ مهر ۱۴۰۰ پذیرش: ۲۵ آبان ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهند که جدایی از مادر (Maternal Separation) در اوایل زندگی ممکن است منجر به نقص‌های شناختی شود. یکی از عوامل تعدیل‌کننده استرس، محیط غنی‌شده است که فرصت‌های بهتری را برای کاوش‌کردن در محیط فراهم می‌کند. از طرف دیگر، نوروپپتید اکسی‌توسین باعث کاهش اثرات استرس بر مغز می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات محیط غنی‌شده و اکسی‌توسین داخل بینی بر یادگیری و حافظه اجتنابی در موش‌های صحرایی است که جدایی از مادر را تجربه کرده‌اند.

روش‌ها: حیوانات در هشت گروه مورد مطالعه قرارگرفتند؛ کنترل، کنترل + محیط غنی شده، جدایی از مادر، جدایی از مادر+ محیط غنی شده، کنترل + سالین، کنترل + اکسی توسین، جدایی از مادر+ سالین، جدایی از مادر + اکسی توسین. در گروه جدایی از مادر، موش‌های نوزاد از روز ۱ تا ۲۱ پس از تولد روزانه به مدت ۱۸۰ دقیقه جدایی از مادر را تجربه کردند. سپس از روز ۲۲-۳۴ پس از تولد در محیط غنی‌شده قرارگرفتند و/یا اکسی‌توسین (۲ میکروگرم بر میکرولیتر) را به‌صورت داخل بینی دریافت کردند و در دوره نوجوانی مورد سنجش آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی به وسیله دستگاه شاتل باکس (Shuttle box) قرارگرفتند.

یافته‌ها: موش‌های جداشده از مادر تعداد شوک بیشتری در مقایسه با موش‌های کنترل دریافت کردند. هم‌چنین در گروه جدایی از مادر، تاخیر زمانی ورود به محفظه تاریک کاهش یافت. محیط غنی‌شده و اکسی‌توسین هر یک توانستند این نقص‌های ناشی از جدایی از مادر را بهبود ببخشند.

نتیجه‌گیری: محیط غنی‌شده و اکسی‌توسین احتمالاً می‌توانند بهبوددهنده نقص‌های شناختی ناشی از استرس باشند.

واژه‌های کلیدی: اکسی‌توسین، جدایی از مادر، محیط غنی‌شده، یادگیری و حافظه اجتنابی

مقدمه

عوامل محیطی در اوایل زندگی بر فرایندهای تکوین طبیعی تاثیرگذار هستند [۱]. تجارب اولیه زندگی، شامل رفتار و مراقبت والدین، می‌توانند عملکردهای شناختی و رفتاری را در مراحل بعدی زندگی شکل دهند [۲]. ازاین‌رو تجارب نامطلوب ممکن است اثرات زیان‌آوری بر سیستم‌های مختلف فیزیولوژیکی داشته باشند [۱]. به‌دلیل شیوع بالا و عواقب شدید استرس اولیه در انسان، مدل‌های جانوری استرس پس از تولد توسعه یافته‌اند. یکی از مدل‌هایی که بیشترین میزان استفاده را دارد، جدایی مکرر نوزادان از مادر (MS)[1] می‌باشد [۳، ۱]. ازآنجایی‌که پس از تولد یک برهم‌کنش متقابل طبیعی بین مادر و نوزاد برای رشد و تکوین مناسب در بیش‌تر پستانداران

[1] Somatosensory

* نویسندگان مسئول مکاتبات: esmaeilpour@kmu.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-5349-9285)
vsheibani@kmu.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-4321-6103)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

ضروری است، قطع این برهم‌کنش ممکن است منجر به تغییرات پایدار در نوروبیولوژی، فیزیولوژی و رفتار احساسی در بزرگسالی شود [۵، ۴]. به‌نظرمی‌رسد که عواقب MS، حداقل به‌طورجزئی، به‌دلیل تغییر در پاسخ به استرس است [۱]. جدایی از مادر در روزهای اول زندگی جوندگان می‌تواند منجر به تغییرات شناختی از جمله تغییرات یادگیری و حافظه شود [۶، ۳]. اثرات زیان‌بار استرس بر فرآیندهای یادگیری و به‌خصوص یادگیری اجتنابی به طور گسترده‌ای مستند شده است [۷]. مطالعات نشان داده‌اند که جدایی از مادر منجر به اختلال در یادگیری اجتنابی و حافظه بازشناختی در دوره نوجوانی [۳] می‌شود.

مطالعات پیشین برخی از متغیرهای محافظت‌کننده و تعدیل‌گر که پاسخ‌های استرس را تعدیل می‌کنند (مثل تیمارهای دارویی و شرایط محیطی) شناسایی کرده‌اند [۸]. قرارگرفتن در محیط غنی‌شده احتمالا از برخی اثرات زیان‌آور استرس جلوگیری می‌کند و اثرات مثبتی بر پلاستیسیتی سیناپسی و سیستم‌های پاداش مغز دارد [۸]. محیط غنی‌شده ترکیبی پیچیده از محرکات اجتماعی، فعالیت ذهنی، فیزیکی و حسی- پیکری[2] [۸, ۵] است که فرصت‌های بهتری را برای برهم‌کنش متقابل و کاوش‌کردن در محیط در مقایسه با محیط استاندارد فراهم می‌کند. نتایج مطالعات حاکی از آن است که محیط غنی‌شده پس از، از شیر گرفتن قادر به کاهش نقص‌های شناختی ناشی از جدایی از مادر در موش‌های صحرایی بزرگسال می‌باشد [۵]. از عوامل دیگری که عملکردهای شناختی را تعدیل می‌کند اکسی‌توسین است. این نوروپپتید ۹ آمینواسیدی در رفتارهای اجتماعی [۱۰، ۹]، فرایندهای یادگیری و حافظه نقش دارد [۱۰-۱۳]. نتایج مطالعات حاکی از آن است که اکسی‌توسین بر پلاستیسیتی سیناپسی وابسته به فعالیت در هیپوکمپ اثرگذار است و منجر به افزایش حافظه بازشناختی می‌گردد [۱۲].

مطالعات نشان داده‌اند که تفاوت‌های وابسته به سن در تغییرات رفتاری و فیزیولوژیکی القا شده توسط MS دیده می‌شود و به‌نظر می‌رسد دوره تکوینی جانور عامل مهمی برای اثرات MS باشد [۱۴]. باتوجه به مطالب گفته شده، در مطالعه حاضر اثرات محیط غنی‌شده و اکسی‌توسین داخل بینی بر یادگیری و حافظه اجتنابی موش‌های صحرایی جداشده از مادر در دوره نوجوانی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

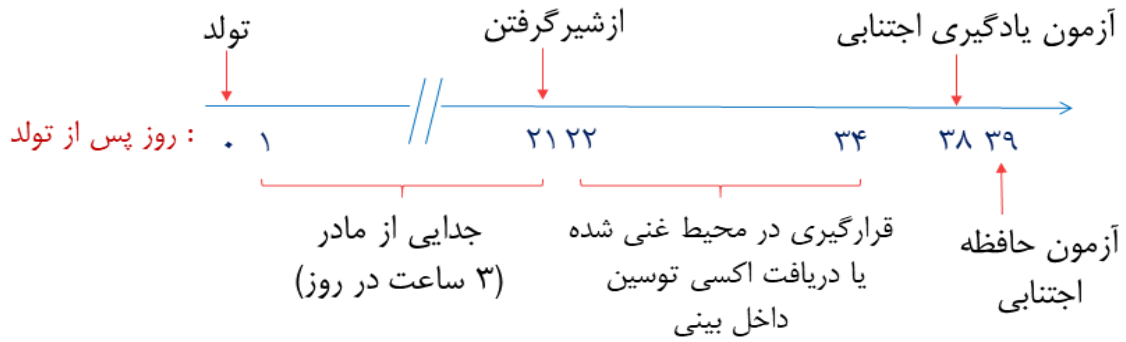
در این مطالعه از موش‌های صحرایی نژاد ویستار استفاده شد. در آغاز موش‌های نر و ماده با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم به‌هدف جفت‌گیری با هم در قفس نگهداری می‌شدند. موش‌های صحرایی تحت شرایط استاندارد آزمایشگاهی و دسترسی به آب و غذای کافی قرار داشتند. حیوانات در شرایط مراقبتی یکسانی با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی/روشنایی در دمای اتاق نگهداری می‌شدند. موش‌های باردار دو بار در روز برای اطلاع از تولد نوزادان سرکشی می‌شدند. روز تولد نوزادان به‌عنوان روز پس از تولد صفر در نظر گرفته می‌شد. همه پروتکل‌های آزمایشگاهی توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان تایید گردید (کد اخلاق: IR.KMU.REC.1400.020).

گروه‌ها و روش انجام مطالعه

حیوانات در هشت گروه مورد مطالعه قرار گرفتند؛ (۱) گروه کنترل متشکل از موش‌های صحرایی سالم و دست نخورده‌ای بود که در روز ۲۱ از شیر گرفته می‌شدند و در نوجوانی مورد سنجش قرار گرفتند (۸ سر). (۲) گروه جدایی از مادر که از روز ۱ تا ۲۱ پس از تولد روزانه به مدت ۱۸۰ دقیقه جدایی از مادر را تجربه می‌کردند، در روز ۲۱ از شیر گرفته می‌شدند و در نوجوانی مورد سنجش قرار گرفتند (۸ سر). (۳) گروه جدایی از مادر+ محیط غنی‌شده؛ این گروه از روز ۱ تا ۲۱ پس از تولد روزانه به‌مدت ۱۸۰ دقیقه جدایی از مادر را تجربه می‌کردند، در روز ۲۱ از شیر گرفته می‌شدند و از روز بعد تا روز ۳۴ در محیط غنی‌شده قرار می‌گرفتند. سپس در نوجوانی مورد سنجش قرار گرفتند (۸ سر). (۴) گروه جدایی از مادر + اکسی‌توسین؛ این گروه از روز ۱ تا ۲۱ پس از تولد روزانه به مدت ۱۸۰ دقیقه جدایی از مادر را تجربه می‌کردند و در روز ۲۱ از شیر گرفته می‌شدند. سپس از روز ۲۲ تا ۳۴ اکسی‌توسین را به میزان ۲میکروگرم/میلی‌لیتردریافت می‌کردند و در نوجوانی مورد سنجش قرار گرفتند (۸ سر). (۵ و ۶) گروه‌های کنترل + اکسی‌توسین (۷ سر) و کنترل + محیط غنی‌شده (۸ سر)؛ این گروه‌ها در روز ۲۱ از شیر گرفته می‌شدند و از روز ۲۲ تا روز ۳۴ به ترتیب اکسی‌توسین داخل بینی دریافت کردند یا در محیط غنی‌شده قرار گرفتند. سپس در نوجوانی مورد سنجش قرار گرفتند.

[2] Somatosensory

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]



نمودار ۱– زمان انجام جدایی از مادر، تیمارها و آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی.

(۷ و ۸) گروه‌های کنترل + سالین و جدایی از مادر + سالین؛ این گروه‌ها در روز ۲۱ از شیر گرفته می‌شدند. سپس از روز ۲۲ تا ۳۴ سالین (شم اکسی‌توسین) دریافت می‌کردند و در نوجوانی مورد سنجش قرار گرفتند (۷ سر). نمودار شماره ۱ زمان انجام جدایی از مادر، تیمارها و آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی را نشان می‌دهد.

نحوه ایجاد مدل جدایی از مادر

پس از جفت‌گیری موش‌های صحرایی نر و ماده، موش‌های ماده حامله چند روز قبل از زایمان در قفس جدا نگهداری می‌شدند. روز تولد نوزادان به‌عنوان روز پس از تولد صفر در نظر گرفته می‌شد. از روزهای پس از تولد ۱ تا ۲۱، نوزادان هر روز به مدت ۱۸۰ دقیقه (از ساعت ۱۱:۳۰–۸:۳۰) از مادر خود جدا می‌شدند به این نحو که ابتدا مادر در قفس دیگری قرار داده می‌شد، سپس نوزادان یکی‌یکی برداشته شده و در قفسی دیگر درون انکوباتور قرار داده می‌شدند. انکوباتور دما و رطوبت مورد نیاز نوزادان را تامین می‌کند (۰/۵ ± ۳۰ درجه سانتی‌گراد دما و ۴٪ ± ۵۲ رطوبت). در طول مدت جدایی، مادر در اتاق مجزایی نگهداری می‌شد تا از تبادل بویایی یا صدازدن های مافوق صوت بین مادر و نوزادانش جلوگیری شود. پس از گذشت ۱۸۰ دقیقه، ابتدا نوزادان و به دنبال آن‌ها مادر به قفس اصلی بازگردانده می‌شدند [۱۵].

ویژگی‌های محیط غنی‌شده (EE)[3]

حیوانات به مدت ۱۳ روز (روز ۲۲ تا ۳۴ پس از تولد) در قفس‌های بزرگ‌تری (۲۰ × ۳۰ × ۶۰ سانتی‌متر) نسبت به قفس‌های استاندارد (۱۵ × ۲۰ × ۴۰ سانتی متر) نگهداری می‌شدند. قفس‌های محیط غنی‌شده شامل اشیایی مانند اسباب‌بازی‌های پلاستیکی، بلوک، چرخ دویدن، تاب، پناهگاه، نردبان، تونل و غیره بود. ۹–۶ سر موش در یک قفس محیط غنی‌شده قرار داده می‌شدند (در مقایسه با ۴ سر موش در یک قفس استاندارد) [۱۶].

طریقه تجویز اکسی‌توسین داخل بینی

حیوان به‌هوش با دست مهار می‌شد و ۱۰ میکرولیتر از محلول ۲ میکروگرم بر میکرولیتر اکسی‌توسین که در سالین ۰/۹٪ حل شده، به‌صورت دوطرفه به رایناریوم[4] (ناحیه پوست بدون موی اطراف حفرات بینی که گفته می‌شود به میزان زیادی به‌وسیله پایانه‌های عصبی آزاد عصب دهی شده است) اعمال می‌شد. تجویز به‌وسیله یک پیپت انجام می‌شد. مقدار مساوی از محلول به رایناریوم راست و چپ به‌وسیله نوک پیپت تقسیم می‌شد (هر طرف ۵ میکرولیتر) و اجازه داده می‌شد تا به اپیتلیوم فلس‌دار[5] نفوذ کند. گروه شم اکسی‌توسین به میزان ۱۰ میکرولیتر سالین ۰/۹٪ دریافت می‌کرد [۱۷].

آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی

آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی بر اساس ترجیح ذاتی جوندگان به محیط‌های بسته و تاریک انجام می‌شود. دستگاه برای انجام آزمایش یک شاتل باکس است که از دو محفظه تاریک و روشن با اندازه برابر و یک درب قابل کنترل بین آن‌ها تشکیل شده است.

[3] Enriched Environment

[4] Rhinarium
[5] Squamous

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

۱- سازش و عادت به فضای داخل دستگاه

برای سازش و عادت به شرایط محیط، حیوان داخل بخش روشن به‌گونه‌ای قرار داده می‌شود که رو به سمت مقابل بخش تاریک باشد، بعد از ۱۰ ثانیه درب بین دو محفظه باز و اجازه داده می‌شود حیوان آزادانه وارد بخش تاریک گردد. زمان تاخیر در ترک بخش روشن و ورود به قسمت تاریک (STL[6]) ثبت می‌شود و اگر بیشتر از ۶۰ ثانیه بود نشان‌دهنده این است که حیوان برای محیط تاریک تمایل ندارد و از مطالعه خارج می‌شود.

۲- مرحله آموزش یا اکتساب

دو ساعت بعد از تجربه سازش مرحله آموزش یا اکتساب انجام می‌شود و مجددا حیوان به همان صورت قبل داخل ناحیه روشن قرار داده می‌شود. مرحله آموزش یا اکتساب شبیه مرحله سازش و عادت است به جز اینکه بلافاصله بعد از ورود حیوان به محفظه تاریک درب بسته و شوک الکتریکی (با فرکانس ۵۰ هرتز، شدت ۰/۵ میلی آمپر و مدت ۲ ثانیه) به کف دست و پای حیوان داده می‌شود و به مدت ۲۰ ثانیه داخل دستگاه می‌ماند و سپس خارج می‌شود. ۲ دقیقه بعد مجددا مرحله آموزش تکرار می‌گردد و اگر دوباره وارد محفظه تاریک شود، شوک می‌گیرد. این کار تا جایی تکرار می‌شود که حیوان دیگر وارد محفظه تاریک نشود (یادگیری اتفاق افتاده). تعداد دفعاتی که حیوان شوک می‌گیرد ثبت می‌شود (حافظه کوتاه مدت).

۳- مرحله به خاطرآوری

به یاد آوری پاسخ‌های اجتنابی غیرفعال، یک روز بعد پس از آموزش مجددا اندازه‌گیری می‌شود. در این مرحله مشابه مراحل قبل هر یک از موش‌های صحرایی داخل محفظه روشن قرار داده می‌شوند و مدت زمان تاخیر برای ورود مجدد به محفظه تاریک ثبت می‌گردد. در حین این مرحله به حیوان شوک داده نمی‌شود. ماکزیمم زمان برای STL سیصد ثانیه است [۱۸].

آنالیز آماری

برای آنالیز همه داده‌ها از نرم‌افزار Graph Pad Prism نسخه ۸ استفاده شد. آنالیز داده‌های آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی براساس آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه[7] و تست تعقیبی توکی[8] انجام شد. در صورت غیرنرمال بودن داده‌ها، از آزمون غیرپارامتریک مربوطه (کروسکال–والیس[9]) استفاده شد. داده‌ها به‌صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین نشان داده شده‌اند و در صورت وجود $p < ۰/۰۵$، تفاوت معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

اثر جدایی از مادر و محیط غنی‌شده بر یادگیری و حافظه اجتنابی در شاتل باکس

تست یادگیری: آنالیز آماری کروسکال–والیس نشان داد که تعداد شوک‌های دریافت‌شده در گروه جدایی از مادر در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است ($p = ۰/۰۴$، نمودار ۲الف). تجربه قرارگیری در محیط غنی‌شده منجر به کاهش تعداد شوک‌های دریافتی در گروه جدایی از مادر + محیط غنی‌شده در مقایسه با گروه جدایی از مادر شد ($p < ۰/۰۰۱$). هیچ تفاوت معنی‌داری در این پارامتر بین گروه‌های کنترل+ محیط غنی‌شده و جدایی از مادر+ محیط غنی‌شده و گروه کنترل مشاهده نشد.

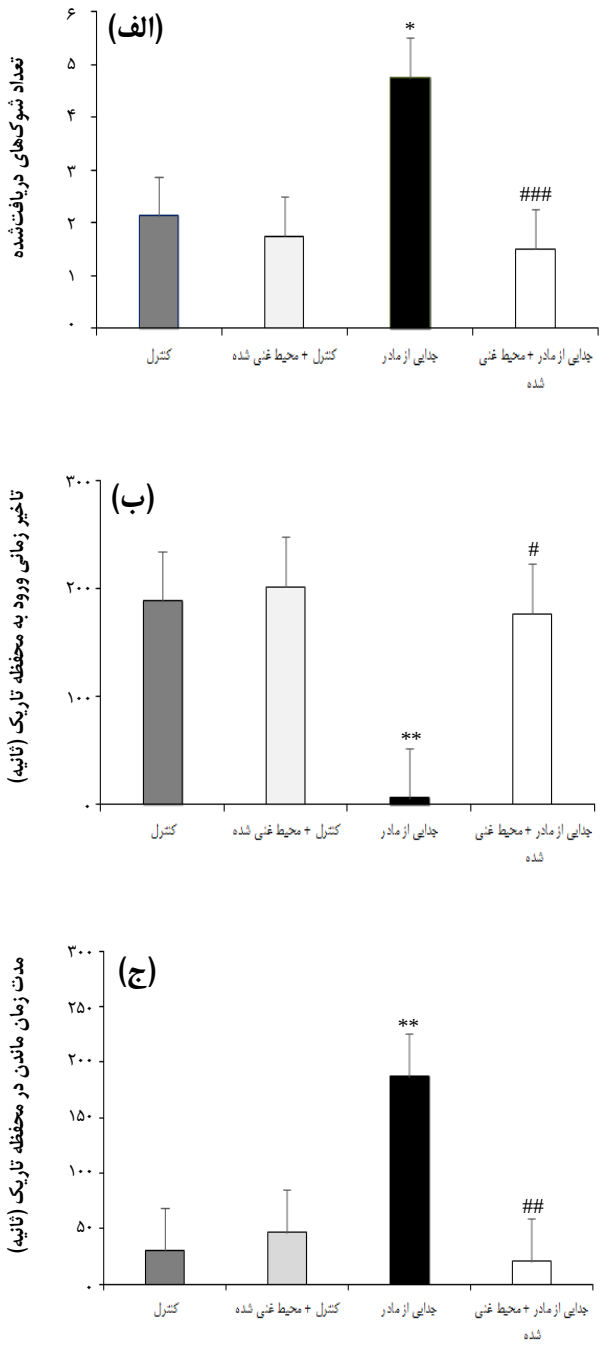
تست حافظه بلندمدت: آنالیز آماری کروسکال–والیس نشان داد که تاخیر زمانی ورود به محفظه تاریک در گروه جدایی از مادر در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است ($p = ۰/۰۰۲$، نمودار ۲ب). تجربه قرارگیری در محیط غنی‌شده منجر به افزایش تاخیر زمانی ورود به محفظه تاریک در گروه جدایی از مادر+ محیط غنی‌شده در مقایسه با گروه جدایی از مادر شد ($p = ۰/۰۱$). هیچ تفاوت معنی‌داری در این پارامتر بین گروه‌های کنترل + محیط غنی‌شده و جدایی از مادر + محیط غنی‌شده و گروه کنترل مشاهده نشد.

آنالیز آماری کروسکال–والیس نشان داد که مدت زمان ماندن در محفظه تاریک در گروه جدایی از مادر در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است ($p = ۰/۰۰۴$، نمودار ۲ج). تجربه قرارگیری در محیط غنی‌شده منجر به کاهش مدت زمان ماندن در محفظه تاریک در گروه جدایی از مادر + محیط غنی‌شده در مقایسه با گروه جدایی از مادر شد ($p = ۰/۰۰۵$).

[6] Step Through Latency

[7] One-way ANOVA
[8] Tukey
[9] Kruskal-Wallis

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]



نمودار ۲- اثر جدایی از مادر و محیط غنی‌شده بر یادگیری و حافظه اجتنابی در شاتل باکس. داده‌ها به‌صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. *: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$، **: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل با $p < ۰/۰۱$، #: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جدایی از مادر با $p < ۰/۰۵$، ##: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جدایی از مادر با $p < ۰/۰۱$ و ###: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جدایی از مادر با $p < ۰/۰۰۱$. تعداد در همه گروه‌ها ۸ سر.

اثر جدایی از مادر و اکسی‌توسین بر یادگیری و حافظه اجتنابی در شاتل باکس

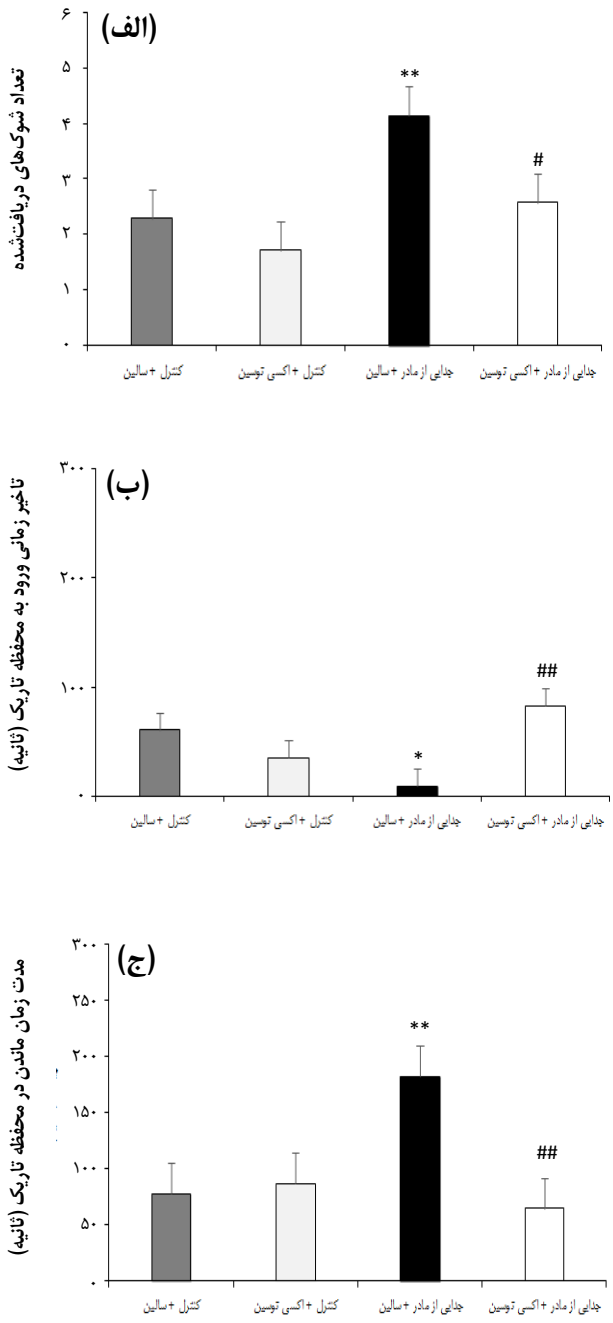
تست یادگیری: آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها در تعداد شوک‌های دریافت شده وجود دارد (مقدار (۲۴ و ۳)F: ۷/۷۴۴ و مقدار ضریب تعیین[10] (مربع R): ۰/۴۹۱). تعداد شوک‌های دریافت‌شده در موش‌های گروه جدایی از مادر + سالین در مقایسه با گروه کنترل + سالین افزایش یافته است ($p = ۰/۰۰۹$، نمودار ۳الف). تیمار با اکسی‌توسین منجر به کاهش تعداد شوک‌های دریافتی در گروه جدایی از مادر + اکسی‌توسین در مقایسه با گروه جدایی از مادر + سالین شد ($p = ۰/۰۳$). هیچ تفاوت معنی‌داری در این پارامتر بین گروه‌های کنترل + اکسی‌توسین و جدایی از مادر + اکسی‌توسین و گروه کنترل + سالین مشاهده نشد.

تست حافظه بلندمدت: آنالیز آماری کروسکال–والیس نشان داد که تاخیر زمانی ورود به محفظه تاریک در موش‌های گروه جدایی از مادر + سالین در مقایسه با گروه کنترل + سالین کاهش یافته است ($p = ۰/۰۱$، نمودار ۳ب). تیمار با اکسی‌توسین منجر به افزایش تاخیر زمانی ورود به محفظه تاریک در گروه جدایی از مادر + اکسی‌توسین در مقایسه با گروه جدایی از مادر + سالین شد ($p = ۰/۰۰۴$). هیچ تفاوت معنی‌داری در این پارامتر بین گروه‌های کنترل + اکسی‌توسین و جدایی از مادر + اکسی‌توسین و گروه کنترل + سالین مشاهده نشد.

آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها در مدت زمان ماندن در محفظه تاریک وجود دارد (مقدار (۲۴ و ۳)F: ۶/۹۶۴ و مقدار ضریب تعیین (مربع R): ۰/۴۶۵). مدت زمان ماندن در محفظه تاریک در موش‌های گروه جدایی از مادر + سالین در مقایسه با گروه کنترل + سالین افزایش یافته است ($p = ۰/۰۰۷$، نمودار ۳ج). تیمار با اکسی‌توسین منجر به کاهش مدت زمان ماندن در محفظه تاریک در گروه جدایی از مادر + اکسی‌توسین در مقایسه با گروه جدایی از مادر + سالین شد ($p = ۰/۰۰۲$). هیچ تفاوت معنی‌داری در این پارامتر بین گروه‌های کنترل + اکسی‌توسین و جدایی از مادر + اکسی‌توسین و گروه کنترل + سالین مشاهده نشد.

[10] Coefficient of determination

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]



نمودار ۳- اثر جدایی از مادر و اکسی‌توسین بر یادگیری و حافظه اجتنابی در شاتل باکس. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. *: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$، **: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل با $p < ۰/۰۱$، #: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جدایی از مادر با $p < ۰/۰۵$، ##: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جدایی از مادر با $p < ۰/۰۱$. تعداد در همه گروه‌ها ۷ سر.

بحث

در مطالعه حاضر اثرات محیط غنی‌شده و اکسی‌توسین داخل بینی بر یادگیری و حافظه اجتنابی در دوره نوجوانی موش‌های صحرایی نر جداشده از مادر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج ما نشان داد که جدایی از مادر یادگیری و حافظه اجتنابی را دچار نقص کرده است. محیط غنی‌شده و اکسی‌توسین داخل بینی توانستند نقص ناشی از جدایی از مادر را بهبود ببخشند.

تجربیات اولیه در زندگی شامل استرس، می‌توانند عملکرد و ساختار مغز را تحت تاثیر قرار دهند [۱۹]. مطالعات نشان داده‌اند که یادگیری و حافظه فضایی در موش صحرایی که در ده روز اول زندگی لیس زدن و تمیز کردن[11] بیش‌تری از مادرشان دریافت کردند، ارتقا می‌یابد. درمقابل، جدایی از مادر در دوره‌های بحرانی تکوین مغز بر برخی جنبه‌های پلاستیسیتی عصبی تاثیرگذار است و ممکن است منجر به نقص‌های شناختی همانند رفتار شبه اضطرابی و شبه افسردگی [۱۴] و نیز نقص‌های یادگیری و حافظه فضایی [۱۹، ۴] و غیر فضایی [۶، ۳] در جوندگان شود.

یافته‌های ما نشان داد که جدایی از مادر یادگیری اجتنابی را کاهش داده است. موش‌های جداشده از مادر تعداد شوک بیشتری در مقایسه با گروه کنترل دریافت کردند. جدایی از مادر هم‌چنین حافظه اجتنابی را در موش‌های نوجوان دچار نقص کرد. در این موش‌ها مدت زمان ماندن در محفظه تاریک در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت و و تاخیر زمانی ورود به محفظه تاریک کاهش یافت. این یافته هم‌راستا با مطالعات پیشین است که نشان داد جدایی از مادر منجر به اختلال در یادگیری و حافظه اجتنابی می‌شود [۳]. یافته‌های پیشین نشان داده‌اند که یادگیری غیرفعال، وابسته به هیپوکمپ است. آسیب‌های هیپوکمپ ممکن است منجر به نقص در یادگیری این تست شوند [۲۰]. بعلاوه، آمیگدال، نقش مهمی در یادگیری اجتنابی مهاری[12] دارد [۲۱]. از این رو، مطالعات بافت‌شناسی و الکتروفیزولوژی در آینده به منظور فهم بهتر مکانیسم‌های دخیل در اثرات جدایی از مادر بر این عملکرد شناختی مورد نیاز است.

در مطالعه حاضر، قرارگیری موش‌های جداشده از مادر در محیط غنی شده موجب بهبود یادگیری و حافظه اجتنابی شد.

[11] Licking and grooming
[12] Inhibitory avoidance learning

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

اگرچه تجربیات نامطلوب اوایل زندگی همانند جدایی از مادر تا زمان بزرگسالی ادامه می‌یابند، برخی از این اثرات می‌توانند توسط محیط مطلوب جبران شوند. مطالعات نشان داده‌اند که محیط غنی‌شده (به‌مدت ۳۹ روز) توانست نقص یادگیری اجتنابی ناشی از جدایی از مادر را برطرف کند [۵]. بعلاوه، قرارگرفتن در محیط غنی‌شده در طول کل دوره نوجوانی توانست نقص‌های یادگیری و حافظه ناشی از جدایی از مادر را در بزرگسالی بهبود بخشد [۲۲]. مطالعات فوق الذکر اثرات محیط غنی‌شده را بر نقص‌های ناشی از جدایی از مادر در زمان بزرگسالی مورد مطالعه قرار داده بودند. در این مطالعه نشان دادیم که محیط غنی‌شده به‌عنوان ترکیبی از محرکات حسی، حرکتی، شناختی و اجتماعی توانست نقص یادگیری و حافظه اجتنابی ناشی از جدایی از مادر را در دوره نوجوانی بهبود بخشد. بعلاوه ما نشان دادیم که حتی تجربیات کوتاه محیط غنی‌شده (۱۳ روز در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات پیشین) برای غلبه بر نقص‌های شناختی ناشی از جدایی از مادر کافی است.

در مطالعه حاضر، تیمار موش‌های جداشده از مادر با اکسی‌توسین داخل بینی موجب بهبود یادگیری و حافظه اجتنابی شد. به‌دلیل اینکه نوروپپتید اکسی‌توسین تعدیل‌کننده رفتارهای اجتماعی و غیراجتماعی متعددی از جمله مراقبت مادرانه، پرخاشگری، حافظه اجتماعی، اضطراب و مقابله با استرس است، مطالعات متعددی اثرات اکسی‌توسین را به‌عنوان درمانی برای اختلالات عصبی مورد بررسی قرار داده‌اند [۲۳]. تجویز اکسی‌توسین داخل بینی، اثرات مثبتی بر نقص‌های یادگیری و حافظه در ماز آبی موریس ناشی از استرس مزمن داشته است [۲۴] و در موش‌های صحرایی اثرات استرس را بر حافظه و پلاستیسیتی کاهش داده است [۲۵]. با این وجود، هیچ مطالعه‌ای تاکنون اثرات تجویز داخل بینی اکسی‌توسین را بر یادگیری و حافظه اجتنابی جوندگانی که تحت جدایی از مادر بودند، مورد بررسی قرار نداده بود. مطالعات نشان داده‌اند که استرس، سیگنالینگ ERK[13] را در هیپوکمپ کاهش می‌دهد که این کاهش با نقص حافظه مرتبط است. احتمال می‌رود بخشی از اثرات اکسی‌توسین در معکوس کردن اثرات استرس بر حافظه ، از طریق جلوگیری از کاهش سیگنالینگ ERK باشد [۲۵].

مطالعه پیشین ما نشان داد که جدایی از مادر منجر به افزایش سطح کورتیکوسترون پلاسما، نقص حافظه و یادگیری فضایی، کاهش فعالیت حرکتی و افزایش رفتار شبه‌اضطرابی و نیز نقص رفتار اجتماعی در موش‌های نر نوجوان شد [۱۷]. بکارگیری اکسی‌توسین داخل بینی (۲ میکروگرم بر میکرولیتر در ۱۰ میکرولیتر به مدت ۷ روز) توانست نقص رفتار اجتماعی و یادگیری و حافظه فضایی را بهبود ببخشد [۱۷].

مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای بود که اثرات اکسی‌توسین داخل بینی (۲ میکروگرم بر میکرولیتر در ۱۰ میکرولیتر به مدت ۷ روز) را بر یادگیری و حافظه اجتنابی موش‌های صحرایی جداشده از مادر مورد ارزیابی قرار داد. هم‌چنین، مطالعه ما برای اولین بار نشان داد که دوره‌های کوتاه محیط غنی‌شده می‌تواند برای بازگرداندن اثرات زیان‌بار جدایی از مادر کافی باشد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که جدایی از مادر منجر به نقص یادگیری و حافظه اجتنابی در دوره نوجوانی موش‌های صحرایی می‌شود. محیط غنی‌شده و اکسی‌توسین می‌توانند به‌عنوان رویکردهای مفید در جهت ارتقای عملکرد شناختی در اختلالات عصبی مورد استفاده قرار گیرند.

سپاسگزاری

بدین وسیله مجریان از حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان کمال تشکر را دارند.

ملاحظات مالی

این مقاله با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان (با کد اخلاق IR.KMU.REC.1400.020) صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

س.ج: انجام آزمون‌ها، آنالیز داده‌ها و نوشتن مقاله؛ خ.ا.: نظارت بر پروژه، طراحی آزمایش و تفسیر نتایج و آنالیز داده‌ها؛ و.ش.: نظارت بر پروژه، پرورش ایده ارائه شده و تفسیر نتایج.

[13] Extracellar signal-regulated kinase (ERK)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

فهرست منابع

[1] Lundberg S, Martinsson M, Nylander I, Roman E, Altered corticosterone levels and social play behavior after prolonged maternal separation in adolescent male but not female Wistar rats. ***Horm Behav*** 87 (2017) 137-144.

[2] Tabbaa M, Lei K, Liu Y,Wang Z, Paternal deprivation affects social behaviors and neurochemical systems in the offspring of socially monogamous prairie voles. ***Neuroscience*** 343 (2017) 284-297.

[3] Banqueri M, Mendez M, Arias JL, Behavioral effects in adolescence and early adulthood in two length models of maternal separation in male rats. ***Behav Brain Res*** 324 (2017) 77-86.

[4] Akillioglu K, Yilmaz MB, Boga A, Binokay S, Kocaturk-Sel S, Environmental enrichment does not reverse the effects of maternal deprivation on NMDAR and BALB/c mice behaviors. ***Brain Res*** 1624 (2015) 479-488.

[5] Vivinetto AL, Suarez MM, Rivarola MA, Neurobiological effects of neonatal maternal separation and post-weaning environmental enrichment. ***Behav Brain Res*** 240 (2013) 110-118.

[6] Hulshof HJ, Novati A, Sgoifo A, Luiten PG, den Boer JA, Meerlo P, Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effect on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. ***Behav Brain Res*** 216 (2011) 552-560.

[7] Martín-García E, Darbra S, Pallarés M, Neonatal finasteride induces anxiogenic-like profile and deteriorates passive avoidance in adulthood after intrahippocampal neurosteroid administration. ***Neuroscience*** 154 (2008) 1497-1505.

[8] Mesa-Gresa P, Ramos-Campos M, Redolat R, Corticosterone levels and behavioral changes induced by simultaneous exposure to chronic social stress and enriched environments in NMRI male mice. ***Physiol Behav*** 158 (2016) 6-17.

[9] Keech B, Crowe S, Hocking DR, Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: A meta-analysis. ***Psychoneuroendocrinology*** 87 (2018) 9-19.

[10] Mielke EL, Neukel C, Bertsch K, Reck C, Möhler E, Herpertz SC, Alterations of brain volumes in women with early life maltreatment and their associations with oxytocin. ***Horm Behav*** 97 (2018) 128-136.

[11] Madularu D, Athanassiou M, Yee JR, Mumby DG, Centrally-administered oxytocin promotes preference for familiar objects at a short delay in ovariectomized female rats. ***Behav Brain Res*** 274 (2014) 164-167.

[12] Havranek T, Zatkova M, Lestanova Z, Bacova Z, Mravec B, Hodosy J, Strbak V, Bakos J, Intracerebroventricular oxytocin administration in rats enhances object recognition and increases expression of neurotrophins, microtubule-associated protein 2, and synapsin I. ***J Neurosci Res*** 93 (2015) 893-901.

[13] Hou Y, Zhao L, Zhang G, Ding L, Effects of oxytocin on the fear memory reconsolidation. ***Neurosci Lett*** 594 (2015) 1-5.

[14] Wang Q, Shao F, Wang W, Maternal separation produces alterations of forebrain brain-derived neurotrophic factor expression in differently aged rats. ***Front Mol Neurosci*** 8 (2015) 49.

[15] Joushi S, Esmaeilpour K, Taherizadeh Z, Taheri F, Sheibani V, Intergenerational effects of maternal separation on cognitive abilities of adolescent rats. ***Int J Dev Neurosci*** 80 (2020) 687-698.

[16] Mohtashami Borzadaran F, Joushi S, Taheri Zadeh Z, Sheibani V, Esmaeilpour K, Environmental enrichment and pain sensitivity; a study in maternally separated rats. ***Int J Dev Neurosci*** 80 (2020) 347-353.

[17] Joushi S, Esmaeilpour K, Masoumi-Ardakani Y, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Intranasal oxytocin administration facilitates the induction of long-term potentiation and promotes cognitive performance of maternally separated rats. ***Psychoneuroendocrinology*** 123 (2021) 105044.

[18] Esmaeilpour K, Sheibani V, Shabani M, Mirnajafi-Zadeh J, Akbarnejad Z, Low frequency stimulation reverses the kindling-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. ***Basic Clin Neurosci*** 9 (2018) 51-58.

[19] Huot RL, Plotsky PM, Lenox RH, McNamara RK, Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. ***Brain Res*** 950 (2002) 52-63.

[20] Goshen I, Yirmiya R, The Role of Pro-inflammatory Cytokines in Memory Processes and Neural Plasticity. In: Ader R, ed, Psychoneuroimmunology. 4th ed. Burlington: Academic Press, 2007: 337-377

[21] McGaugh JL, Memory: a century of consolidation. ***Science*** 287 (2000) 248-251.

[22] Zhang ZJ, Hui JJ, Liu SS, Xi GJ, Teng GJ, Chan KC, Reynold GP, Postweaning enriched environment and citalopram overcome memory deficits and anhedonia induced by maternal separation. ***Eur Neuropsychopharmacol*** 20 (2010) S399–S400.

[23] Neumann ID, Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. ***J Neuroendocrinol*** 20 (2008) 858-865.

[24] Dayi A, Cetin F, Sisman AR, Aksu I, Tas A, Gonenc S, Uysal N, The effects of oxytocin on cognitive defect caused by chronic restraint stress applied to adolescent rats and on hippocampal VEGF and BDNF levels. ***Med Sci Monit*** 21 (2015) 69-75.

[25] Lee S-Y, Park SH, Chung C, Kim JJ, Choi SY, Han JS, Oxytocin protects hippocampal memory and plasticity from uncontrollable stress. ***Sci Rep*** 5 (2015) 18540.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

Research paper

Effects of enriched environment and oxytocin on maternal separation-induced avoidance learning and memory deficits in adolescent rats

Sara Joushi, Khadijeh Esmaeilpour*, Vahid Sheibani*

Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Received: 3 September 2021 Accepted: 16 November 2021

Abstract

Background and Aim: Studies suggest that early-life maternal sepration (MS) could induce cognitive impairments. One of the stress-modulating factors is enriched environment (EE), which provides more opportunities to explore the environment. Moreover, studies have been shown that oxytocin (OT) reduces stress effects on the rat brain. The aim of this study wass to evaluate EE and OT effects on passive avoidance learning and memory in maternally separated rats.

Methods: Eight groups were evaluated during this experiments; CTRL, CTRL + EE, MS, MS + EE, CTRL + saline, CTRL + OT, MS + saline, MS + OT. In MS group, rat pups were separated from their dam for 180 min/day from post natal day (PND) 1-21. From PND 22-34 rats experienced EE and/or received intranasal OT (2 µg/µl). At adolescence, passive avoidance learning and memory of rats were evaluated in the shuttle box.

Results: MS rats received more foot shocks compared to the CTRL rats. Moreover, in comparison to CTRL animals, the latency to enter the dark chamber decreased in MS rats. EE and OT could improve these MS-induced impairments.

Conclusion: Obtained results showed that EE and OT could improve stress-induced cognitive impairments.

Keywords: Oxytocin; Maternal Separation; Enriched Environment; Passive avoidance learning and memory

Please cite this article as follows:

Joushi S, Esmaeilpour K, Sheibani V, Effects of enriched environment and oxytocin on maternal separation-induced avoidance learning and memory deficits in adolescent rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2021) 177-185.

*Corresponding authors: esmaeilpour@kmu.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-5349-9285)
vsheibani@kmu.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-4321-6103)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]