

اثر تزریق پروژسترون به موش های صحرایی تازه متولد شده بر یادگیری فضایی آنها پس از بلوغ

دکتر محمدرضا پالیزوان^{۱*}، هاجر رجبیان^۲، الهه میرزازاده^۲، یحیی ژند^۲، احسان اله غزنوی راد^۳

۱- دانشیار، دکترای فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- مربی، کارشناس ارشد میکروبی شناسی، گروه میکروبی شناسی و ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت ۸۷/۵/۲۳، تاریخ پذیرش ۸۷/۶/۲۰

چکیده

مقدمه: اگر چه نقش هورمون های استروئیدی در فعال شدن و حفظ اعمال تولید مثلی به خوبی ثابت شده است، شواهد روز افزون حکایت از تاثیر این هورمون ها بر روی حافظه و یادگیری دارند. این اثرات پیچیده بوده و بستگی به نوع یادگیری، جنس، سن و نیز محلی که در معرض هورمون های استروئیدی قرار می گیرد دارند. این مطالعه جهت تعیین نقش تجویز پروژسترون به موش های تازه متولد شده بر روی توانایی یادگیری آنها در ماز آبی موريس پس از بلوغ طراحی شده است.

روش کار: این تحقیق تجربی بر روی ۳۶ موش صحرایی نر و ماده تازه متولد شده نژاد ویستار انجام گرفت. موش ها به شکل تصادفی به شش گروه تقسیم شدند که عبارت بودند از: موش های ماده با تزریق پروژسترون، موش های نر با تزریق پروژسترون، موش های ماده با تزریق روغن کنجد، موش های نر با تزریق روغن کنجد و موش های نر و ماده کنترل. سپس گروه های پروژسترونی، هورمون را با غلظت ۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان و گروه های روغن کنجدی هم حجم پروژسترون، روغن کنجد را در روزهای ۱ و ۲ بعد از تولد دریافت کردند. ۶۰ روز پس از تزریق حافظه فضایی آنها در ماز آبی موريس مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج: تجویز روغن کنجد به موش های ماده تازه متولد شده (ولی نه موش های نر) سبب افزایش میزان حافظه فضایی در آنها نسبت به گروه کنترل و پروژسترون گردید ($p < 0.05$). اضافه کردن پروژسترون به روغن کنجد سبب شد یادگیری آنها تا سطح گروه کنترل کاهش یابد.

نتیجه گیری: نتایج تحقیق این فرضیه را که پروژسترون سبب اختلال در حافظه فضایی مرجع در موش های ماده می گردد تایید می نماید.

واژگان کلیدی: ماز آبی موريس، حافظه فضایی، روغن کنجد، پروژسترون

* نویسنده مسئول: اراک، مجتمع دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اراک

Email: palizvan@yahoo.com

مقدمه

سال‌هاست که نقش هورمون‌های استروئیدی در تکامل بخش‌هایی از مغز که در تولید مثل دخالت دارند مشخص شده است (۱). حساسیت مغز نسبت به اثر تمایز دهنده هورمون‌های جنسی به ویژه در یک دوره بحرانی در اوایل تکامل بیشتر است. در موش صحرایی (رات) دوره بحرانی برای تمایز جنسی مغز چند روز قبل از تولد آغاز شده و تا حدود ۱۰ روز پس از تولد ادامه می‌یابد (۲). در طول این مرحله مغز حساسیت فراوانی نسبت به استروژن، پروژسترون و تستوسترون پیدا می‌کند. مشخص شده است که در معرض قرار گرفتن زود هنگام با هورمون‌های جنسی اثرات مهمی بر روی مناطقی از مغز که در تولید مثل دخالت ندارند نیز می‌گردد. یکی از این مناطق هیپوکمپ است که نقش پراهمیتی را در حافظه و یادگیری، به خصوص یادگیری فضایی بازی می‌کند (۳). بنابراین به نظر می‌رسد که شرایط هورمونی می‌تواند بر روی جنبه‌های مختلفی از رفتار پستانداران همانند یادگیری و حافظه مؤثر باشد. اختلاف در میزان یادگیری فضایی در جنس نر و ماده گزارش شده و به نظر می‌رسد که این اختلاف در انسان‌ها نیز وجود داشته باشد (۴). در مجموع در مهارت‌هایی که به یادگیری فضایی نیاز داشته باشند، مردها بهتر از زن‌ها عمل می‌کنند. جواندگان نر نیز در تمرین‌های مربوط به یادگیری فضایی نسبت به ماده‌ها کمتر اشتباه می‌کنند. از جمله هورمون‌های تخمدانی که سبب اختلاف در میزان یادگیری فضایی در دو جنس نر و ماده می‌گردند می‌توان به هورمون‌های استروژن و پروژسترون اشاره کرد. پروژسترون یکی از هورمون‌های استروئیدی است که توسط تخمدان‌ها، جفت، بیضه‌ها، غدد فوق کلیه، سلول‌های گلیال و نورون‌ها ساخته می‌شود. برای سال‌ها عقیده بر این بود که پروژسترون صرفاً یک هورمون جنسی است، با این حال در اوایل سال‌های ۱۹۴۰ سلای و ماسون نشان داد که پروژسترون دارای اثرات سلداتیو (sedative)، بی‌حسی دهنده و ضد تشنجی نیز هست (۵). در

سال‌های ۱۹۸۰ توجه بر روی اعمال پروژسترون بر روی سیستم اعصاب مرکزی بیشتر شد و در نتیجه این تحقیقات، پروژسترون به عنوان یکی از نورواستروئیدها تقسیم بندی شد (۶). نورواستروئید نوعی از ترکیبات استروئیدی است که در مغز ساخته می‌شود. امروزه پروژسترون را به عنوان نورواستروئیدی می‌شناسند که تحریک‌پذیری سیستم اعصاب مرکزی را تغییر می‌دهد (۷) و از این طریق می‌تواند اثر خود را بر روی حافظه و یادگیری اعمال نماید. گیرنده‌های پروژسترونی بر روی مناطق مختلفی از مغز از قبیل قشر فرونتال، هیپوکمپ و هیپوتالاموس نیز یافت شده است (۸). در مورد اثرات هورمون‌های تخمدانی استروژن و پروژسترون بر روی حافظه و یادگیری موش‌های بالغ نتایج متناقضی وجود دارد. در حالی که بسیاری از تحقیقات گزارش کرده‌اند که حافظه مرجع (Reference memory) در ماز آبی توسط هورمون‌های تخمدانی استروژن و پروژسترون تخریب می‌گردد، بری و همکاران اختلاف معنی‌داری را در میزان این نوع حافظه در مراحل مختلف سیکل قاعدگی موش‌ها که میزان این نوع هورمون‌ها تغییر پیدا می‌کند مشاهده نکردند (۹). به این ترتیب تاثیر استروژن و پروژسترون بر روی حافظه فضایی در ماز آبی تا کنون به شکل حل نشده باقی مانده است لذا هدف از این تحقیق تعیین نقش تزریق داخل صفاقی پروژسترون به نوزادان تازه متولد شده روی میزان حافظه و یادگیری در این موش‌ها پس از بلوغ است.

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی بوده و بر روی ۳۶ موش صحرایی از نژاد ویستار (Wistar) با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم انجام گرفته است. در شروع آزمایش حیوانات در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی خاموشی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب روشن و ۷ شب تا ۷ صبح تاریک) نگهداری شده و تحت آزمایش قرار گرفتند. به جز

در پایان آزمایش ها رفتار حیوان در ماز با استفاده از نرم افزار مورد اندازه گیری قرار می گرفت (۱۱). این نرم افزار قادر به اندازه گیری مسافت طی شده توسط حیوان، متوسط سرعت حرکت حیوان و نیز مدت زمانی که حیوان در هر قسمت از ماز به سر می برد است.

کل آزمایش شامل چهار روز آموزش و یک روز آزمون بود. در هر روز، آموزش شامل چهار بار رها کردن حیوان در ماز آبی بود. برای انجام این کار ماز به چهار قسمت مساوی تقسیم شد. به این ترتیب در اطراف ماز چهار نقطه شمال، جنوب، مغرب و مشرق ایجاد می شد که در هر بار رها کردن حیوان در آب، موش از یکی از این نقاط به داخل آب رها می شد. این نقاط به شکل اتفاقی انتخاب می شدند و در هر روز از هر چهار نقطه A، B، C، D جهت رها کردن موش ها به داخل استخر استفاده می شد. در ابتدای آزمایش موش به مدت ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار می گرفت. سپس آن را از استخر خارج کرده و پس از یک دقیقه از یکی از نقاط مورد نظر در استخر رها می شد. موش ۶۰ ثانیه برای پیدا کردن سکو وقت داشت اگر در این مدت سکو را پیدا می کرد به او اجازه داده می شد تا ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و اگر در این مدت ۶۰ ثانیه حیوان قادر به پیدا کردن سکو نبود به آرامی با دست به طرف سکو راهنمایی می شد. پس از پیدا کردن سکو به او اجازه داده می شد تا ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و سپس از استخر خارج می شد. در پایان آزمایش ها در هر روز حیوان به آرامی توسط حوله خشک شده و به قفس برگردانده می شد. در روز پنجم آزمون پروب (probe) انجام می شد به این شکل که سکو را از داخل استخر خارج کرده و هر کدام از حیوانات از نقطه B به داخل استخر گذاشته شد. در مدت ۶۰ ثانیه حضور حیوان در استخر مدت زمانی را که حیوان در هر ۱۵ ثانیه در یک چهارم هدف (یک چهارم از استخر که سکو در آن قرار داشت) شنا می کرد اندازه گیری شد (۱۱).

در هنگام آزمایش آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داشت و هر چهار حیوان در یک قفس نگهداری می شدند.

این تحقیق بر روی ۳۶ نوزاد یک روزه انجام گرفت. موش ها به شکل تصادفی ساده به ۶ گروه تقسیم بندی شدند که عبارت بودند از: موش های ماده با تزریق پروژسترون، موش های نر با تزریق پروژسترون، موش های ماده با تزریق روغن کنجد، موش های نر با تزریق روغن کنجد و موش های نر و ماده کنترل که فقط سوزن انسولین وارد صفاق آنها شده بود. در این تحقیق پروژسترون تهیه شده از شرکت سیگما در روغن کنجد حل شده و با غلظت ۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن حیوان (۱۰) به موش های تازه متولد شده (روز اول یا دوم پس از تولد) به شکل داخل صفاقی تزریق شد. ۶۰ روز پس از تزریق پروژسترون، میزان توانایی یادگیری آنها در ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفت.

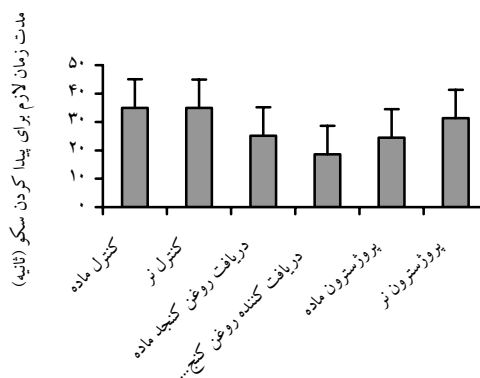
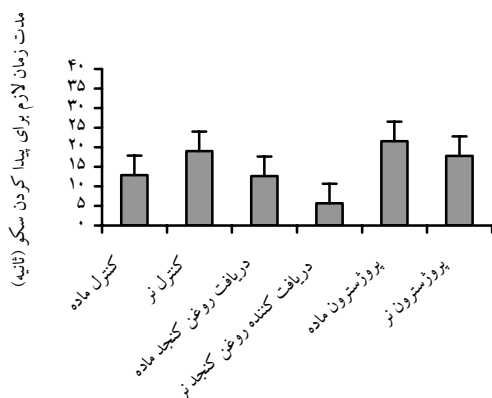
به منظور بررسی میزان یادگیری فضایی حیوانات، ماز آبی موریس مورد استفاده قرار گرفت. ماز آبی از یک مخزن آب استوانه ای سیاه رنگ به قطر ۱۴۰ سانتی متر و ارتفاع ۶۰ سانتی متر تشکیل شده است که تا ارتفاع ۳۲/۵ سانتی متری از آب پر شده است. دمای آب هم دمای اتاق آزمایشگاه و برابر با ۲۲ درجه سانتی گراد بود. یک سکوی قابل تغییر به ارتفاع ۳۰ سانتی متر (پایه پایینی که در کف استخر قرار می گرفت برابر ۳۰ سانتی متر و پایه بالایی که محل قرار گیری موش بود ۱۰ سانتی متر قطر دارد) و به رنگ سیاه در یک جایگاه مشخص از استخر قرار داده می شد. به شکلی که به اندازه ۲/۵ سانتی متر زیر آب قرار می گرفت. استخر در اتفاقی قرار گرفته بود که اشکالی در خارج از ماز بر روی دیوار آن نسب بود و در هنگام آزمایش شخص آزمایش کننده همیشه در یک جا می ایستاد. در طول آزمایش ها حرکات حیوان توسط دوربین و یو تی وی که درست در بالای ماز قرار داشت ثبت می شد و

نتایج حاصل به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین ارائه گردیده است. هم چنین برای مقایسه مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو توسط حیوانات در گروه های مختلف از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن از آزمون توکی (Tukey) استفاده شد.

نتایج

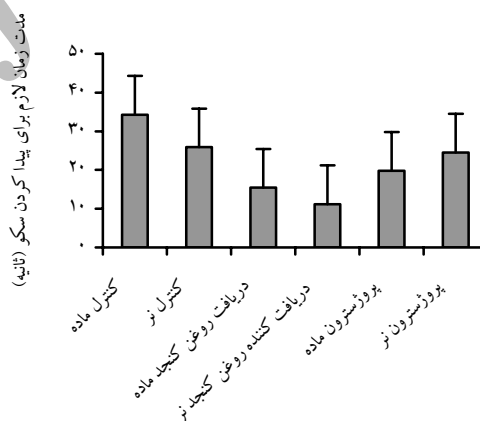
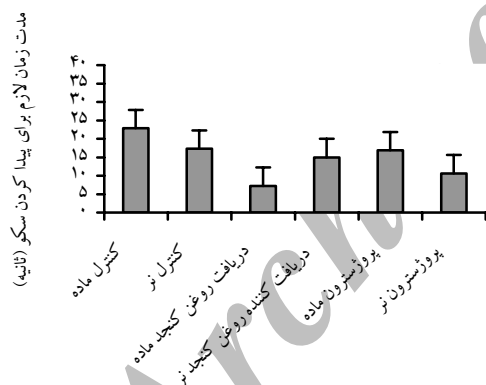
مقایسه توانایی یادگیری حیوانات در گروه های کنترل، دریافت کننده روغن کنجد و پروژسترونی نشان داد که با پیشرفت تعداد دفعات تمرین، زمان لازم برای پیدا کردن سکو کاهش می یابد. نمودار ۱ متوسط زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز اول در هر شش گروه را نشان می دهد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی اختلاف معنی داری را بین گروه های مختلف موش های ماده نشان نداد در حالی که این زمان برای موش های نر دریافت کننده روغن کنجد ($18/65 \pm 1/66$) به شکل معنی داری نسبت به موش های نر کنترل ($34/95 \pm 3/44$) و پروژسترونی ($31/33 \pm 4/73$) کمتر بود ($p < 0/05$). نمودار ۲ متوسط زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز دوم آموزش را نشان می دهد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی نشان داد که موش های ماده کنترل ($34/25 \pm 5/80$) به شکل معنی داری به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش های ماده دریافت کننده روغن کنجد ($15/45 \pm 4/15$) و پروژسترونی ($19/79 \pm 3/83$) نیاز دارند ($p < 0/05$). هم چنین بین موش های دریافت کننده روغن کنجد و پروژسترونی ماده اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت. در گروه های نر نیز مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش های نر دریافت کننده روغن کنجد ($11/18 \pm 1/99$) به شکل معنی داری نسبت به موش های نر کنترل ($25/88 \pm 5/70$) و پروژسترونی ($24/50 \pm 1/73$) کمتر بود ($p < 0/05$). بررسی نتایج حاصل از روز سوم آموزش در نمودار ۳ بیان شده است. آزمون های آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی حاکی از این بود که

موش های پروژسترونی ماده ($21/58 \pm 4/19$) به شکل معنی داری به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش های ماده دریافت کننده روغن کنجد ($12/62 \pm 3/12$) و کنترل ($12/83 \pm 3/7$) نیاز دارند ($p < 0/05$). در گروه های نر نیز مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش های نر دریافت کننده روغن کنجد ($5/65 \pm 0/48$) به شکل معنی داری نسبت به موش های نر کنترل ($19 \pm 2/21$) و پروژسترونی ($17/79 \pm 3/07$) کمتر بود ($p < 0/05$). تجزیه و تحلیل نتایج در روز چهارم آموزش نیز نشان داد که موش های دریافت کننده روغن کنجد ماده ($17/25 \pm 1/67$) به شکل معنی داری به مدت زمان کمتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش های کنترل ($22/83 \pm 3/31$) و پروژسترونی ($16/83 \pm 3/07$) نیاز دارند ($p < 0/05$). هم چنین بین موش های ماده کنترل و پروژسترونی اختلاف معنی دار آماری وجود نداشت. در گروه های نر نیز بین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش های نر کنترل ($17/29 \pm 4/86$)، دریافت کننده روغن کنجد ($14/96 \pm 3/22$) و پروژسترونی ($10/62 \pm 1/82$) اختلاف معنی داری مشاهده نشد (نمودار ۴). به دنبال اندازه گیری میزان حافظه مرجع در روز پنجم آموزش، پس از خارج کردن سکو هر کدام از موش های به مدت ۶۰ ثانیه در داخل ماز قرار داده شدند و مدت زمانی که موش ها در یک چهارم هدف شنا می کردند اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که موش های ماده دریافت کننده روغن کنجد ماده ($28/66 \pm 3/14$) به شکل معنی داری نسبت به موش های کنترل ($17/00 \pm 2/64$) و پروژسترونی ماده ($22 \pm 4/97$) زمان بیشتری را در منطقه هدف شنا کردند ($p < 0/05$). در گروه های نر، موش های پروژسترونی ($25/5 \pm 3/65$) نسبت به گروه کنترل زمان بیشتری را در منطقه هدف شنا کردند ($p < 0/05$) در حالی که بین موش های کنترل ($17/16 \pm 0/83$) و دریافت کننده روغن کنجد ($19/75 \pm 5/03$) اختلاف معنی داری وجود نداشت (نمودار ۵).



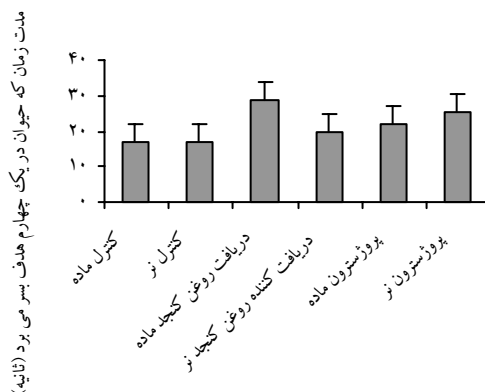
نمودار ۱. متوسط مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز اول آموزش در هر شش گروه از موش ها. اختلاف معنی داری بین گروه های مختلف موش های ماده نشان داده نشد. در حالی که این زمان برای موش های نر در گروه روغن کنجد به شکل معنی داری نسبت به موش های نر کنترل و پروژسترونی کمتر بود ($p < 0/05$).

نمودار ۲. میانگین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز دوم آموزش. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که موش های ماده کنترل به شکل معنی داری ($p < 0/05$) به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش های ماده دریافت کننده روغن کنجد و موش های نر کنترل نیاز دارند. در گروه های نر نیز نتایج نشان داد که مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش های نر دریافت کننده روغن کنجد به شکل معنی داری نسبت به موش های نر کنترل و پروژسترونی کمتر بود ($p < 0/05$).



نمودار ۳. میانگین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز چهارم آموزش. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که موش های دریافت کننده روغن کنجد ماده به شکل معنی داری ($p < 0/05$) به مدت زمان کمتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش های کنترل و پروژسترونی نیاز دارند. هم چنین تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که بین موش های ماده کنترل و پروژسترونی اختلاف معنی داری وجود ندارد. در گروه های نر نیز نتایج نشان داد که بین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش های نر کنترل روغن کنجد و پروژسترونی اختلاف معنی داری وجود ندارد.

نمودار ۴. میانگین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز دوم آموزش. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که موش های ماده کنترل به شکل معنی داری ($p < 0/05$) به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش های ماده دریافت کننده روغن کنجد و پروژسترونی نیاز دارند. تجزیه و تحلیل آماری هم چنین نشان داد که بین موش های ماده دریافت کننده روغن کنجد و پروژسترونی اختلاف معنی داری وجود ندارد. در گروه های نر نیز نتایج نشان داد که مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش های نر دریافت کننده روغن کنجد به شکل معنی داری نسبت به موش های نر کنترل و پروژسترونی کمتر بود ($p < 0/05$).



نمودار ۵. میانگین مدت زمان شنا کردن موش‌ها در یک چهارم هدف (قسمتی از ماز که سکو در آن قرار گرفته بود) در روز پنجم آموزش تجزیه و تحلیل نتایج نشان داد که موش‌های دریافت کننده روغن کنجد ماده به شکل معنی داری ($P < 0.05$) نسبت به موش‌های کنترل و پروژسترونی ماده زمان بیشتری را در منطقه هدف شنا کردند. در گروه‌های نر، موش‌های پروژسترونی نسبت به گروه کنترل زمان بیشتری را در منطقه هدف شنا کردند ($P < 0.05$) در حالی که بین موش‌های کنترل و دریافت کننده روغن کنجد اختلاف معنی داری وجود نداشت.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق روغن کنجد به موش‌های تازه متولد شده سبب افزایش توانایی یادگیری و بهبود میزان حافظه فضایی آنها در ماز آبی موریس می‌گردد. اضافه شدن پروژسترون به روغن کنجد نیز اگر چه میزان یادگیری را نسبت به گروه کنترلی که هیچ گونه ماده‌ای را دریافت نکرده‌اند افزایش داد اما با این حال میزان یادگیری نسبت به موش‌هایی که حلال پروژسترون یعنی روغن کنجد را دریافت کرده بودند کاهش نشان داد.

در مورد اثرات روغن کنجد بر روی حافظه و یادگیری نتایج را می‌توان به اثر بر روی موش‌های نر و ماده تقسیم کرد. در مورد موش‌های نر به دلیل این که در روز اول زمان لازم برای پیدا کردن سکو از گروه کنترل کمتر بود می‌توان نتیجه گرفت که روغن کنجد بر روی پارامترهای دیگری غیر از حافظه و یادگیری موثر بوده است. همان گونه که نشان داده شده است آزمایش ماز آبی

پدیده‌ای پیچیده است که علاوه بر حافظه و یادگیری می‌تواند تحت تاثیر پارامترهای دیگری همانند توان حرکتی و یا میزان انگیزه حیوان قرار گیرد به دلیل این که اختلاف در میزان یادگیری موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد با دیگر موش‌ها در روز اول آزمون معنی دار بود می‌توان نتیجه گرفت که این اختلاف ناشی از اثر روغن کنجد بر روی توان حرکتی موش‌ها و یا میزان انگیزه آنها ناشی شده است نه اثر بر روی میزان یادگیری. از طرف دیگر نتایج آزمون پروب در روز آخر آزمایش نیز نشان داد که میزان یادآوری جایگاه سکو در موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد اختلاف معنی داری با موش‌های نر کنترل و پروژسترونی نداشت که مجدداً تایید کننده این موضوع است که روغن کنجد نه بر روی حافظه که احتمالاً بر روی متغیرهای دیگری موثر بوده است.

در مورد اثر روغن کنجد بر روی میزان حافظه و یادگیری موش‌های ماده نتایج نشان داد که تزریق روغن کنجد به موش‌های ماده تازه متولد شده میزان یادگیری را در آنها افزایش می‌دهد. هم‌چنین افزایش میزان حافظه مرجع نیز با افزایش زمان طی شده در یک چهارم هدف در آزمون پروب تایید گردید. نتایج تحقیقات قبلی نیز نشان داده است که تجویز این روغن به موش‌های بالغ سبب بهبود حافظه فضایی در آنها می‌گردد (۱۲). چندین مکانیسم احتمالی برای چگونگی اثر این روغن بر روی حافظه و یادگیری در نظر گرفته شده است که از آن جمله می‌توان به وجود اسیدهای چرب لینولئیک و لینولنیک موجود در آن اشاره کرد. نشان داده شده است که این اسیدهای چرب سبب بهبود حافظه و یادگیری در موش سفید آزمایشگاهی می‌گردد (۱۳، ۱۴). از آنجائی که اسید لینولئیک موجود در روغن کنجد باعث کاهش کلاسترول می‌گردد و کاهش کلاسترول نیز به نوبه خود سبب افزایش سیالیت غشاء می‌شود می‌تواند بر روی حافظه و یادگیری موثر باشد (۱۵، ۱۶). در نهایت این که بنابر نتایج تحقیقات قبلی اثر روغن کنجد بر روی یادگیری از

نتیجه گیری

نتایج پژوهش این فرضیه را که پروژسترون سبب اختلال در حافظه فضایی مرجع در موش های ماده می گردد تایید می کند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق نتیجه پایان نامه دانشجویی خانم ها هاجر رجیبیان و الهه میرزازاده می باشد که بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی اراک تشکر می گردد.

منابع

1. MacLusky NJ, Naftolin F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 1981 20;211(4488):1294-302.
2. Schantz SL, Widholm JJ. Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals. *Environmental health perspectives*. 2001; 109(12): 1197-206.
3. McEwen BS, Gould E, Orchinik M, Weiland NG, Woolley CS. Oestrogens and the structural and functional plasticity of neurons: implications for memory, ageing and neurodegenerative processes. *Ciba Foundation symposium*. 1995; 191:52-66.
4. Williams CL, Barnett AM, Meck WH. Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. *Behavioral neuroscience*. 1990; 104(1): 84-97.
5. Selye H, Masson G. Additional steroids with luteoid activity. *Science* 1942; 358: 96(2494).
6. Baulieu EE, Robel P. Neurosteroids: A new brain function? *J. of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1990 20; 37(3):395-403.
7. Baulieu E, Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids*. 2000; 65(10-11):605-12.
8. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, et al. Progesterone receptors: form and function in brain. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008; 29(2):313-39.

طریق هورمون های جنسی ماده اعمال می شود (۱۲) این نتایج می تواند تایید کننده اختلاف اثر روغن کنجد در دو جنس نر و ماده باشد.

هم چنین نتایج این تحقیق نشان داد که اضافه کردن پروژسترون به روغن کنجد سبب کاهش میزان حافظه فضایی در این گروه از موش ها تا سطح موش های کنترل می گردد. تحقیقات مختلفی نشان داده اند که هورمون جنسی پروژسترون بر روی حافظه و یادگیری اثر مخرب دارد. دانیل در سال ۱۹۹۹ نشان داد که یادگیری موش های گنادکتومی شده در ماز آبی به شکل معنی داری بهتر از موش های دست نخورده است (۱۷). این موضوع نشان دهنده اثرات مخرب هورمون های تخمدانی بر روی یادگیری های وابسته به هیپوکمپ است. اخیرا نشان داده شده است که مدروکسی پروژسترون (medroxyprogesterone) که از نظر ساختمان شیمیایی و عملکرد شباهت زیادی با پروژسترون دارد و معمولاً به زنان یائسه تجویز می گردد سبب اختلال در حافظه و یادگیری شده و میزان شیوع دمانس را در آنها افزایش می دهد (۱۸). به نظر می رسد که تبدیل پروژسترون به مهم ترین متابولیت آن یعنی آلپرگنه نولون (Allopregnanolone) محتمل ترین مکانیسم اثر پروژسترون باشد. بسیاری از اثرات پروژسترون از طریق این متابولیت انجام می گیرد. آنزیم های ۵-آلفا ردوکتاز و ۳-آلفا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز مورد نیاز برای تولید پرگنه نولون از پروژسترون در نوره ها و سلول های گلیال مناطق مختلفی از مغز به خصوص قشر مغز و هیپوکمپ وجود دارد (۲۱-۱۹). هم چنین نشان داده شده است که آلپرگنولون تزریق شده به موش های صحرایی می تواند سبب اختلال حافظه و یادگیری آنها در ماز آبی مورس گردد. با این حال مکانیسم عمل آن تا کنون روشن نشده است (۲۴-۲۲). در نهایت پیشنهاد می گردد که اثرات حاد و مزمن پروژسترون بر روی انواع دیگری از یادگیری که در آنها جایگاه های دیگری از مغز درگیر هستند مورد بررسی قرار گیرد.

9. Berry B, McMahan R, Gallagher M. Spatial learning and memory at defined points of the Estrous Cycle: Effects on performance of a hippocampal-Dependent Task. Behavioral neuroscience. 1997; 111(2):267-74.
10. Kokate TG, Banks MK, Magee T, Yamaguchi S, Rogawski MA. Finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, blocks the anticonvulsant activity of progesterone in mice. J of Pharma and Experim Therap. 1999; 288(2):679-84.
11. Reddy DS, Castaneda DC, O'Malley BW, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of progesterone and neurosteroids in progesterone receptor knockout mice. J of Pharma and Experim Therap. 2004; 310(1):230-9.
12. Hovayda R, Moazedi AA, Rasekh A. The effect of sesame oil injection into CA1 area of hippocampus on spatial learning and memory, and its interaction with sexual steroids in adult male rats, J of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services. 2004; 3(2): 76-86.
13. Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, et al. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. J of Nutrition. 1989; 119(12):1880-92.
14. Okuyama H, Yamada K, Miyazawa D, Yasui Y, Ohara N. Dietary lipids impacts on healthy ageing. Lipids. 2007; 42(9):821-5.
15. Tamura M, Suzuki H. Effect of docosahexaenoic and linoleic acid diets on the ultrastructure of liver cells in adult mice. Inter J. for Vitamin and Nutrition Research. 1997; 67(2):134-5.
16. Yehuda S, Brandys Y, Blumenfeld A, Mostofsky DI. Essential fatty acid preparation reduces cholesterol and fatty acids in rat cortex. Intern J. of Neuroscience. 1996; 86(3-4): 249-56.
17. Daniel JM, Roberts SL, Dohanich GP. Effects of ovarian hormones and environment on radial maze and water maze performance of female rats. Physiology & Behavior. 1999; 66(1):11-20.
18. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289(20):2651-62.
19. Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. Frontiers in Neuroendocrinology. 2000; 21(1):1-56.
20. Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, Costa E, Pinna G. Decreased corticolimbic allopregnanolone expression during social isolation enhances contextual fear: A model relevant for posttraumatic stress disorder. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008; 105(14):5567-72.
21. Agis-Balboa RC, Pinna G, Pibiri F, Kadriu B, Costa E, Guidotti A. Down-regulation of neurosteroid biosynthesis in corticolimbic circuits mediates social isolation-induced behavior in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007; 104(47):18736-41.
22. Johansson IM, Birzniece V, Lindblad C, Olsson T, Backstrom T. Allopregnanolone inhibits learning in the Morris water maze. Brain Research. 2002; 934(2):125-31.
23. Matthews DB, Morrow AL, Tokunaga S, McDaniel JR. Acute ethanol administration and acute allopregnanolone administration impair spatial memory in the Morris water task. Alcoholism, Clinical and experimental Research. 2002;26(11):1747-51.
24. Turkmen S, Lundgren P, Birzniece V, Zingmark E, Backstrom T, Johansson IM. 3beta-20beta-dihydroxy-5alpha-pregnane (UC1011) antagonism of the GABA potentiation and the learning impairment induced in rats by allopregnanolone. The European J.of Neuroscience. 2004;20(6):1604-12.

Effect of progesterone administration in newborns rats on Morris Water Maze learning susceptibility after adolescence

Palizvan MR^{1*}, Rajabian H², Mirzazadeh E², Jand Y², Ghaznavi Rad E³

1- Associated professor, Physiologist, Physiology Department, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Student of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3- Instructor, Microbiologist, Microbiology Department, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received 13 Aug, 2008 Accepted 10 Sep, 2008

Abstract

Background: Although the roles of steroid hormones in the activation and maintenance of reproductive function are proved well, emerging evidence indicated that these steroids influence on performance of learning and memory. These effects are complex and vary with task, gender, and age, as well as the regimens of steroid exposure. This study was carried out in order to assess the role of progesterone administration in newborn rats on Morris water maze learning ability after adolescence.

Methods and Materials: This experimental study was carried out on 36 newborn Wistar rats. Rats were divided randomly into 6 groups; female progesterone, male progesterone, female sesame oil, male sesame oil rats and male and female control rats. Progesterone groups were treated with a single injection of progesterone (100 mg/kg) and sesame oil groups were received the same volume of sesame oil as the progesterone vehicle in day 1 or 2 after birth, 60 days later, spatial memory ability was determined in Morris water maze.

Results: The results of this study show that water maze learning can enhance by administration of sesame oil in newborn female pups in compared to progesterone and control groups ($p < 0.05$). In addition, adding progesterone to sesame oil reduce water maze learning to control level.

Conclusion: The hypothesis that progesterone impaired spatial reference memory in female rats was supported by this experiment.

Key words: Morris water maze, Spatial memory, Sesame oil, Progesterone

*Corresponding author;

Email: palizvan@yahoo.com

Address: Physiology Department, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.