Physiology and Pharmacology, 11(1), 30 - 37
Spring 2007 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Effects of REM sleep deprivation during pregnancy on spatial learning of adult male offspring of rats

Ali Mohammad Poorrahimi[1], Vahid Sheibani[2*], Mehdi Abbasnejad[1], Shahezad Mazhari[2]

1- Dept. Biology, Shahid Bahonar University of Kerman, Iran.
2- Neuroscience Research Center, Medical University of Kerman, Iran.

Archive of SID

Abstract

Introduction: There are several evidences that show various environmental stresses during pregnancy, affect physiological behavior of the offspring. In this study the effects of REM (Rapid Eye Movement) sleep deprivation of pregnant rats on spatial learning of adult male offspring by Morris water maze were investigated.

Methods: Water tank technique was used for inducing REM sleep deprivation. Pregnant rats were deprived for 3 days (E14, E15 and E16; or E17, E18 and E19) on a small platform (diameter: 5.5 cm) or a large platform (diameter: 19 cm) (sham). Undeprived (control) pregnant rats offspring were also used. Learning indices of the male offspring was evaluated using MWM.

Results: Our results showed that the traveled distance to locate on hidden platform in target quadrant and latency to find the hidden platform were decreased significantly in offspring of REM sleep deprived and sham animals ($P<0.05$).

Conclusion: Based on our results, it seems that, applied range of stress which is executed through the sleep deprivation could cause increase in spatial learning of adult male offspring rats.

Keywords: REM sleep deprivation, spatial learning, Pregnant rats offspring, Morris water maze, rat.

* Corresponding Author Email: vsheibani2@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۱ (۱)، ۳۰ - ۳۷
بهار ۱۳۸۶

فیزیولوژی و فارماکولوژی

بررسی اثرات محرومیت از خواب REM موش‌های صحرایی حامله بر یادگیری فضایی فرزندان نر بالغ آنها

علی [redacted]ررحیمی[۱]، وحید شیبانی[۲*]، مهدی عباس‌نژاد[۱] و شهرزاد مظهری[۲]
۱- [redacted]س زیست شناسی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان.
۲- [redacted]رکز تحقی[redacted]، علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان.
دریافت[redacted]ی ۸۵ بازبینی: اردیبهشت ۸۶ پذیرش: خرداد ۸۶

چکیده

مقدمه: شواهد متعددی نشان می‌دهد که استرس‌های محیطی مختلف در طی دوران بارداری موش مادر بر رفتارهای فیزیولوژیک فرزندان آنها موثر است. در این مطالعه اثر محرومیت از خواب REM (Rapid Eye Movement) مادر در دوران بارداری بر یادگیری فضایی فرزندان نر بالغ آنها بوسیله مازآبی موریس مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: برای محروم کردن حیوانات از تکنیک water tank استفاده گردید. موشهای حامله در ۵ گروه جداگانه قرار گرفتند: گروه اول فرزندان نر موش‌های باردار بودند که در روزهای ۱۴، ۱۵ و ۱۶ بارداری بوسیله سکوی کوچک (قطر: ۵/۵ سانتی متر) از خواب محروم شده بودند. گروه دوم شامل فرزندان نر بالغ موش‌های باردار بودند که روی سکوی بزرگ (قطر: ۱۹سانتی متر) بعنوان شاهد قرار گرفته بودند.. گروه سوم فرزندان نر موش‌های باردار بودند که هیچگونه محرومیتی از خواب نداشتند. در تمام گروهها حیوانات در MWM مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعه مشابهی روی ۲ گروه دیگر فرزندان موشهایی که در روزهای ۱۸،۱۷ و ۱۹ تحت استرس بودند صورت گرفت.

یافته‌ها: آنالیز آماری در مورد مسافت طی شده و زمان سپری شده تا رسیدن به سکوی مخفی در گروه‌های محروم از REM (سکوی کوچک) و گروه شاهد (سکوی بزرگ)، کاهش معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل در فرزندان نر نشان می‌دهد (P< ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: از نتایج چنین بر می‌آید که احتمالا این محدوده استرسی ناشی از قرار گرفتن حیوان باردار در روزهای ذکر شده در دستگاه محرومیت از خواب توانسته است یادگیری فرزندان نر بالغ آنها را افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: محرومیت از خواب REM، یادگیری فضایی، موش باردار، ماز آبی موریس.

مقدمه

خواب و بیداری، هر دو حالات پایه‌ای از سیستم اعصاب مرکزی بوده و مانند بسیاری از رفتارهای فیزیولوژیکی، تحت کنترل مکانیسم‌های فعال و ساعت بیولوژیک است. یک دوره خواب شبانه از دو قسمت متفاوت خواب با امواج آهسته و خواب با حرکات سریع چشم یا خواب REM، تشکیل می‌شود [۷]. خواب REM، در دوران جنینی حیوانات نیز وجود دارد، چنانچه در پستاندارانی که مغز آنها در زمان تولد نسبتا نارس است، مقدار زیادی از خواب، در مرحله REM سپری می‌شود [۲۱]. همچنین این فرضیه وجود دارد که سطح بالای خواب REM در دوران نوزادی، تسریع کننده رشد مغز بوده و ارتباط مستقیم با میزان تولید سیناپس در دستگاه عصبی دارد [۱۷]. عملکرد دیگر خواب

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: vsheibani2@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

REM، دخالت در امر یادگیری و حافظه است. بدین معنی که خوابیدن به دنبال یادگیری در تقویت حافظه دخالت دارد و اطلاعاتی که در طی بیداری کسب شده اند، در طی خواب (بویژه خواب REM) پردازش می‌شوند [۲۷]. هیپوکامپ نقش بسیار مهمی در یادگیری و حافظه، بخصوص یادگیری و حافظه فضایی دارد [۱۲]. اعمال استرس در دوران بارداری (Prenatal Stress: PS)، باعث تغییرات مورفولوژیک و پاتولوژیک در نورونهای مغزی، بخصوص هیپوکامپ شده [۱۰]، و این اختلال یادگیری وابسته به هیپوکامپ، با اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) نیز، مرتبط است. خصوصا اعمال PS در هفته نهایی حاملگی باعث عدم نورون زایی هیپوکامپ جنین (که این نورون زایی در شرایط طبیعی بعلت عملکرد یادگیری فضایی صورت می‌گیرد) می‌شود [۱۴]. دخالت خواب REM را در حافظه و یادگیری می‌توان به وسیله مطالعات محرومیت از خواب REM (Paradoxical Sleep Deprivation: PSD) نیز نشان داد [۱ و۴]. محرومیت از خواب باعث اختلال در یادگیری فضایی [۴، ۱۲و ۱۹] و تقویت بلندمدت (LTP) هیپوکامپی می‌شود [۱۹].

شواهد زیادی نشان می‌دهند که استرس در دوران بارداری می‌تواند منجر به اختلال شدید در رشد و نمو و رفتار فرزندان، هم در انسان و هم در حیوان شود که شامل عقب افتادگی در رشد و نمو [۱۳ و ۲۲]. تشدید واکنشهای هیجانی و عاطفی، بیقراری، افزایش پاسخهای هورمونی به استرس و فعالیت سیستم سمپاتیکی، تغییر در ریتمهای شبانه روزی [۱۳] و در نهایت اختلال در یادگیری و حافظه، حتی در دوران بلوغ فرزندان آنها می‌باشد [۶، ۸ و ۱۰]. حیوانات واجد PS، در دوران بلوغ، نسبت به استرس‌های متفاوت آسیب‌پذیرترند [۱۴]. اثرات استرسهای متنوع مصنوعی بر مادران حامله، جهت بررسی آثار آن در فرزندان، مانند بی حرکتی، شوک الکتریکی، PSD و غوطه‌ور کردن در آب سرد، نیز متنوع بوده [۲۵] و به نوع، مدت زمان، اعمال استرس و شدت آن بستگی دارد [۱۰]. اعمالPS در هفته آخر یا یک سوم نهایی دورهٔ بارداری، اختلالات شدید یادگیری را در ابتدای زندگی فرزندان به دنبال خواهد داشت که شامل اختلال در حافظه کوتاه مدت، حافظه بلند مدت، حافظه فضایی و غیرفضایی نیز خواهد بود [۱۳].

با توجه به موارد مذکور و اهمیت خواب REM در حافظه و یادگیری و تغییراتی که هیپوکامپ و محور HPA در اثر اعمال PS دارد و نیز با توجه به اینکه بیشتر اثرات رفتاری و هورمونی استرس‌ها در جوندگان در یک سوم نهایی حاملگی گزارش شده است، هدف از اجرای این پژوهش، بررسی اثرات محرومیت از خواب REM موش‌های صحرایی مادر در دوران حاملگی، بر یادگیری و حافظه فرزندان نر بالغ آنها در ماز آبی موریس می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این کار پژوهشی، تعداد ۳۶ رأس موش صحرایی نر بالغ با میانگین وزنی ۳۰±۲۲۵ گرم مورد استفاده قرار گرفت. لازم به ذکر است که این موش‌ها، فرزندان موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد NMRI با میانگین وزنی ۲۰±۱۵۰گرم (تهیه شده از انستیتو رازی حصارک کرج) بودند. تمامی حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش، ۳/۵– ۳ ماهه بودند. حیوانات در قفس‌های مخصوص در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ۲±۲۱ درجه سانتیگراد در خانه حیوانات، نگه داری شدند. بعلاوه همه حیوانات آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

برای اعمال PSD، در این پژوهش، روش سکو استفاده گردید. در این روش حیوان روی یک سکوی کوچک که به وسیله آب احاطه شده است، قرار می‌گیرد [۱]. قطر سکوی مورد استفاده جهت اعمال PSD، ۵/۵ سانتیمتر و برای گروه شاهد ۱۹ سانتیمتر بود که به حیوان اجازه بیداری و هر دو نوع خواب REM و NREM (Non Rapid Eye Movement) را می‌دهد [۲۸].

این ماز آبی موریس از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاهرنگ با قطر ۱۳۶ سانتی متر و ارتفاع ۶۰ سانتی متر تشکیل شده که تا ارتفاع ۲۵ سانتی متری با آب c °۱±۲۰ پر می‌شود. یک سکوی شفاف از جنس پلکسی گلاس با قطر ۱۰ سانتی متر درون حوضچه در یک سانتی متری زیر سطح آب در مرکز یکی از چهار ربع حوضچه استوانه‌ای شکل به گونه‌ای قرار می‌گیرد که فاصله مرکز سکو از دیواره حوضچه و مرکز دایره به یک اندازه باشد.

حیوانات هر گروه، به مدت چهار روز تحت آزمایش MWM قرار می‌گیرند. این آزمایش در هر روز به صورت یک بلوک مرکب از چهار آزمایش (trial) انجام می‌شود. برای شروع آزمایش موش از یکی از نقاط شروع درون حوضچه رها می‌شود

Archive of SID
www.SID.ir

و ۹۰ ثانیه به آن فرصت داده می‌شود سکوی مخفی را در زیر آب بیابد. چنانچه حیوان توانست در این مدت سکو را پیدا کند، به آن اجازه داده می‌شود که به مدت ۳۰ ثانیه روی سکو بماند چنانچه در مدت ۹۰ ثانیه نتوانست موقعیت سکو را پیدا نماید، توسط آزمایشگر از درون آب خارج شده و به روی سکو منتقل می‌شود. پس از مدت زمان ۳۰ ثانیه قرارگیری روی سکو، موش از درون حوضچه خارج و به مدت ۱۰ ثانیه خارج از حوضچه قرارداده شده و سپس از نقطه شروع دوم رها می‌شود. این عمل تا پایان آزمایش چهارم تکرار می‌شود. موقعیت سکو در طول ۴ روز اول آزمایشات ثابت باقی می‌ماند در هر آزمایش، حرکت موش بوسیله یک دوربین که در بالای حوضچه نصب گردیده، فیلم برداری شده و پردازش شده و سپس اطلاعاتی نظیر سرعت شنا کردن، زمان و مسافت کل طی شده برای یافتن سکو، درصد زمان و مسافت طی شده در ربع هدف (ربع دایره جنوب غربی که سکو در مرکز آن قرار داشته است)؛ تعداد عبور از چهار شعاع R1 تا R4 استخراج و ذخیره می‌شود در روز پنجم موش در حوضچه بدون سکو رها می‌شود. مسیر حرکت حیوان به مدت ۶۰ ثانیه ثبت شده و اطلاعات لازم نظیر درصد مسافت و زمان طی شده در ربعی که سکو، قبلاً در آن بوده و نیز تعداد عبور از شعاعهای R1 تا R4 استخراج و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند [۲]. در این پژوهش، تمامی آزمایشات بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح انجام شده و جهت سازش با محیط آزمایشگاه، حیوانات بمدت یک ساعت قبل از شروع هر روز آزمایشی در محیط آزمایشگاه قرار می‌گرفتند. در ضمن عمل Handling نیز برای تمام حیوانات و در تمام آزمایش‌ها توسط پژوهشگر اعمال، و در طی تمامی مراحل، اصول مربوط به رعایت نکات اخلاقی در خصوص کار با حیوانات آزمایشگاهی مراعات می‌گردید.

جمعیت مورد مطالعه، موش‌های نر بالغی بودند که در ابتدا، مادران آنها بعد از قرارگیری در معرض موش‌های نر، از نظر تشکیل پلاک واژنی مورد بررسی قرار گرفته و زمان شهود پلاک واژنی، روز اول حاملگی یا E0 محسوب می‌شود [۳]. این موش‌های مادر به پنج گروه تقسیم شدند: گروه اول که در روزهای E۱۴، E۱۵ وE۱۶ از خواب REM محروم شده و گروه دوم که در همین روزها روی سکوی بزرگ قرارگرفته و شاهد گروه اول بودند. گروه سوم که در روزهای E۱۷، E۱۸ وE۱۹ از خواب REM محروم شده و گروه چهارم که در همین روزها روی سکوی بزرگ قرارگرفته و شاهد گروه سوم بودند. گروه پنجم که گروه کنترل بود بدون اعمال PSD، به طور طبیعی در محیط حیوان خانه نگه داری می‌شدند. تمامی پنج گروه فوق بعد از زایمان در قفس‌هایی جداگانه نگهداری شده تا فرزندان آنها مرحله بلوغ را سپری کنند (حدود ۳/۵-۳ ماهگی). بنابراین همانگونه که توضیح داده شد، جمعیت موش‌های مادر مذکور، جمعیت مورد مطالعه ما نبودند بلکه فرزندان نر بالغ آنها مورد ارزیابی یادگیری و حافظه فضائی در MWM قرار گرفتند. این فرزندان، در ۵ گروه ذیل تقسیم‌بندی شدند: گروه اول، فرزندان نر بالغ موشهای بارداری هستند که در روزهای E۱۴-E۱۶ از خواب REM محروم شده (n=۷) و گروه دوم، فرزندان نر بالغ موشهای بارداری هستند که بعنوان شاهد گروه اول بودند (n=۷). گروه سوم، فرزندان نر بالغ موشهای بارداری هستند که در روزهای E۱۷-E۱۹ از خواب REM محروم شده (n=۷) و گروه چهارم، فرزندان نر بالغ موشهای بارداری هستند که بعنوان شاهد گروه سوم بودند (n=۸). گروه پنجم گروه کنترل می‌باشد (n=۷).

جهت مقایسه پارامترهای چهار روز اول, از آزمون آماری آنالیز واریانس دو طرفه استفاده گردید و همچنین پارامترهای روز پنجم با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت [۲]. بعلاوه تفاوت‌ها در سطح P<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین ± میانگین خطای استاندارد ($\overline{X}$ ± SEM) نمایش داده شده است.

یافته‌ها

میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکوی مخفی در چهار روز اول آزمایش، در بین گروهها اختلاف معنی داری نشان می‌داد ($F(2,72)=5.841,\ P=0.004$) (شکل-۱، نمودار الف)، میانگین زمان طی شده برای یافتن سکوی مخفی در چهار روز اول آزمایش نیز، در بین گروهها اختلاف معنی داری نشان می‌داد ($F(2,72)=7.606,\ P=0.001$) (شکل-۱،نمودار ج)، اما

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱- نتایج بدست آمده از آنالیز واریانس یک طرفه بین گروهها در روز پنجم آزمایش.

پارامتر اندازه گیری شده	گروه	$\overline{X}$ ± SEM	P	$F_{(2,18)}$
درصد مسافت طی شده در ربع هدف	کنترل	35.007±5.68	0.868	0.142
	شاهد	37.550±1.65		
	فرزندان نر PSD	35.150±2.85		
درصد زمان طی شده در ربع هدف	کنترل	37.092±6.09	0.745	0.299
	شاهد	41.460±1.75		
	فرزندان نر PSD	38.080±3.54		
درصد تعداد عبور از شعاعهای دو طرف ربع هدف	کنترل	56.722±4.07	0.161	2.022
	شاهد	62.350±4.05		
	فرزندان نر PSD	51.800±3.14		
سرعت شنا کردن	کنترل	26.142±1.10	0.646	0.447
	شاهد	26.640±1.19		
	فرزندان نر PSD	25.210±0.93		

میانگین درصد مسافت و میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف برای یافتن سکوی مخفی، و میانگین درصد تعداد عبور از شعاع‌های دو طرف ربع هدف و میانگین سرعت شنا کردن برای یافتن سکوی مخفی در چهار روز اول آزمایش، در بین گروهها اختلاف معنی داری نشان نمی‌داد (شکل-۱،نمودارهای ب، د، و، ه).

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه پارامترهای اندازه‌گیری شده در روز پنجم آزمایش در بین گروههای مذکور، اختلاف معنی داری را نشان نمی‌داد (جدول ۱).

میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکوی مخفی در چهار روز اول آزمایش، در بین گروهها اختلاف معنی داری نشان می‌داد ($F(2,76)=12.472,\ P=0.001$) (شکل-۲،نمودار الف)، میانگین زمان طی شده برای یافتن سکوی مخفی در چهار روز اول آزمایش نیز، در بین گروهها اختلاف معنی داری نشان می‌داد ($F(2,76)=11.436,\ P=0.0001$) (شکل-۲، نمودار ج). اما میانگین درصد مسافت و زمان طی شده در ربع هدف برای یافتن سکوی مخفی، میانگین سرعت شنا کردن برای یافتن سکوی مخفی و میانگین درصد تعداد عبور از شعاع‌های دو طرف ربع هدف در چهار روز اول آزمایش، در بین گروهها اختلاف معنی داری نشان نمی‌داد (شکل-۲، نمودارهای ب، د، و، ه).

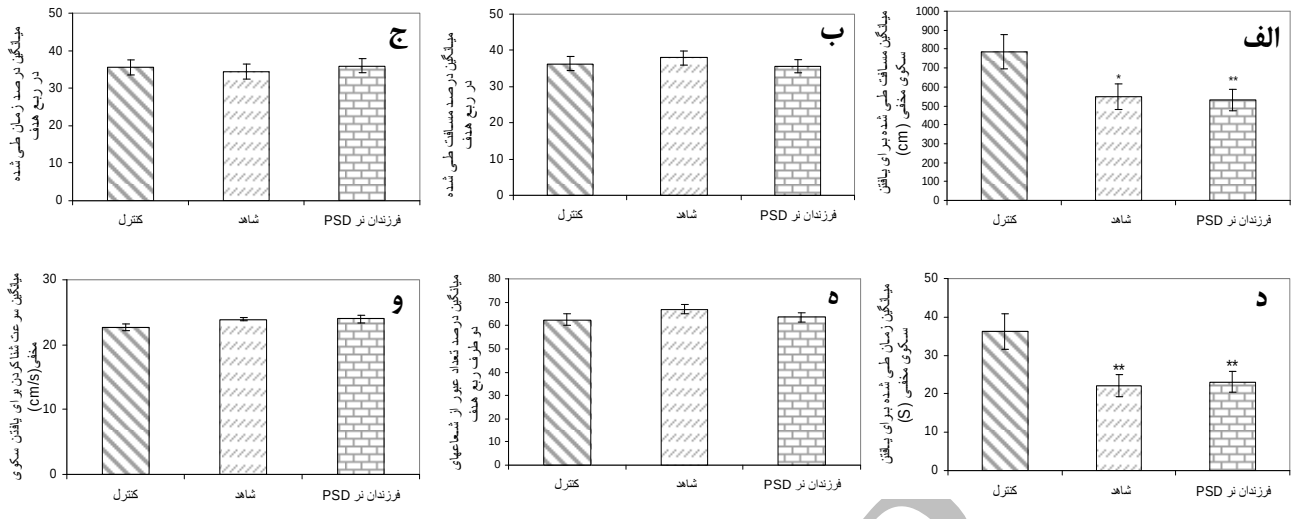
نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه پارامترهای اندازه‌گیری شده در روز پنجم آزمایش در بین گروههای مذکور، اختلاف معنی داری را نشان نمی‌داد (جدول ۲).

بحث

نتیجه‌گیری کلی این آزمایشها، دلالت بر بهبود یادگیری فضایی در هر دو گروه فرزندان نر PSD و شاهد آن در MWM دارد.

با توجه به عدم اختلاف معنی دار شاخص‌های میانگین مسافت، درصد مسافت، زمان، درصد زمان طی شده و درصد تعداد عبور از شعاع‌های دو طرف ربع هدف در MWM بین دو گروه فرزندان نر PSD و شاهد آن، مشخص می‌شود که احتمالا این میزان و محدوده استرس قرارگیری مادران حامله در محیط آزمایش (روش سکو)، باعث بهبود یادگیری فضایی در فرزندان نر آنها شده است. در این مطالعه، نتایج حاصل از تاثیر PSD بر فرزندان نر بالغ، مغایر با نتایج تحقیقاتی است که حاکی از کاهش و نقص در انواع یادگیری و حافظه، خصوصا یادگیری فضایی فرزندان، در اثر اعمال انواع PS می‌باشد [۵، ۶، ۱۰، ۱۵، ۲۳ و ۲۵]. البته به علت تفاوت در ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه و الگوی تحقیق، انتظار هم نباید داشت که نتایج کاملا بر هم منطبق باشند. اصولا نوع و وسعت اثراتی که پس از محرومیت از خواب REM ایجاد می‌شود، بستگی به سن، جنس، گونه حیوان و دوره زمانی اعمال آن دارد [۲۶]. یکی از نواحی مهم مغزی در خصوص یادگیری فضایی، هیپوکامپ است [۱۱]. PS باعث تغییرات مرفولوژیک در نورون‌های هیپوکامپ جنین، مانند آنچه که در سایر نورون‌های مغز صورت گرفته، نیز خواهد شد [۱۰]. اختلال در عملکرد محور HPA در اثر PS، با اختلالات یادگیری وابسته به هیپوکامپ مرتبط است. همانطور که قبلا

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱- نمودارهای مربوط به اثرات محرومیت از خواب REM در دوره E۱۴-E۱۶ در MWM در گروههای کنترل، شاهد مربوطه و فرزندان نر PSD در چهار روز اول آزمایش. **الف**- میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکوی مخفی (*P<0.05 vs Cont و **P<0.01 vs Cont). **ب**- میانگین درصد مسافت طی شده در ربع هدف برای یافتن سکوی مخفی. **ج**- میانگین زمان طی شده برای یافتن سکوی مخفی (**P<0.01 vs Cont). **د**- میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف برای یافتن سکوی مخفی. **ه**- میانگین درصد تعداد عبور از شعاع‌های دو طرف ربع هدف. **و**- میانگین سرعت شنا کردن برای یافتن سکوی مخفی.

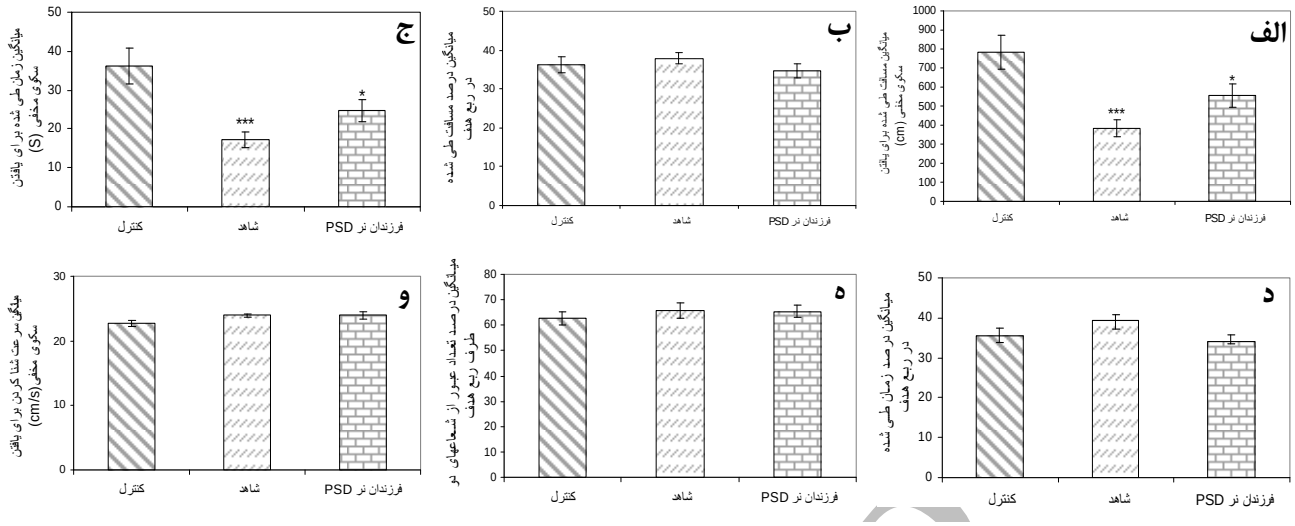
ذکر شد، گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هیپوکامپ نسبت به مقادیر افزایش یافته هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی بسیار حساس می‌باشند و مقادیر بالای این هورمونها سبب آسیب نورونهای هیپوکامپ خواهد شد، خصوصا اعمال PS در هفته نهایی حاملگی باعث عدم نورون زایی هیپوکامپ جنین می‌شود [۱۴]. افزایش یا بهبود یادگیری در فرزندان نر PSD، قطعا می‌تواند بیانگر دو پدیده باشد. یکی کاهش میزان تحلیل رفتن نورون‌های هیپوکامپی و دوم، افزایش پلاستیسیته نورونی هیپوکامپ در شرایط موجود (طبعا به علت بهبود یادگیری، فقط عدم تخریب صورت نگرفته است). بنابراین شاید استرس موجود، باعث تولید غلظت‌های بحرانی از نوروترانسمیترهای مغزی بویژه کورتیکواستروئیدها شده که منجر به بهبود پلاستیسیته نورونی گردیده است. مثلا یک مورد، نقش بالقوه زواید دندریتی است که عامل اساسی در تشکیل یادگیری و حافظه بوده و تراکم آنها در فرزندان نر و در معرض محدوده خاصی از استرس افزایش می‌یابد [۲۰]. علاوه بر این، گزارش شده که اعمال PS متوسط، باعث توسعه نورونی در هیپوتالاموس و هیپوکامپ می‌شود [۱۰]. این موارد، می‌تواند موید فرض دوم ما باشد مبنی بر اینکه، تغییر شرایط در محدوده استرسی ایجاد شده در این پژوهش، به نفع تغییرات مورفولوژی و الکتروفیزیولوژی مرتبط با یادگیری بوده است.

نکته دیگر، خصوصیات PS اعمال شده (نوع، شدت و مدت زمان) است که به سبب شرایط خاص ۷۲ ساعت

جدول ۲- نتایج بدست آمده ازآنالیز واریانس یک طرفه بین گروهها در روز پنجم آزمایش

پارامتر اندازه گیری شده	گروه	$\overline{X}$ ± SEM	P	$F_{(2,19)}$
درصد مسافت طی شده در ربع هدف	کنترل	35.007±5.68	0.605	0.515
	شاهد	36.495±3.64		
	فرزندان نر PSD	30.659±3.00		
درصد زمان طی شده در ربع هدف	کنترل	37.092±6.09	0.889	0.119
	شاهد	35.784±4.16		
	فرزندان نر PSD	33.865±3.18		
درصد تعداد عبور از شعاعهای دو طرف ربع هدف	کنترل	56.722±4.07	0.640	0.457
	شاهد	62.473±2.83		
	فرزندان نر PSD	58.965±5.95		
سرعت شنا کردن	کنترل	26.142±1.10	0.352	1.105
	شاهد	24.437±0.73		
	فرزندان نر PSD	24.464±0.94		

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲- نمودارهای مربوط به اثرات محرومیت از خواب REM در دوره E۱۹-E۱۷ در چهار روز اول آزمایش. **الف**- میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکوی مخفی (P<0.05 vs Cont* و P<0.001 vs Cont***). **ب**- میانگین درصد مسافت طی شده در ربع هدف برای یافتن سکوی مخفی **ج**- میانگین زمان طی شده برای یافتن سکوی مخفی (P<0.05 vs Cont* و P<0.001 vs Cont***). **د**- میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف برای یافتن سکوی مخفی. **ه**- میانگین درصد تعداد عبور از شعاع‌های دو طرف ربع هدف. **و**- میانگین سرعت شنا کردن برای یافتن سکوی مخفی.

محرومیت از خواب REM و یا به تعبیر دقیق تر (با توجه به عدم اختلاف معنی دار بین گروه فرزندان نر PSD و شاهد آن)، تنها ۷۲ ساعت استرس قرارگیری در محیط آزمایش (روش سکو) یا نوعی محدودیت در حرکات و جابجایی‌های مادر حامله، باعث پیشرفت یادگیری فرزندان نر شده است. اعمال بی حرکتی به خودی خود، باعث افزایش سطوح کورتیکوسترون پلاسما می‌شود و همانطور که می‌دانیم، میزان کورتیکوسترون پلاسما، معیاری از فعالیت محور HPA و در نتیجه معیاری از میزان اثرات استرس اعمال شده است [۲۳]. بطور کلی اکثر تحقیقات دال بر افزایش میزان ترشح پایه و تحریک شده وابسته به استرس در کورتیکوسترون در هنگام PS هستند. افزایش کورتیکوسترون (بعنوان گلوکوکورتیکوئید اصلی جوندگان [۱۴]) در اثر PS، که در بسیاری از تحقیقات انجام شده در این زمینه، گزارش شده می‌تواند دلیل خوبی برای توجیه بهبود یادگیری فرزندان نر PSD باشد. کاهش تراکم گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی (کورتیکوسترونی) هیپوکامپ نیز، مرتبط و موید این افزایش کورتیکوسترون پلاسما می‌باشد که در اثر PS حادث شده است [۲۳]. در همین خصوص گزارش شده که در غلظت‌های ویژه‌ای از گلیکوکورتیکوئیدها، این ترکیبات نه تنها نقص در حافظه ایجاد نکرده، بلکه باعث بهبود آن می‌شوند [۳ و ۱۸] که این امر خود به فعالیت نورآدرنرژیکی نواحی از آمیگدال و ارتباط این نواحی با سایر قسمتهای مغزی بستگی دارد [۱۸]. البته باید دقت کرد، منظور این نیست که استرس یادگیری را بهبود بخشیده و ذخیره و برداشتن اطلاعات را در نواحی مختلف مغزی تسهیل کند، در واقع چون استرس بر موش‌های مادر وارد شده و بعد از ۳/۵-۳ ماه، رفتار فرزند ارزیابی گردیده، بنابراین می‌تواند در مواقعی که غلظت کورتیکواستروئیدهای مغزی بالا رفته، پروتئین‌های مرتبط با افزایش ظرفیت یادگیری و حافظه، سنتز شده باشد و در نتیجه، توانایی حیوان را در تمام طول عمر ارتقاء دهد. کمااینکه گزارش شده، PSD افزایش سنتز پروتئین‌ها را در نواحی خاصی از مغز باعث می‌شود [۲۹].

در مقایسه بین تاثیر PSD در دوره E۱۶-E۱۴ و E۱۹-E۱۷، می‌توان گفت که رشد و نمو بیشتر و کاملتر ساختارهای مغزی بخصوص هیپوکامپ، در دوره E۱۹-E۱۷ نسبت به دوره E۱۶-E۱۴ و در نتیجه، آسیب پذیری کمتر این ساختارهای تکامل یافته تر را نسبت به PS باعث و سبب یادگیری بهتر فرزندان نر شده است. اعمال PSD در دوره E۲۰-E۱۸ مادران حامله، تشدید سنتز DNA را در نقاطی از مغز جنین، به دنبال داشت [۲۹]. از آنجا که دوره اعمال PSD در تحقیق مذکور، تقریبا در محدوده دوره E۱۹-E۱۷ پژوهش حاضر بوده، این افزایش سنتز DNA می‌تواند دال بر انجام روندهای مرتبط با یادگیری و تولید سیناپسهای جدید در نقاط مغزی مذکور، در اثر

Archive of SID
www.SID.ir

محدوده استرسی اعمال شده (E۱۷-E۱۹) در این پژوهش باشد. دلیل دیگر در توجیه یادگیری و رفع اثرات تخریبی PS بر یادگیری فرزندان نر، نقش مهم تجارب و فاکتورهای بعد از زایمان یا عوامل محیطی در تعدیل و تخفیف اثرات PS است. در این خصوص چندین گزارش وجود دارد. مراقبت مادری باعث تعدیل و بهبود یادگیری فضایی و تولید سیناپس‌های جدید در نوزادان می‌شود [۱۴ و ۱۶]. مواردی مثل شیر دادن، نوازش، لیسیدن نوزادان توسط مادر و سایر رفتارهای مادری و حتی دست آموزی (Handling) حیوان، در کاهش و حتی بر طرف کردن اثرات PS موثر بوده است [۱۰]. اثر متضاد دست آموزی نوزادان بعد از زایمان در مقایسه با اثر مخرب PS طولانی مدت در یادگیری، بخوبی نشان داده شده است [۲۴].

به طور خلاصه، دلیل تناقض بعضی نتایج پژوهش حاضر در مقایسه با تعدادی از تحقیقات مشابه را می‌توان در برخی از شرایط اختصاصی این پژوهش نیز، جستجو کرد. یکی از این شرایط، محدوده زمانی اعمال PS بر مادران حامله است. اگرچه اغلب اثرات هورمونی و رفتاری استرس در جوندگان، در هفته نهایی حاملگی گزارش شده است [۱۴]، با این حال، با توجه به اعمال PS در دو دوره E۱۴-E۱۶ و E۱۷-E۱۹ در این پژوهش، اینکه PS دقیقا در کدام روزها و با چه محدوده زمانی اعمال شده باشد، طبعا باعث تنوع در نتایج خواهد شد. چنانچه که برخی نتایج دو دوره مذکور پژوهش حاضر نیز، با هم تفاوت دارند.

سن انجام تست‌های رفتاری نظیر یادگیری و حافظه در فرزندان واجد PS نیز، اهمیت بسزایی دارد. چنانچه در پژوهش M Gué، کاهش یادگیری در فرزندان ۲۴ الی ۲۹ روزه [۱۳]، مغایر با نتایج پژوهش حاضر بود که در فرزندان ۳-۳/۵ ماهه انجام شده است. فاکتور سن فرزندان مورد آزمایش، نتایج بسیار متنوعی را بخاطر تغییرات فیزیولوژیکی، تکاملی، تاثیر عوامل مرتبط با جنسیت در دوران بلوغ و خصوصا تاثیر شرایط و تجارب محیط خارجی، به دنبال خواهد داشت.

دلایل دیگری که باعث می‌شود پاسخ‌های داده شده به PSD متنوع باشد، تنوع روش‌های عملی برای اعمال PSD و نیز روش‌های ارزیابی یادگیری و حافظه از جمله استفاده از روش چند سکویی (Multiple platform) [۹] و نیز استفاده از ویژگی‌های MWM، متفاوت از نظر قطر تانک، دمای آب، نقاط شروع و تعداد آن [۲۸] است.

تقدیر و تشکر

این پروژه با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب و همکاری گروه زیست شناسی دانشگاه شهید باهنر کرمان انجام شده که بدین وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را اعلام می‌دارند.

منابع

[۱] شیبانی وحید، معتمدی فرشته، بررسی اثر محرومیت از خواب REM روی حافظه در موش صحرایی پس آموزش احترازی فعال دو طرفه. پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی انسانی، تهران: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، صفحات ۳۳-۲۶، ۱۳۷۴.

[۲] مجلسی ناهید، کدخدایی مهری، پرویز محسن، بررسی تداخل اثر سروتونین و نیتروکساید (NO) بر یادگیری فضایی موش صحرایی. پایان نامه دکتری فیزیولوژی انسانی، تهران: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، صفحات ۲۴-۴۰، ۱۳۸۱.

[3] Beylin AV, Shors TJ, Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. ***Horm Behav*** 43 (2003) 124-131.

[4] Bjorness TE, Riley BT, Tysor MK, Poe GR, REM restriction persistently alters strategy used to solve a spatial task. ***Learn Memory*** 12 (2005) 352-359.

[5] Bowman RE, Ferguson D, Luine VN, Effects of chronic restraint stress and estradiol on open field activity, spatial memory and monoaminergic neurotransmitters in ovariectomized rats. ***Neuroscience*** 113 (2) (2002) 401-410.

[6] Bowman RE, MacLusky NJ, Sarmiento Y, Frankfurt M, Gordon M, Luine VN, Sextually dimorphic effects of prenatal stress on cognition, hormonal responses, and central neurotransmitters. ***Endocrinology*** 145(8) (2004) 3778-3787.

[7] Carlson NR, editor. ***Foundations of physiological psychology***. 4th ed. Allyn and bacon, 1999, pp. 210-344.

[8] Coe CL, Kramer M, Czeh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, Fuchs E, Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of the juvenile rhesus monkey. ***Biol Psychiat*** 54 (10) (2003) 1025-1034.

[9] Dametto M, Sucheki D, Bueno OFA, Moreira KM, Tufik S, Oliveria MGM, Social stress does not interact with

Archive of SID
www.SID.ir

paradoxical sleep deprivation-induced memory impairment. ***Behav Brain Res*** 129 (2002) 171-178.

[10] Fujioka T, Fujioka A, Tan N, Chowdhury GMI, Mouri H, Sakata Y, Nakamura S, Mild prenatal stress enhances learning performance in the non-adopted rat offspring. ***Neuroscience*** 103 (2) (2001) 301-307.

[11] Garew TJ, ***Behavioral neurobiology***. Sinauer Associates INC. 2000, pp. 375–413.

[12] Graves LA, Heller EA, Pack AI, Abel T, Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. ***Learn Memory*** 10(3) 2003) 168-1761.

[13] Gué M, Bravard A, Meunier J, Veyrier R, Gaillet S, Recasens M, Maurice T, Sex differences in learning deficits induced by prenatal stress in juvenile rats. ***Behav Brain Res*** 150 (2004) 149-157.

[14] Kofman O, The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. ***Neurosci Biobehav Rev*** 26 (2002) 457-470.

[15] Longstaff A, ***Neuroscience***. First ed. biddies LTD, Guild Ford Press, 2000, pp. 375-399.

[16] Lyons DM, Schatzberg AF , Early maternal availability and prefrontal correlates of reward-related memory. ***Neurobiol Learn Mem*** 80 (2003) 97-104.

[17] Morrissey MJ, Duntley SP, Anch AM, Nonneman R, Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain. ***Med Hypotheses*** 2004; 62: 876-879.

[18] Roozendaal B, Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. ***Biol Psychiat*** 27 (8) (2003) 1213-1223.

[19] Ruskin DN, Liu C, Dunn KE, Bazan NG, Lahoste GJ, Sleep deprivation impairs hippocampus-mediated contextual learning but not amygdale-mediated cued learning in rats. ***Eur J Neurosci*** 19 (11) (2004) 3121-3124.

[20] Shors TJ, Miesegaes G, Testosterone in uterus and at birth dictates how stressful experience will affect

learning in adulthood. ***PNAS*** 99 (21) (2002) 13955-13960.

[21] Siegel JM, Phylogeny and the function of REM sleep. ***Behav Brain Res*** 69 (1995) 29-34.

[22] Son GH, Geum D, Chung S, Kim EJ, Jo JH, Kim CM, Lee KH, Kim H, Choi S, Kim HT, Lee CJ, Kim K, Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. ***J Neurosci*** 26 (12) (2006) 3309-3318.

[23] Szuran TF, Pliška V, Pokorny J, Welzl H, Prenatal stress in rats: effects on plasma corticosterone, hippocampal glucocorticoid receptors, and maze performance. *Physiol Behav* 71 (2000) 353-362.

[24] Vallée M, Maccari S, Dellu F, Simon H, Moal M, Mayo W, Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *Eur J Neurosci* 11 (1999) 2906-2916.

[25] Velazquez-Moctezuma J, Dominguez Salazar E, Cruz Rueda ML, The effect of prenatal stress on adult sexual behavior in rats depends on the nature of the stressor. ***Physiol Behav*** 53 (3) (1993) 443-448.

[26] Wang JH, Van de Buuse M, Tian SW, Ma YY, Effect of paradoxical sleep deprivation and stress on passive avoidance behavior. ***Physiol Behav*** 79 (4-5) (2003) 591-596.

[27] Wetzel W, Wagner T and Balschun D. REM sleep enhancement induced by different procedures improves memory retention in rats. ***Eur J Neurosci*** 18 (9) (2003) 2611-2617.

[28] Youngblood BD, Zhou J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RBS, Sleep deprivation by the ‘‘flower pot’’ technique and spatial reference memory. ***Physiol Behav*** 61 (2) (1997) 249-256.

[29] Zucconi GG, Belia S, Menichini E, Castigli E, Giuditta A, Paradoxical sleep deprivation of the mother enhances DNA synthesis in fetal rat brain: autoradiographic and biochemical evidence. ***Int J Dev Neurosci*** 4 (2) (1986) 169-17.

Archive of SID

www.SID.ir