مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۱، شماره۴ (شماره پیاپی ۴۵)، زمستان ۱۳۸۷، ۳۱-۲۳

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

دکتر محمدرضا پالیزوان[1*]، هاجر رجبیان[2]، الهه میرزازاده[2]، یحیی ژند[2]، احسان اله غزنوی راد[3]

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 میکروب شناسی، گروه میکروب شناسی و ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

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

چکیده

مقدمه: اگر چه نقش هورمون‌های استروئیدی در فعال شدن و حفظ اعمال تولید مثلی به خوبی ثابت شده است، شواهد روز افزون حکایت از تاثیر این هورمون‌ها بر روی حافظه و یادگیری دارند. این اثرات پیچیده بوده و بستگی به نوع یادگیری، جنس، سن و نیز محلی که در معرض هورمون‌های استروئیدی قرار می‌گیرد دارند. این مطالعه جهت تعیین نقش تجویز پروژسترون به موش‌های تازه متولد شده بر روی توانایی یادگیری آنها در ماز آبی موریس 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. موش‌ها به شکل تصادفی به شش گروه تقسیم شدند که عبارت بودند از: موش‌های ماده با تزریق پروژسترون، موش‌های نر با تزریق پروژسترون، موش‌های ماده با تزریق روغن کنجد، موش‌های نر با تزریق روغن کنجد و موش‌های نر و ماده کنترل. سپس گروه‌های پروژسترونی، هورمون را با غلظت ۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان و گروه‌های روغن کنجدی هم حجم پروژسترون، روغن کنجد را در روزهای ۱ و یا ۲ بعد از تولد دریافت کردند. ۶۰ روز پس از تزریق حافظه فضایی آنها در ماز آبی موریس مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج: تجویز روغن کنجد به موش‌های ماده تازه متولد شده (ولی نه موش‌های نر) سبب افزایش میزان حافظه فضایی در آنها نسبت به گروه کنترل و پروژسترون گردید($p<۰/۰۵$). اضافه کردن پروژسترون به روغن کنجد سبب شد یادگیری آنها تا سطح گروه کنترل کاهش یابد.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق این فرضیه را که پروژسترون سبب اختلال در حافظه فضایی مرجع در موش‌های ماده می‌گردد تایید می‌نماید.

واژگان کلیدی: ماز آبی موریس، 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 می یابد(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 که به یادگیری فضایی نیاز داشته باشند، مردها بهتر از زن‌ها عمل می‌کنند. جوندگان نر نیز در تمرین‌های مربوط به یاد گیری 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 صرفا یک هورمون جنسی است، با این حال در اوایل سال‌های ۱۹۴۰ سلای و ماسون نشان داد که پروژسترون دارای اثرات سداتیو (sedative)، بی حسی 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 ۲۰۰تا ۲۵۰ گرم انجام گرفته است. در شروع آزمایش حیوانات در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی خاموشی ۱۲ساعته (۷ صبح تا ۷ شب روشن و۷ شب تا ۷ صبح تاریک) نگهداری شده و تحت آزمایش قرار گرفتند. به جز

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

این تحقیق بر روی ۳۶ نوزاد یک روزه انجام گرفت. موش‌ها به شکل تصادفی ساده به ۶ گروه تقسیم‌بندی شدند که عبارت بودند از: موش‌های ماده باتزریق پروژسترون، موش‌های نر با تزریق پروژسترون، موش‌های ماده با تزریق روغن کنجد، موش‌های نر با تزریق روغن کنجد و موش‌های 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 موش‌های 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.

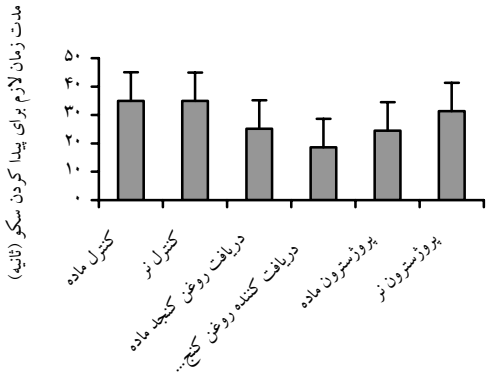
به منظور بررسی میزان یادگیری فضایی حیوانات، ماز آبی موریس مورد استفاده قرار گرفت. ماز آبی از یک مخزن آب استوانه‌ای سیاه رنگ به قطر ۱۴۰ سانتی متر و ارتفاع ۶۰ سانتی متر تشکیل شده است که تا ارتفاع ۳۲/۵ سانتی متری از آب پر شده است. دمای آب هم دمای اتاق آزمایشگاه و برابر با ۲۲ درجه سانتی گراد بود. یک سکوی قابل تغییر به ارتفاع ۳۰ سانتی متر (پایه پایینی که در کف استخر قرار می‌گرفت 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 می‌شد. به شکلی که به اندازه ۲/۵ سانتی متر زیر آب قرار می‌گرفت. استخر در اتاقی 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 می‌ایستاد. در طول آزمایش‌ها حرکات حیوان توسط دوربین ویوئویی که درست در بالای ماز قرار داشت ثبت می‌شد و در پایان آزمایش‌ها رفتار حیوان در ماز با استفاده از نرم افزار مورد اندازه‌گیری قرار می‌گرفت(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 نقطهٔ شمال ، جنوب، مغرب و مشرق ایجاد می‌شد که در هر بار رها کردن حیوان در آب، موش از یکی از این نقاط به داخل آب رها می‌شد. این نقاط به شکل اتفاقی انتخاب می‌شدند و در هر روز از هر چهار نقطه A ، B، C، D جهت رها کردن موش‌ها به داخل استخر استفاده می‌شد. در ابتدای آزمایش موش به مدت ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار می‌گرفت. سپس آن را از استخر خارج کرده و پس از یک دقیقه از یکی از نقاط مورد نظر در استخر رها می‌شد. موش ۶۰ ثانیه برای پیدا کردن سکو وقت داشت اگر در این مدت سکو را پیدا می‌کرد به او اجازه داده می‌شد 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 می‌شد. پس از پیدا کردن سکو به او اجازه داده می‌شد تا ۱۰ ثانیه بر روی سکو قرار گیرد و سپس از استخر خارج می‌شد. در پایان آزمایش‌ها در هر روز حیوان به آرامی توسط حوله خشک شده و به قفس برگردانده می‌شد. 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 می‌کرد اندازه‌گیری شد(۱۱).

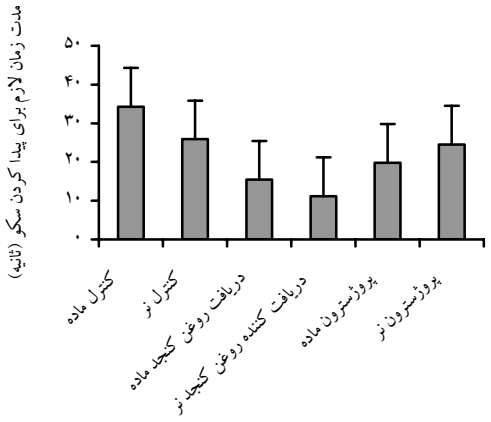
نتایج حاصل به صورت میانگین± خطای معیار میانگین ارائه گردیده است. هم‌چنین برای مقایسه مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو توسط حیوانات در گروه های مختلف از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن ازآزمون توکی (Tukey) استفاده شد.

نتایج

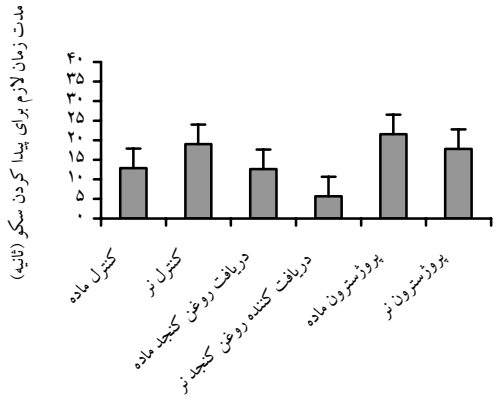
مقایسه توانایی یادگیری حیوانات در گروه‌های کنترل، دریافت کننده روغن کنجد و پروژسترونی نشان داد که با پیشرفت تعداد دفعات تمرین، زمان لازم برای پیدا کردن سکو کاهش می‌یابد. نمودار ۱ متوسط زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز اول در هر شش گروه را نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌های مختلف موش‌های ماده نشان نداد در حالی که این زمان برای موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد(۱/۶۶±۱۸/۶۵) به شکل معنی‌داری نسبت به موش‌های نر کنترل (۳/۴۴±۳۴/۹۵) و پروژسترونی(۴/۷۳±۳۱/۳۳) کمتر بود (p<۰/۰۵). نمودار ۲ متوسط زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز دوم آموزش را نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی نشان داد که موش‌های ماده کنترل(۵/۸۰±۳۴/۲۵) به شکل معنی‌داری به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش‌های ماده دریافت کننده روغن کنجد (۴/۱۵±۱۵/۴۵) و پروژسترونی(۳/۸۳±۱۹/۷۹) نیاز دارند (p<۰/۰۵). هم‌چنین بین موش‌های دریافت کننده روغن کنجد و پروژسترونی ماده اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. در گروه‌های نر نیز مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد(۱/۹۹±۱۱/۱۸) به شکل معنی‌داری نسبت به موش‌های نر کنترل(۵/۷۰±۲۵/۸۸) و پروژسترونی(۱/۷۳±۲۴/۵۰) کمتر بود(p<۰/۰۵). 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 موش‌های پروژسترونی ماده(۴/۱۹±۲۱/۵۸) به شکل معنی‌داری به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش‌های ماده دریافت کننده روغن کنجد (۳/۱۲±۱۲/۶۲) و کنترل(۳/۷±۱۲/۸۳) نیاز دارند(p<۰/۰۵). در گروه‌های نر نیز مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد(۰/۴۸±۵/۶۵) به شکل معنی‌داری نسبت به موش‌های نر کنترل(۲/۲۱±۱۹) و پروژسترونی(۳/۰۷±۱۷/۷۹) کمتر بود(p<۰/۰۵). تجزیه و تحلیل نتایج در روز چهارم آموزش نیز نشان داد که موش‌های دریافت کننده روغن کنجد ماده(۱/۶۷±۱۷/۲۵) به شکل معنی داری به مدت زمان کمتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش‌های کنترل(۳/۳۱±۲۲/۸۳) و پروژسترونی (۳/۰۷±۱۶/۸۳) نیاز دارند(p<۰/۰۵). هم چنین بین موش‌های ماده کنترل و پروژسترونی اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت. در گروه‌های نر نیز بین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش‌های نر کنترل (۴/۸۶±۱۷/۲۹)، دریافت کننده روغن کنجد (۳/۲۲±۱۴/۹۶) و پروژسترونی(۱/۸۲±۱۰/۶۲) اختلاف معنی‌داری مشاهد نشد(نمودار ۴). به دنبال اندازه‌گیری 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 موش‌ها در یک چهارم هدف شنا می کردند اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که موش‌های ماده دریافت کننده روغن کنجد اماده (۳/۱۴±۲۸/۶۶) به شکل معنی‌داری نسبت به موش‌های کنترل(۲/۶۴±۱۷/۰۰) و پروژسترونی ماده(۴/۹۷±۲۲) زمان بیشتری را در منطقه هدف شنا کردند(p<۰/۰۵). در گروه‌های نر، موش‌های پروژسترونی(۳/۶۵±۲۵/۵) نسبت به گروه کنترل زمان بیشتری را در منطقه هدف شنا کردند(p<۰/۰۵) در حالی که بین موش‌های کنترل (۰/۸۳±۱۷/۱۶) و دریافت کننده روغن کنجد (۵/۰۳±۱۹/۷۵) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت(نمودار ۵).



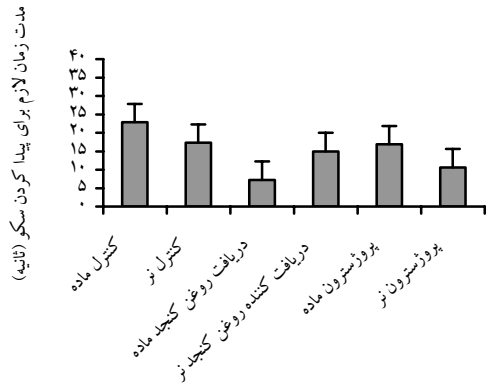
نمودار ۱. متوسط مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز اول آموزش در هر شش گروه از موش ها. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف موش‌های ماده نشان داده نشد. در حالی که این زمان برای موش‌های نر در گروه روغن کنجد به شکل معنی‌داری نسبت به موش‌های نر کنترل و پروژسترونی کمتر بود($p<۰/۰۵$).



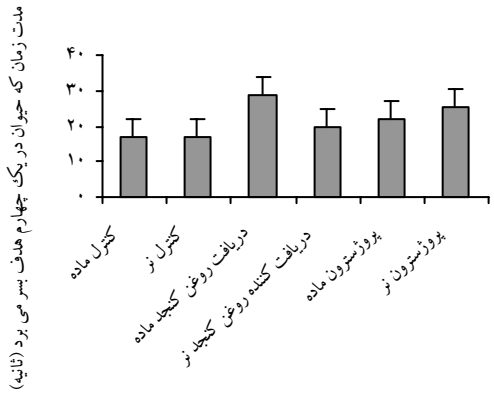
نمودار ۲. میانگین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز دوم آموزش. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که موش‌های ماده کنترل به شکل معنی‌داری($p<۰/۰۵$) به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش‌های ماده دریافت کننده روغن کنجد و پروژسترونی نیاز دارند. تجزیه و تحلیل آماری هم‌چنین نشان داد که بین موش‌های ماده دریافت روغن کنجد و پروژسترونی اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. در گروه‌های نر نیز نتایج نشان داد که مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش‌های نردریافت کننده روغن کنجد به شکل معنی‌داری نسبت به موش‌های نر کنترل و پروژسترونی کمتر بود($p<۰/۰۵$).



نمودار ۳. میانگین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز سوم آموزش. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که موش‌های پروژسترونی ماده به شکل معنی‌داری($p<۰/۰۵$) به مدت زمان بیشتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش‌های ماده دریافت کننده روغن کنجد و کنترل نیاز دارند. در گروه‌های نر نیز نتایج نشان داد که مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد به شکل معنی‌داری نسبت به موش‌های نر کنترل و پروژسترونی کمتر بود($p<۰/۰۵$).



نمودار ۴. میانگین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در روز چهارم آموزش. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که موش‌های دریافت کننده روغن کنجد ماده به شکل معنی‌داری($p<۰/۰۵$) به مدت زمان کمتری برای پیدا کردن سکو نسبت به موش‌های کنترل و پروژسترونی نیاز دارند. هم‌چنین تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که بین موش‌های ماده کنترل و پروژسترونی اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. در گروه‌های نر نیز نتایج نشان داد که بین مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکو در موش‌های نر کنترل روغن کنجد و پروژسترونی اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.



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 معنی‌داری($p<۰/۰۵$) 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($p<۰/۰۵$) در حالی که بین موش های کنترل و دریافت کننده روغن کنجد اختلاف معنی‌داری 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 یاد گیری موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد با دیگر موش‌ها در روز اول آزمون معنی‌دار 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 به یادآوری جایگاه سکو در موش‌های نر دریافت کننده روغن کنجد اختلاف معنی‌داری با موش‌های نر کنترل و پروژسترونی نداشت که مجددا 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 یاد گیری 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 کلسترول می‌گردد و کاهش کلسترول 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

طریق هورمون‌های جنسی ماده اعمال می‌شود(۱۲) این نتایج می‌تواند تایید کننده اختلاف اثر روغن کنجد در دو جنس نر و ماده باشد.

هم‌چنین نتایج این تحقیق نشان داد که اضافه کردن پروژسترون به روغن کنجد سبب کاهش میزان حافظه فضایی در این گروه از موش‌ها تا سطح موش‌های کنترل می‌گردد. تحقیقات مختلفی نشان داده‌اند که هورمون جنسی پروژسترون بر روی حافظه و یادگیری اثر مخرب دارد. دانیل در سال ۱۹۹۹ نشان داد که یاد گیری موش‌های گنادکتومی شده در ماز آبی به شکل معنی‌داری بهتر از موش‌های دست نخورده است(۱۷). این موضوع نشان دهنده اثرات مخرب هورمون‌های تخمدانی بر روی یادگیری‌های 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 می‌گردد سبب اختلال در حافظه و یادگیری شده و میزان شیوع دمانس را در آنها افزایش می‌دهد(۱۸). به نظر می رسد که تبدیل پروژسترون به مهم‌ترین متابولیت آن یعنی آلوپرگنه نولون (Allopregnanolone) محتمل ترین مکانیسم اثر پروژسترون باشد. بسیاری از اثرات پروژسترون از طریق این متابولیت انجام می‌گیرد. آنزیم‌های ۵- آلفا ردوکتاز و ۳- آلفا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز مورد نیاز برای تولید پرگنه نولون از پروژسترون در نورن‌ها و سلول‌های گلیال مناطق مختلفی از مغز به خصوص قشر مغز و هیپوکمپ وجود دارد(۲۱-۱۹). هم‌چنین نشان داده شده است که آلوپرگنولون تزریق شده به موش های صحرایی می‌تواند سبب اختلال حافظه و یادگیری آنها در ماز آبی موریس گردد. با این حال مکانیسم عمل آن تا کنون روشن نشده است(۲۴-۲۲). در نهای پیشنهاد می گردد که اثرات حاد و مزمن پروژسترون برروی انواع دیگری از یادگیری که درآنها جایگاههای دیگری از مغز درگیر هستند مورد بررسی قرار گیرد.

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 خانم‌ها هاجر رجبیان 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.

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 acid 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.

Journal of Arak University of Medical Sciences
Winter 2009; 11(4): 23-31

Original Article

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

Palizvan MR[1*], Rajabian H[2], Mirzazadeh E[2], Jand Y[2], Ghaznavi Rad E[3]

1- Associated professor, Physiologiest, Physiology Department, Faculty of Medicinc, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2- Student of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3- Instructor, Microbiologiest, 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 newborns rats on Morris water maze learning ability after adolescence.

Methods and Materials: This experimental study was carried out on 36 newborns Wistar rats. Rats were divided randomly into 6 groups; female progesterone, male progesterone, female sesamoide, male sesamoid rats and male and female control rats. Progesterone groups were treated with a single injection of progesterone (100 mg/kg) and sesamoid groups were received the same volume of sesamoid oil as the progesterone vehicle in day 1 or 2 after brith, 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 sesamoid 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.