اثر تمرینات منظم شنا بر یادگیری و حافظه فضایی و مصرف اختیاری مورفین در بچه موش‌های جداشده از مادر در بزرگسالی

جواد محمدیان [۱](M.Sc)، حسین میلادی گرجی [۲و۳*](Ph.D)

۱- گروه روان‌شناسی بالینی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

۲-مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۳۳۵۴۱۶۱ miladi331@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۳/۲۴

چکیده

هدف: جدایی از مادر می‌تواند موجب اختلال در یادگیری و حافظه و افزایش احتمال ابتلا به اعتیاد شود. از سوی دیگر، تمرینات فیزیکی ممکن است موجب تغییرات بلندمدت در مسیر پاداش و هیپوکمپ گردد. لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر ورزش شنا بر یادگیری و حافظه فضایی و مصرف اختیاری مورفین در رت‌های نر و ماده جداشده از مادر انجام شد.

مواد و روش‌ها: بچه موش‌ها در طی روزهای ۲ تا ۱۵ پس از تولد، هر روز به مدت سه ساعت از مادرشان جدا شدند و نیز در روز ۲۱ از شیر گرفته شدند. رت‌های گروه‌های ورزشی روزانه یک ساعت و در روزهای ۵۷-۲۸ پس از تولد در معرض ورزش شنا قرار گرفتند. در پایان این دوره، برای سنجش یادگیری و حافظه فضایی از ماز آبی موریس، و برای ارزیابی میزان مصرف اختیاری مورفین از مدل انتخاب دو بطری استفاده شد.

یافته‌ها: موش‌های جداشده از مادر در هر دو جنس، نسبت به موش‌های گروه کنترل، زمان طولانی‌تری در رسیدن به سکو در فاز یادگیری نشان دادند. ورزش شنا در موش‌های جداشده از مادر، موجب کوتاه شدن زمان رسیدن به سکو گردید. جداسازی از مادر و ورزش شنا تاثیری بر حافظه فضایی در تست حافظه نداشت. هم‌چنین، میزان مصرف اختیاری مورفین در بچه موش‌های نر و ماده جداشده از مادر نسبت به گروه کنترل بالاتر بود، که ورزش شنا موجب کاهش آن گردید.

نتیجه‌گیری: شنا ممکن است برای پیشگیری از سوءمصرف مواد و بازتوانی اختلالات شناختی به دنبال جدایی از مادر سودمند باشد.

واژه‌های کلیدی: جدایی از مادر، ورزش شنا، یادگیری و حافظه فضایی، مصرف اختیاری مورفین

مقدمه

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تجارب ناگوار و عوامل استرس‌زای اوایل زندگی از قبیل جدایی از مادر در طی دوره‌ی نوزادی می‌تواند بر عملکرد نوروبیولوژیکی، رفتاری، شناختی، یادگیری و حافظه [۱-۴]، غدد آندوکرینی و ایمنی [۵] و عاطفی (پردازش عاطفی، اجتماعی و پاداش) [۴] اثرگذار باشد. هم‌چنین نشان داده شد که جدایی از مادر موجب کاهش تراکم فیبرهای خزه‌ای می‌شود که در رفتارهای استرس و اضطراب و هم‌چنین حافظه فضایی دخیل هستند [۶] و نیز موجب کاهش تقویت طولانی‌مدت (LTP) در هیپوکمپ [۷] بچه موش‌ها در دوره بزرگسالی گردید که برای یادگیری و حافظه فضایی بسیار ضروری هستند [۸]. با این وجود، مطالعات موجود در مورد اثرات جدایی از مادر بر یادگیری و حافظه متناقض می‌باشند. برای مثال، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که جدایی از مادر موجب اثرات تخریبی [۹،۶-۱۳] و یا فاقد هر گونه اثر منفی [۱۵،۱۴] بر یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس می‌شود. به علاوه، جدایی از مادر می‌تواند منجر به تغییرات شدیدی در پاسخدهی نورون‌های دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک به استرس و محرک‌های روانی [۱۶]، و کاهش فعالیت پایه‌ای سیستم انکفالین ارژیک [۱۷] شود. این تغییرات سبب افزایش حساسیت به اثرات پاداش و وابستگی به مورفین [۱۸،۱۷]، خود تجویزی کوکائین [۱۹]، ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در هر دو جنس [۲۰] می‌شوند. بنابراین این احتمال وجود دارد که عوامل استرس‌زای محیطی اوایل زندگی و پدیده جدایی از مادر موجب فعال شدن چرخه‌ای از مکانیسم‌های شناختی، عاطفی و سایکوفیزیولوژیکی [۲۱] شود، که در نهایت منجر به بروز

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]

پاسخ‌های رفتاری حساس شده و رفتارهای اجباری جست‌وجوی مواد می‌شود [۲۲]. با توجه به این‌که نوجوانی یک دوره‌ی تکاملی حساس برای سیستم پاداش می‌باشد [۲۳]، بنابراین جبران تغییرات نوروبیولوژیکی به‌دنبال جدایی از مادر در طی دوره‌ی نوجوانی می‌تواند روش مفیدی برای درمان نقایص احتمالی شناختی و استعداد ابتلا به اعتیاد باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ورزش موجب تقویت یادگیری و حافظه فضایی می‌شود [۲۴-۲۸]. مطالعات قبلی ما نیز نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی مثل شنا [۲۹] و دویدن اختیاری با چرخ دوار و تردمیل [۳۰-۳۲]، شدت وابستگی جسمانی و روانی را در رت‌های وابسته به مورفین و ترک کرده کاهش می‌دهد. مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی موجب کاهش اثر پاداش مت‌آمفتامین [۳۳]، کوکائین [۳۴]، مورفین [۳۵] و مصرف اختیاری مورفین [۳۶] می‌شوند. به نظر می‌رسد که ورزش اثر پاداشی داشته و منجر به تغییراتی در شکل‌پذیری سیستم عصبی در مسیر پاداش دوپامینرژیک مزولیمبیک می‌شود [۳۳]. از آن‌جایی که اثر تجربه‌های منفی اوایل زندگی و وقایع استرس‌زای دوران کودکی و کاهش دادن این اثرات در انسان به خوبی مشخص نشده است، انجام این مطالعات در مورد استرس اوایل زندگی با استفاده از مطالعات حیوانی، پیش از مرحله بالینی مفید می‌باشد. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی اثر ورزش منظم شنا در طی دوره‌ی نوجوانی بر نقایص احتمالی یادگیری و حافظه فضایی و مصرف اختیاری مورفین به‌دنبال جدایی از مادر در بچه موش‌های رت نر و ماده در دوره بزرگسالی بوده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات و مدل جدایی از مادر پس از تولد

رت‌های ویستار نر (۱۰±۲۵۰ گرم) با رت‌های ویستار ماده باکره (۱۰±۲۵۰ گرم) در طی یک دوره‌ی ۲۴ ساعته جفت‌گیری نمودند. پس از مشاهده‌ی پلاگ واژینال، هر رت باردار ماده (n=۱۶) به‌طور انفرادی در یک قفس پلی‌کربنات با چرخه‌ی روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته و در دمای ۲۲±۴°C قرار داده شد، و آب و غذای کافی در دسترس آن‌ها قرار گرفت [۲۰،۶]. روز تولد به عنوان PND0 در نظر گرفته شد و جدایی از مادر از روز دوم (PND2) تا روز پانزدهم (PND15) به مدت سه ساعت در هر روز اجرا شد (شکل ۱). هر بار جدایی شامل جدا نمودن رت‌های مادر از قفس‌هایشان و قرار دادن بچه موش‌ها با قفس‌های اصلی‌شان در یک اتاق دیگر به مدت سه ساعت و در دمای ۳۲±۰/۵ درجه سانتی‌گراد برای روزهای ۲ تا ۵، و ۳۰±۰/۵ درجه سانتی‌گراد برای روزهای ۶ تا ۱۵ بود. در انتهای هر جلسه جدایی روزانه، رت‌های مادر به قفس‌هایشان بازگردانده می‌شدند. بچه موش‌های کنترل نیز تحت شرایط استاندارد پرورش یافتند [۳۷،۲۰].

بچه موش‌های هر رت مادر در روز ۲۱ پس از تولد (PND21) از شیر گرفته شده و همه‌ی آن‌ها به طور تصادفی و بر طبق جنس (n=۸) به چهار گروه زیر تقسیم شدند: بچه موش‌هایی که از مادر خود جدا نشدند و ورزش شنا انجام ندادند (No MS/No Swim)؛ بچه موش‌هایی که از مادر خود جدا نشدند و ورزش شنا انجام دادند (No MS/Swim)؛ بچه موش‌هایی که از مادر خود جدا شدند و ورزش شنا انجام ندادند (MS/No Swim)؛ بچه موش‌هایی که از مادر خود جدا شدند و ورزش شنا انجام دادند (MS/Swim). برای از بین بردن اثر litter، یک یا دو بچه موش از هر جنس از هر مادر به‌صورت تصادفی در یک گروه قرار گرفتند. از PND21 تا PND50 که در طی نوجوانی است، به عنوان یک دوره‌ی حساس برای رشد شناختی و رشد سیستم پاداش مغز یاد می‌شود [۳۸،۲۳]. جهت از بین بردن اثر استرس به‌دنبال از شیر گرفتن، رت‌های گروه‌های آزمایش یک هفته بعد از شیر گرفتن بر طبق پروتکل ورزشی تحت تمرینات منظم شنا قرار گرفتند. بچه رت‌ها دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند. سپس همه‌ی بچه رت‌ها در PND58 در قفس‌های محیط استاندارد قرار گرفتند و از PND59 تا PND78 که در طی دوره‌ی بزرگسالی می‌باشند، با استفاده از ماز آبی موریس و نیز مدل انتخاب دو بطری TBC (two-bottle choice) به ترتیب مورد ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی و مصرف اختیاری مورفین قرار گرفتند (برای برنامه زمانی به شکل ۱ مراجعه کنید). به طور کلی بر اساس مطالعات قبلی، از PND60 به بعد به عنوان دوره‌ی بزرگسالی شناخته می‌شود [۳۹].

پروتکل تمرین شنا

تمرینات منظم شنا در یک ماز آبی استوانه‌ای (با قطر ۱۴۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر) انجام شد، که هیچ محلی برای استراحت نداشت، و به عمق ۲۵ سانتی‌متر با آب ۳۲±۱°C پر شده بود. تمرین بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح انجام می‌شد [۲۰]. پس از شنا، رت‌ها با حوله خشک و با استفاده از هیتر برقی گرم نگه داشته می‌شدند. برای خو گرفتن به محیط جدید، قبل از شروع آزمایش همه‌ی رت‌ها به مدت چهار روز با آب سازگار شدند. این سازگاری با قرار دادن حیوانات برای ۵ دقیقه در استخر شنا با آب کم‌عمق شروع شد که رت‌ها می‌توانستند در آن بایستند. در روز دوم، رت‌ها برای ۵ دقیقه در آبی که عمق آن تا سرشان بود قرار گرفتند، به طوری که می‌توانستند در آن شروع به شنا کنند. در روز سوم، عمق آب به اندازه‌ای

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]

بود که آن‌ها مجبور بودند برای ۵ دقیقه شنا کنند. در روز چهارم، رت‌ها مجبور بودند به مدت ۱۵ دقیقه شنا کنند [۴۰،۲۰]. دوره‌ی تمرین به تدریج و به طور پی‌درپی و پیش‌رونده با ۳۰ دقیقه در روز اول شروع شد و با ۶۰ دقیقه شنای مستمر در روز آخر به پایان رسید، و ۵ روز در هفته و برای ۴ هفته اجرا شد (شکل ۱).

ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی با استفاده از ماز آبی موریس

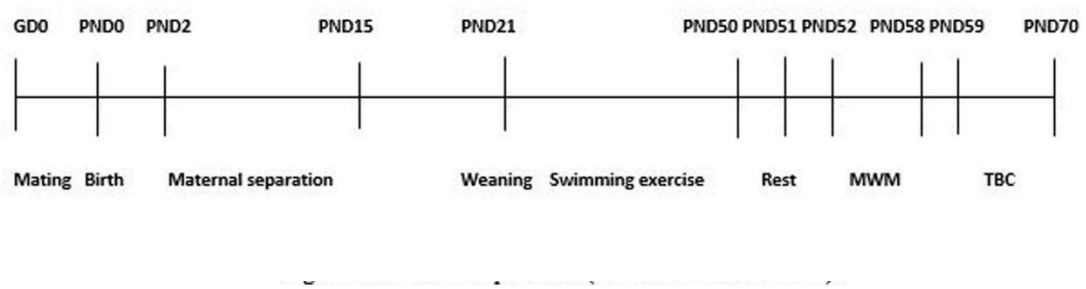
به طور مختصر، ماز آبی به عمق ۲۵ سانتی‌متر با آب °C ۲±۲۲ پر شد، و یک سکوی سیاه رنگ (با قطر ۱۰ سانتی‌متر) که غیر قابل دید بود، در ۲ سانتی‌متری زیر سطح آب قرار گرفت [۴۱]. ردیابی مسیر حرکت رت‌ها در این ماز توسط سیستم ردیابی خودکار (Ethovision, Noldus Information Technology, the Netherlands) انجام شد. همه‌ی رت‌ها تحت آموزش برای یادگیری فضایی قرار گرفتند. آموزش آن‌ها شامل دو تمرین ۶۰ ثانیه‌ای برای پنج روز متوالی از PND52 تا PND56 بود. در مطالعات قبلی ما و دیگران نشان داده شد که اجرای این پروتوکل تست تمایز خوبی برای ارزیابی اثرات ورزش روی یادگیری و حافظه فضایی می‌باشد [۴۳،۴۲]. به رت‌ها اجازه داده شد تا در هر تمرین، محل سکو را برای ۶۰ ثانیه جست‌وجو کنند. هم‌چنین به آن‌ها اجازه داده می‌شد پس از هر بار یافتن سکو برای ۲۰ ثانیه بر روی آن استراحت کنند. تاخیر رسیدن به سکو (زمان جست‌وجوی سکو) برای هر تمرین ثبت می‌گردید و میانگین دو تمرین در هر روز تعیین می‌شد. یک تست جستجوی فضایی (پروب) بدون سکو ۴۸ ساعت پس از آخرین تمرین اکتساب در PND58 اجرا شد، که در طی آن رت‌ها اجازه داشتند تا به مدت ۶۰ ثانیه شنا کنند (برای جدول زمانی به شکل ۱ مراجعه کنید). در تست پروب، مدت زمان صرف‌شده در ناحیه اطراف محل سکو (به شعاع ۲۰ سانتی‌متر) در هر ربع ماز، مجاورت (میانگین فاصله از مرکز محل سکو در طی تست کاوش) و سرعت شنای حیوانات ثبت شد [۴۱].

ارزیابی مصرف اختیاری مورفین با استفاده از مدل TBC (Two-bottle choice procedure)

جهت ارزیابی مصرف اختیاری مورفین مطابق با مطالعات قبلی ما [۴۴]، هر رت برای دوره‌ای ۱۲ روزه از PND59 تا PND70 به طور انفرادی در یک قفس با دو بطری قرار داده شد. بطری کنترل حاوی محلول ساکاروز ۳٪ بود، و در بطری دیگر نیز، مورفین سولفات در محلول ساکاروز ۳٪ به شرح زیر حل شد: در روزهای ۱ تا ۴ (۰/۳ میلی‌گرم مورفین در هر میلی‌لیتر محلول)، روزهای ۵ تا ۸ (۰/۵ میلی‌گرم مورفین در هر میلی‌لیتر محلول)، و روزهای ۹ تا ۱۲ تست (۰/۷ میلی‌گرم مورفین در هر میلی‌لیتر محلول). رت‌ها امکان دسترسی مداوم به هر دو بطری داشتند. جهت اجتناب از یادگیری، جای دو بطری در هر قفس در هنگام سنجش روزانه‌ی محلول بطری‌ها عوض می‌شد. میزان مصرف مایع به صورت روزانه و از طریق سنجش بطری‌ها بین ساعت ۹ تا ۱۰ صبح اندازه‌گیری می‌شد. وزن بدن رت‌ها در ابتدای هر دوره اندازه‌گیری می‌شد. میانگین مصرف مورفین، آب و هم‌چنین نسبت ترجیح (میلی‌لیتر محلول مورفین مصرف شده نسبت به کل میلی‌لیتر محلول مصرف‌شده از هر دو بطری) برای هر دوره‌ی ۴ روزه ارزیابی گردید.

تحلیل‌های آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نشان داده شده‌اند. نتایج تست جست‌وجوی فضایی (پروب) در ماز آبی موریس با استفاده از تحلیل واریانس سه طرفه (ANOVA) با عامل‌های ثابت جدایی از مادر × شنا × جنس تحلیل شد. تحلیل چندمتغیری اندازه‌گیری مکرر با دوره زمانی به عنوان عامل درون گروهی نیز برای فرایند اکتساب مسیریابی فضایی در ماز آبی و هم‌چنین برای داده‌های مصرف اختیاری مورفین مورد استفاده قرار گرفت. سپس تعامل‌های معنی‌دار با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه با آزمون تعقیبی توکی بررسی گردید. تفاوت‌های آماری در $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شدند.



شکل ۱. بازه زمانی آزمایش‌ها (برای جزئیات به بخش ۲ مراجعه نمایید).

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]

نتایج

یادگیری و حافظه فضایی. نتایج یادگیری فضایی رت‌های نر و ماده جدا شده از مادر در طی ۵ روز آموزش در ماز آبی موریس در شکل ۲ (الف) و (ب) نشان داده شده است. تحلیل واریانس سه طرفه با اندازه‌گیری مکرر، اثر معنی‌دار روزها (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۴,۲۲۸}$= ۷۴/۰۴)، مراقبت مادری (P=۰/۰۲۵، $F_{۱,۵۷}$= ۵/۳۸)، و ورزش (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۱,۵۷}$= ۱۹/۳۹) را نشان داد. هم‌چنین تحلیل واریانس سه طرفه، تعامل معنی‌داری را بین مراقبت مادری × روز (P=۰/۰۴۹، $F_{۴,۲۲۸}$= ۴/۰۵)، و مراقبت مادری × ورزش شنا (P=۰/۰۵، $F_{۱,۵۷}$= ۳/۶) را نشان داد. مقایسه بین گروه‌ها نشان داد که رت‌های ماده MS/No Swim در روزهای چهارم و پنجم (هر دو، P=۰/۰۱۳)، و رت‌های نر MS/No Swim در روزهای سوم (P=۰/۰۳) و چهارم (P=۰/۰۴۲) نسبت به رت‌های هم‌جنس No MS/No Swim به طور معنی‌داری دیرتر به محل سکو رسیدند. به علاوه، ورزش شنا موجب کاهش زمان رسیدن به سکو در طی روزهای فاز یادگیری در رت‌های نر (در روزهای سوم (P=۰/۰۲۲)، چهارم (P=۰/۰۳۱) و پنجم (P=۰/۰۱۴) و در رت‌های ماده جدا شده از مادر در روزهای سوم (P=۰/۰۴۱) و پنجم (P=۰/۰۱۸) نسبت به رت‌های هم‌جنس MS/No Swim شد. همه‌ی رت‌ها در طی ۵ روز یادگیری پی در پی یاد گرفتند که موقعیت سکو را پیدا کنند. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری در زمان رسیدن به سکو در بین گروه‌ها در روز ۵ یادگیری وجود نداشت. به علاوه، تفاوت معنی‌داری بین رت‌های نر و ماده وجود نداشت. داده‌های مربوط به مسافت طی شده تا رسیدن به سکو دارای الگوی مشابه زمان رسیدن به سکو بود (داده‌ها نشان داده نشده‌اند).

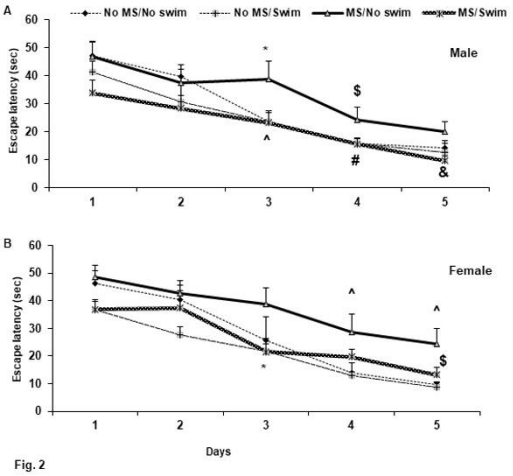
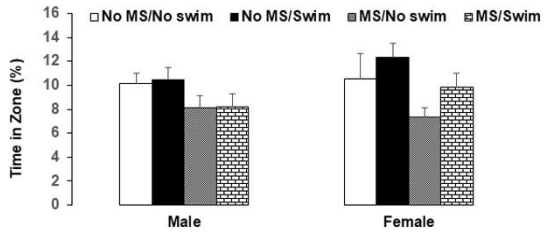


Fig. 2

شکل ۲. اثر ورزش شنا در طی نوجوانی بر یادگیری فضایی در رت های نر (الف) و ماده (ب) جداشده از مادر با استفاده از ماز آبی در طی بزرگسالی. همه ی رت ها جایگاه سکو را در طی ۵ روز آموزش یاد گرفتند و با گذشت روزهای آموزش، زمان رسیدن به سکو کاهش یافت. با این وجود، توانایی یادگیری فضایی در رت های نر و ماده MS/No Swim کندتر بود که با ورزش شنا تقویت شد. در (الف) P=۰/۰۳* ، P=۰/۰۴۲$ در برابر رت های No MS/No Swim ؛ P=۰/۰۲۲^، P=۰/۰۳۱#، P=۰/۰۱۴& در برابر رت های MS/No Swim. در (ب) P=۰/۰۱۳^ در برابر رت ها No MS/No Swim ؛ P=۰/۰۴۱*، P=۰/۰۱۸$ در برابر رت های MS/No Swim.

تحلیل داده‌های آزمون حافظه در تست پروب حاکی از عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در زمان صرف شده در منطقه هدف (به شعاع ۲۰ سانتی‌متر) بود، که در شکل ۳ نمایش داده شده است. هم‌چنین اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها در سرعت شنا، تاخیر رسیدن به محل سکو و در میانگین فاصله از مرکز محل سکو در طی تست پروب مشاهده نشد، لذا داده‌ها نشان داده نشده‌اند.



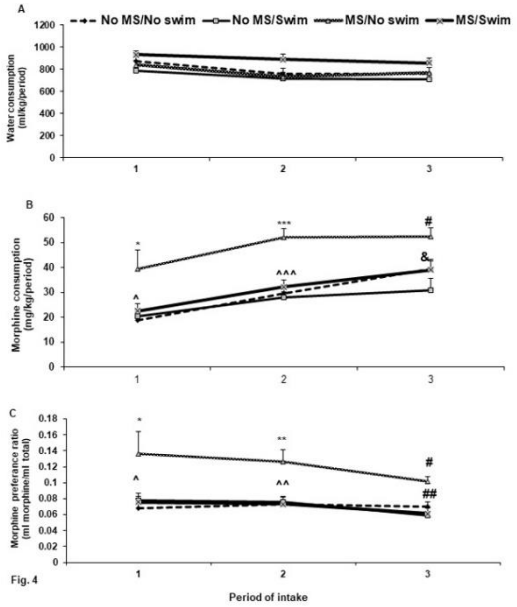
شکل ۳. اثر ورزش شنا در طی نوجوانی بر به خاطرآوری حافظه فضایی در رت های نر (الف) و ماده (ب) جدا شده از مادر در دوره بزرگسالی با استفاده از ماز آبی. تفاوت معناداری بین گروه ها در زمان صرف شده در منطقه هدف (به شعاع ۲۰ سانتیمتر) نسبت به کل ۴ منطقه یافت نشد.

مصرف اختیاری مورفین. نتایج مصرف اختیاری مورفین و نسبت ترجیح مورفین در طی سه دوره‌ی تست TBC در رت‌های نر و ماده جدا شده و جدا نشده از مادر در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده است. یک تحلیل واریانس سه طرفه با اندازه‌گیری مکرر (روز) برای مصرف مورفین در طی سه دوره‌ی مصرف، اثر معنی‌دار روز (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۲,۱۱۲}$=۶۱/۹۴)، مراقبت مادری (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۱,۵۶}$=۴۴/۴۹)، جنس (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۱,۵۶}$=۲۴/۱۳)، ورزش شنا (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۱,۵۶}$=۱۵/۵۲) و تعامل معنی‌دار بین شنا × مراقبت مادری (P=۰/۰۰۱، $F_{۱,۵۶}$=۱۲/۰۶)، و بین روز × جنس (P=۰/۰۳۳، $F_{۲,۱۱۲}$=۳/۵۳) را آشکار نمود.

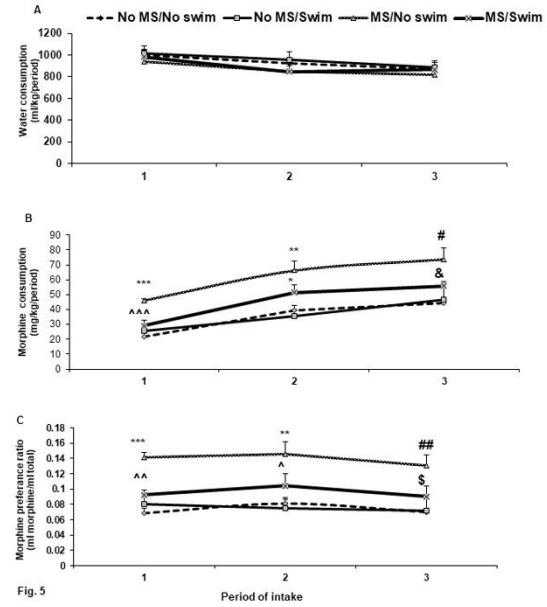
هم‌چنین تحلیل واریانس سه طرفه با اندازه‌گیری مکرر (روز) برای نسبت ترجیح مورفین در طی سه دوره‌ی مصرف، اثر معنی‌دار روز (P=۰/۰۰۹، $F_{۲,۱۱۲}$=۴/۹۱)، ورزش شنا (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۱,۵۶}$=۱۴/۷)، مراقبت مادری (P=۰/۰۰۰۱، $F_{۵۶,۱}$=۳۲/۶۵) و جنس (P=۰/۰۴۱، $F_{۱,۵۶}$=۴/۳۹)، و هم‌چنین تعامل معنی‌دار شنا × مراقبت مادری (P=۰/۰۰۱، $F_{۱,۵۶}$=۱۶/۹۶) را مشخص نمود.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]



شکل ۴. اثر ورزش شنا در طی نوجوانی بر مصرف اختیاری مورفین در رت های نر جدا شده از مادر در طی ۳ دوره در مدل TBC در بزرگسالی. (الف) مصرف آب. (ب) مصرف مورفین. (ج) نسبت ترجیح مورفین. رت های نر MS/Swim مصرف مورفین و نسبت ترجیح کمتری نسبت به رت های MS/No Swim در طی سه دوره مصرف نشان دادند. در (ب) P=۰/۰۱۵*، P=۰/۰۰۰۱***، P=۰/۰۲۵# در برابر رت های No MS/No Swim؛ P=۰/۰۵^ ، P=۰/۰۰۰۱^^^ ، P=۰/۰۲۹& در برابر رت های MS/No Swim. در (ج) P=۰/۰۲۰*، P=۰/۰۰۲**، P=۰/۰۱۹# در برابر رت های No MS/No Swim؛ P=۰/۰۴۸^ ، P=۰/۰۰۲^^ ، P=۰/۰۰۲## در برابر رت های MS/No Swim.

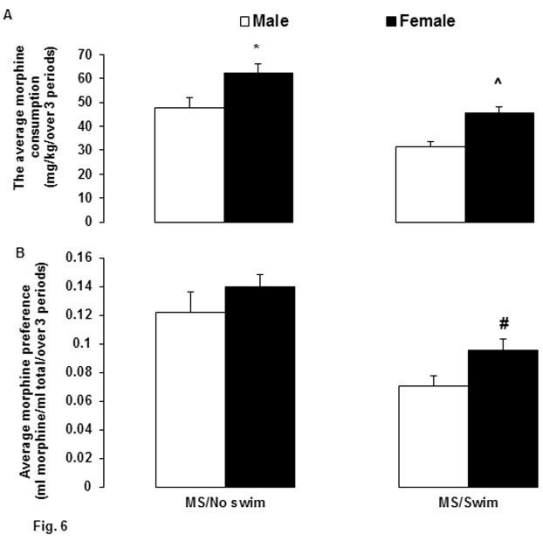


شکل ۵. اثر ورزش شنا در طی نوجوانی بر مصرف اختیاری مورفین در رت های ماده جدا شده از مادر در طی ۳ دوره در مدل TBC در بزرگسالی. (الف) مصرف آب. (ب) مصرف مورفین. (ج) نسبت ترجیح مورفین. رت های ماده MS/Swim مصرف مورفین و نسبت ترجیح کمتری نسبت به رت های MS/No Swim در طی سه دوره مصرف نشان دادند. در (ب) P=۰/۰۰۰۱***، P=۰/۰۰۳** ، P=۰/۰۱۴# در برابر رت های No MS/No Swim؛ P=۰/۰۰۰۱^^^ ، P=۰/۰۳۹* ، P=۰/۰۵& در برابر رت های MS/No Swim. در (ج) P=۰/۰۰۰۱***، P=۰/۰۰۴**، P=۰/۰۰۲## در برابر رت های No MS/No Swim؛ P=۰/۰۰۳^^ ، P=۰/۰۲۲^، P=۰/۰۱۳$ در برابر رت های MS/No Swim.

مقایسه‌های بین گروهی نشان داد که مصرف مورفین در دوره‌های اول (P=۰/۰۱۵)، دوم (P=۰/۰۰۰۱) و سوم (P=۰/۰۲۵) و نسبت ترجیح مورفین در دوره‌های اول (P=۰/۰۲۰)، دوم (P=۰/۰۰۲) و سوم (P=۰/۰۱۹) در رت‌های نر جدا شده از مادر که شنا نکرده بودند نسبت به رت‌های گروه No MS/No Swim بیش‌تر بود. در حالی که انجام ورزش شنا در رت‌های نر جدا شده موجب کاهش مصرف مورفین در دوره‌های اول (P=۰/۰۵)، دوم (P=۰/۰۰۰۱) و سوم (P=۰/۰۲۹) و کاهش نسبت ترجیح در هر یک از سه دوره، در دوره اول (P=۰/۰۴۸)، دوم (P=۰/۰۰۲) و سوم (P=۰/۰۰۲) شد (شکل ۴ ب،ج). هم‌چنین، مصرف مورفین در دوره اول (P=۰/۰۰۰۱)، دوم (P=۰/۰۰۳) و سوم (P=۰/۰۱۴) و نسبت ترجیح مورفین در دوره اول (P=۰/۰۰۰۱)، در دوره دوم (P=۰/۰۰۴) و در دوره سوم (P=۰/۰۰۲) در رت‌های ماده گروهMS/No Swim در مقایسه با رت‌های ماده گروه No MS/No Swim در هر ۳ دوره بیش‌تر بود. به علاوه، مصرف مورفین و نسبت ترجیح مورفین در دوره‌های اول (به ترتیب P=۰/۰۰۳ و P=۰/۰۰۰۱)، دوم (به ترتیب P=۰/۰۲۲ و P=۰/۰۳۹)، و سوم (به ترتیب P=۰/۰۱۳ و P=۰/۰۵) در رت‌های ماده گروه MS/Swim در مقایسه با رت‌های ماده گروه MS/No Swim در هر ۳ دوره کم‌تر بود (شکل ۵ ب ج). علاوه بر این، هیچ اثر تعاملی بین مراقبت مادری × شنا × جنس × روز در مصرف آب با استفاده از تحلیل واریانس سه طرفه در رت‌های جدا شده از مادر نر و ماده مشخص نشد (شکل‌های ۴ و ۵ الف). مقایسه‌های بین گروهی نشان داد که میانگین مصرف مورفین (در سه دوره) (P=۰/۰۳۵) در رت‌های ماده MS/No Swim بیش‌تر از رت‌های نر MS/No Swim، و هم‌چنین میانگین مصرف مورفین (P=۰/۰۳۴) و نسبت ترجیح (در سه دوره) (P=۰/۰۵) در رت‌های ماده MS/Swim بیش‌تر از رت‌های نر MS/Swim بود (شکل ۶ الف، ب).

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]



شکل ۶. تفاوت بین میانگین مصرف و ترجیح مورفین (در طی ۳ دوره) در رت های MS/No Swim و MS/Swim هر دو جنس در بزرگسالی. (الف) میانگین مصرف مورفین. (ب) میانگین ترجیح مورفین. میانگین مصرف و ترجیح مورفین در رت های ماده بیشتر از رت های نر بود. در (الف) P=۰/۰۳۵* در برابر رت های نر MS/No Swim؛ P=۰/۰۳۴^ در برابر رت های نر MS/Swim. در (ب) P=۰/۰۵# در برابر رت های نر MS/Swim.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های ما نشان داد که جدایی بچه موش‌ها به مدت سه ساعت از مادر در طی روزهای ۲ تا ۱۵ پس از تولد منجر به اختلال یادگیری و نه حافظه فضایی در موش‌های نر و ماده می‌شود؛ و یک ساعت ورزش منظم شنا در دوره نوجوانی در هر روز و از روزهای ۲۱ تا ۵۰ پس از تولد منجر به بهبود این نقص می‌شود. به علاوه، جدایی از مادر سبب افزایش مصرف اختیاری مورفین در هر دو جنس می‌شود؛ و ورزش شنا این ولع مصرف را کاهش می‌دهد.

در این مطالعه، زمان تاخیر رسیدن به سکو در بچه رت‌های جدا شده و جدا نشده از مادر به تدریج در طی پنج روز یادگیری در ماز آبی موریس کاهش یافت و هیچ تفاوت معنی‌داری در زمان تاخیر در بین گروه‌ها در روز پنجم یادگیری وجود نداشت. با این وجود، رت‌های MS/No Swim در روزهای سوم (برای رت‌های نر) و چهارم (برای رت‌های نر و ماده) تاخیر طولانی‌تری برای یافتن سکو داشتند، که حاکی از عملکرد ضعیف‌تر رت‌های نر و ماده MS/No Swim و فرایند کندتر یادگیری آن‌ها در جهت‌یابی فضایی در ماز آبی بود. بر طبق یافته‌های ما، جدایی از مادر موجب نقص توانایی یادگیری در رت‌های نر و ماده شد. همسو با این مطالعه، در مطالعه‌های دیگر [۶] نشان داده شده است که دوره‌های سه ساعته جدایی از مادر به‌صورت روزانه (از روز ۲ تا ۱۵ پس از تولد) موجب نقص در یادگیری فضایی در ماز آبی موریس می‌شود. پیشنهاد شده است که جدایی از مادر موجب کاهش تراکم فیبرهای خزه‌ای [۶]، نورون‌زایی [۴۵]، LTP [۷] و سطوح گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و نیز افزایش سطوح کورتیکوسترون پلاسما و گیرنده‌های آدنوزین نوع A2 هیپوکمپ [۱۰] در بزرگسالی می‌شود. این تغییرات ممکن است حاکی از یک دوره حساس رشد در طی روزهای ۴ تا ۱۴ پس از تولد باشند که در برگیرنده‌ی نورون‌زایی و رشد فیبرهای خزه‌ای هیپوکمپ است [۱۰،۶]، و برای یادگیری و حافظه در ماز آبی بسیار ضروری هستند [۸،۶]. هم‌چنین، این یافته در تناقض با مطالعاتی است که گزارش کرده‌اند جدایی از مادر اثری بر عملکرد یادگیری فضایی در ماز آبی موریس نداشته است [۴۷،۴۶،۱۴]. این اختلاف ممکن است به علت نژاد رت‌ها و نیز تعداد جلسات تمرین یادگیری باشد، که در برخی مطالعات از نژاد لانگ ایوانز [۱۴] و در برخی از نژاد اسپریگ داولی [۱۵] استفاده شده است، اما در مطالعه حاضر از نژاد ویستار استفاده شد. در نتایج ما، هیچ اختلافی در سرعت شنا در هر دو فاز اکتساب و تست پروب وجود نداشت، که این نکته نشان می‌دهد زمان تاخیر طولانی‌تر برای رسیدن به سکو در رت‌های جدا شده از مادر به علت اختلال حرکتی نمی‌باشد.

یافته دیگر در مطالعه حاضر این است که تفاوت معنی‌داری در زمان صرف شده در منطقه هدف میان رت‌های نر و ماده جدا شده و جدا نشده از مادر در تست پروب وجود نداشت، که حاکی از عدم تاثیر جدایی از مادر بر به خاطرآوری حافظه فضایی در هر دو جنس نر و ماده رت‌های بزرگسال بود. این یافته در تایید نتایج مطالعات قبلی است [۴۸،۴۷،۴۵،۱۴] که نشان‌دهنده فقدان نقص حافظه فضایی در ماز آبی به‌دنبال جدایی از مادر می‌باشد. این مساله ممکن است به علت تاثیر کم جدایی از مادر بر LTP در شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ [۴۵] باشد. پیشنهاد شده است که کاهش نورون‌زایی [۴۵] و فقدان تغییر در تولید BDNF [۴۹] به‌دنبال جدایی از مادر لزوماً بر توانایی تحریک LTP و حافظه فضایی تاثیر نمی‌گذارد.

هم‌چنین نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش منظم شنا در طی دوره نوجوانی در رت‌های جدا شده از مادر منجر به صرف زمان کم‌تر برای یافتن سکوی زیر آب در هر دو جنس در طی پنج روز یادگیری شد. اما اثر معنی‌داری بر زمان صرف شده در منطقه هدف در تست پروب نداشت. این نتایج نشان می‌دهد که ورزش شنا در طی نوجوانی موجب بهبود یادگیری فضایی در رت‌های جدا شده از مادر در هر دو جنس گردید در حالی‌که تاثیری در به خاطرآوری حافظه فضایی هر دو جنس نداشت که این یافته با برخی از مطالعات قبلی [۵۱،۵۰] همسو است، در حالی که در برخی مطالعات قبلی بهبود یادگیری فضایی در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]

ماز آبی موریس در رت‌های جدا شده و جدا نشده از مادر پس از ورزش دویدن اختیاری بر روی چرخ دوار [۴۸]، و نیز افزایش نورون‌های CA1 و CA3 و شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ پس از ورزش هوازی با شدت متوسط و زمان ۳۰ دقیقه‌ای در هر روز [۵۲] مشاهده شد. احتمال می‌رود ورزش شنا به مدت یک ساعت در هر روز جهت تقویت حافظه فضایی کافی نبود و لذا نقش شدت و مدت ورزش باید در مطالعات بعدی مورد بررسی بیش‌تر قرار گیرد.

همچنین یافته‌های این مطالعه نشان داد که جدایی از مادر موجب افزایش مصرف اختیاری مورفین در هر دو جنس در طی دوره بزرگسالی می‌شود، که با مطالعات قبلی ما همسو می‌باشد که نشان دادند جدایی از مادر موجب افزایش ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در بچه موش‌ها [۲۰]، و افزایش ولع مصرف مورفین [۳۷] می‌شود. مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که جدایی از مادر موجب افزایش آسیب‌پذیری به‌دنبال وابستگی و تحمل به مورفین [۵۳،۱۷] می‌شود. این اثرات می‌تواند به علت تخریب سیستم انکفالینرژیک [۱۷]، یا پاسخ‌دهی سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک به استرس [۱۶] در طی بزرگسالی و پس از جدایی از مادر باشد. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش شنا موجب کاهش نسبت ترجیح مورفین در رت‌های جداشده از مادر هر دو جنس در طی بزرگسالی شد. این یافته همسو با مطالعات قبلی است که گزارش کرده‌اند ورزش شنا موجب کاهش ترجیح مکان شرطی شده به مورفین در بچه موش‌های جدا شده از مادر [۲۰]، کاهش مصرف اختیاری مت‌آمفتامین در رت‌های ترک کرده [۵۴]، کاهش شدت وابستگی فیزیکی، اضطراب و افسردگی و مصرف اختیاری مورفین در رت‌های وابسته به مورفین می‌شود [۲۹]. مشخص نیست که ورزش و فعالیت بدنی چگونه سبب کاهش مصرف اختیاری مورفین در رت‌های جدا شده از مادر نر و ماده در بزرگسالی می‌شود. این اثرات احتمالاً به علت دخالت کورتکس پری‌فرونتال میانی [۵۵]، کاهش تغییرات پلاستکی کورتکس پری‌فرونتال [۵۶]، افزایش اوپیوییدهای درون‌زاد [۵۷]، کاهش ترشح BDNF در هسته اکومبنس [۵۸]، ترشح c-Fos ناشی از کوکائین در ناحیه پاداش مغز [۳۴] به دنبال ورزش می‌باشد. یکی از یافته‌های جالب در این مطالعه این است که میانگین مصرف و ترجیح مورفین در رت‌های ماده جدا شده از مادر نسبت به رت‌های نر جدا شده از مادر (در گروه‌های MS/No Swim و MS/Swim) بیش‌تر بود، که همسو با مطالعه‌های قبلی می‌باشد که جنس ماده در جوندگان و پریمات‌ها [۵۹] و انسان [۶۰] زودتر به سمت اعتیاد روی می‌آورد. این امر ممکن است به علت اختلاف دو جنس در رشد و تکامل مدار پاداش [۶۰] و تفاوت‌های طبیعی وابسته به جنسیت در حساسیت مغز نسبت به مورفین [۶۱] باشد. همچنین مشخص شده است که رت‌های ماده جدا شده از مادر نسبت به استرس خفیف مزمن و رفتار شبه افسرده حساس‌تر هستند [۶۲] که تا بزرگسالی نیز پایدار می‌ماند. همچنین انجام ورزش شنا در طی دوره نوجوانی می‌تواند نسبت ترجیح مورفین را در رت‌های جداشده از مادر هر دو جنس در طی دوره بزرگسالی کاهش دهد. هر چند میزان ترجیح مورفین همچنان در ماده‌ها بیش‌تر از نره بوده است، شاید میزان بالای آن در قبل از شنا بوده است. از محدودیت‌های مهم مطالعه حاضر فقدان ارزیابی اثر جدایی از مادر در دوران مختلف رشد بچه موش‌ها بوده است. همچنین مکانیسم احتمالی اثر جدایی از مادر بر توانایی شناختی و ولع مصرف به مواد مخدر و نیز اثرات شنا نیاز به مطالعه بیش‌تری دارد.

نتایج این مطالعه نشان داد جدایی از مادر موجب اختلال در توانایی یادگیری فضایی در رت‌های نر و ماده می‌شود، ولی تاثیری بر حافظه فضایی آن‌ها ندارد. همچنین، انجام ورزش شنا در طی دوره نوجوانی، توانایی یادگیری فضایی را در هر دو جنس جدا شده از مادر در بزرگسالی تقویت نمود، اما تاثیری بر حافظه فضایی آن‌ها نداشت. جدایی از مادر مصرف و نسبت ترجیح مصرف مورفین را در هر دو جنس افزایش داد، که میزان این افزایش در رت‌های ماده بیش‌تر بود. به علاوه، انجام ورزش شنا در نوجوانی موجب کاهش مصرف و ترجیح مصرف مورفین در رت‌های جدا شده از مادر هر دو جنس در دوره بزرگسالی گردید. بنابراین، انجام ورزش شنا توسط بچه‌های در معرض خطر به خصوص به‌دنبال استرس جدایی از مادر ممکن است برای پیشگیری از آسیب‌پذیری آن‌ها نسبت به رفتارهای اعتیادی و همچنین بهبود نقایص شناختی سودمند باشد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه سمنان و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان جهت آماده کردن امکانات این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

[1] Berman AK, Lott RB, Donaldson ST. Periodic maternal deprivation may modulate offspring anxiety-like behavior through mechanisms involving neuroplasticity in the amygdala. Brain Res Bull 2014; 101: 7-11.

[2] Kuhn CM, Schanberg SM. Responses to maternal separation: mechanisms and mediators. Int J Dev Neurosci 1998; 16: 261-270.

[3] Vivinetto AL, Suárez MM, Rivarola MA. Neurobiological effects of neonatal maternal separation and post-weaning environmental enrichment. Behav Brain Res 2013; 240: 110-118.

[4] Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. Psychopharmacology 2011; 214: 55-70.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]

[5] Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. Physiol Behav 2012; 106: 29-39.

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

[7] Sousa VC, Vital J, Costenla AR, Batalha VL, Sebastião AM, Ribeiro JA, Lopes LV. Maternal separation impairs long term-potentiation in CA1-CA3 synapses and hippocampal-dependent memory in old rats. Neurobiol Aging 2014; 35: 1680-1685.

[8] Cao X, Huang S, Ruan D. Enriched environment restores impaired hippocampal long-term potentiation and water maze performance induced by developmental lead exposure in rats. Dev Psychobiol 2008; 50: 307-313.

[9] Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramírez MJ. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. Psychoneuroendocrinology 2007; 32: 256-266.

[10] Batalha V, Pêgo JM, Fontinha B, Costenla A, Valadas J, Baqi Y, Radjainia H, et al. Adenosine A2A receptor blockade reverts hippocampal stress-induced deficits and restores corticosterone circadian oscillation. Mol Psychiatry 2013; 18: 320-331.

[11] Cao X, Huang S, Cao J, Chen T, Zhu P, Zhu R, et al. The timing of maternal separation affects morris water maze performance and long-term potentiation in male rats. Dev Psychobiol 2014; 56: 1102-1109.

[12] Garner B, Wood SJ, Pantelis C, van den Buuse M. Early maternal deprivation reduces prepulse inhibition and impairs spatial learning ability in adulthood: no further effect of post-pubertal chronic corticosterone treatment. Behav Brain Res 2007; 176: 323-332.

[13] Uysal N, Ozdemir D, Dayi A, Yalaz G, Baltaci AK, Bediz CS. Effects of maternal deprivation on melatonin production and cognition in adolescent male and female rats. Neuroendocrinol Lett 2005; 26: 555-560.

[14] Baudin A, Blot K, Verney C, Estevez L, Santamaria J, Gressens P, et al. Maternal deprivation induces deficits in temporal memory and cognitive flexibility and exaggerates synaptic plasticity in the rat medial prefrontal cortex. Neurobiol Learn Mem 2012; 98: 207-214.

[15] Levy F, Melo AI, Galef BG, Madden M, Flleming AS. Complete maternal deprivation affects social, but not spatial, learning in adult rats. Dev Psychobiol 2003; 177-190.

[16] Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. Eur J Neurosci 2004; 19: 1863-1874.

[17] Vazquez V, Penit-Soria J, Durand C, Besson MJ, Giros B, Daugé V. Maternal deprivation increases vulnerability to morphine dependence and disturbs the enkephalinergic system in adulthood. J Neurosci 2005; 25: 4453-4462.

[18] Dauge V. CS10-02 Maternal deprivation in rat: Model of vulnerability to opiate addiciton. Eur Psychiatry 2009; 24: S194.

[19] Moffett MC, Harley J, Francis D, Sanghani SP, Davis WI, Kuhar MJ. Maternal separation and handling affects cocaine self-administration in both the treated pups as adults and the dams. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317: 1210-1218.

[20] Taghavi-Khalil Abad A, Miladi-Gorji H, Bigdeli I. Effects of swimming exercise on morphine-induced reward and behavioral sensitization in maternally-separated rat pups in the conditioned place preference procedure. Neurosci Lett 2016; 631: 79-84.

[21] McGrath MJ, Campbell KM, Burton FH. The role of cognitive and affective processing in a transgenic mouse model of cortical-limbic neuropotentiated compulsive behavior. Behav Neurosci 1999; 113: 1249.

[22] Garland EL, Froeliger B, Howard MO. Mindfulness training targets neurocognitive mechanisms of addiction at the attention-appraisal-emotion interface. Front Psychiatry 2014; 4.

[23] Galvan A. Adolescent development of the reward system. Front Hum Neurosci 2010; 4: 6.

[24] Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. Neuroscience 2010; 167: 588-597.

[25] Fordyce D, Wehner J. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. Brain Res 1993; 619: 111-119.

[26] Alomari MA, Khabour OF, Alzoubi KH, Alzubi MA. Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. Behav Brain Res 2013; 247: 34-39.

[27] Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos AR, Tasca CI, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. Mech Ageing Dev 2011; 132: 560-567.

[28] Griesbach GS, Hovda DA, Gomez-Pinilla F. Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. Brain Res 2009; 1288: 105-115.

[29] Fadaei A, Gorji HM, Hosseini SM. Swimming reduces the severity of physical and psychological dependence and voluntary morphine consumption in morphine dependent rats. Eur J Pharmacol 2015; 747: 88-95. (Persian).

[30] Mokhtari-Zaer A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Akhavan MM, Bandegi AR, Rashidy-Pour A. Effects of voluntary and treadmill exercise on spontaneous withdrawal signs, cognitive deficits and alterations in apoptosis-associated proteins in morphine-dependent rats. Behav Brain Res 2014; 271: 160-170. (Persian).

[31] Miladi Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Semnanian S, Mohammad Akhavan M. Effects of voluntary exercise on severity of naloxone precipitated morphine withdrawal signs in rats. Koomesh 2010; 86-93. (Persian).

[32] Talebi-Keyasari F, Heidari S, Mehdinejad M, Miladi-Gorji H. Effects of forced treadmill exercise during the induction of morphine dependence on the severity of physical and psychological dependence in morphine-dependent rats. Koomesh 2017; 648-654. (Persian).

[33] Sobieraj JC, Kim A, Fannon MJ, Mandyam CD. Chronic wheel running-induced reduction of extinction and reinstatement of methamphetamine seeking in methamphetamine dependent rats is associated with reduced number of periaqueductal gray dopamine neurons. Brain Struct Funct 2016; 221: 261-276.

[34] Zlebnik NE, Hedges VL, Carroll ME, Meisel RL. Chronic wheel running affects cocaine-induced c-Fos expression in brain reward areas in rats. Behav Brain Res 2014; 261: 71-78.

[35] Smith MA, Yancey DL. Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: μ-opioid tolerance and physical dependence. Psychopharmacology 2003; 168; 426-434.

[36] Haydari S, Miladi-Gorji H, Mokhtari A, Safari M. Effects of voluntary exercise on anxiety-like behavior and voluntary morphine consumption in rat pups borne from morphine-dependent mothers during pregnancy. Neurosci Lett 2014; 578: 50-54.

[37] Mohammadian J, Najafi M, Miladi-Gorji H. Effect of enriched environment during adolescence on spatial learning and memory, and voluntary consumption of morphine in maternally separated rats in adulthood. Dev Pychobiol 2019; 61: 615-625.

[38] Steinberg L. Cognitive and affective development in adolescence. Trends Cogn Sci 2005; 9: 69-74.

[39] McCormick CM, Mathews IZ. HPA function in adolescence: role of sex hormones in its regulation and the enduring consequences of exposure to stressors. Pharmacol Biochem Behav 2007; 86: 220-233.

[40] Sigwalt A, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. Neuroscience 2011; 192: 661-674.

[41] Hammami-Abrand Abadi A, Miladi-Gorji H. Effects of environmental enrichment on behavioral and spatial cognitive deficits in morphine-dependent and-withdrawn rats. Can J Physiol Pharmacol 2016; 95: 163-169.

[42] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. Eur J Neurosci 2004; 20: 2580-2590.

[43] Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Akhavan MM, Semnanian S, Safari M. Voluntary exercise ameliorates cognitive deficits in morphine dependent rats: the role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor. Neurobiol Learn Mem 2011; 96: 479-491.

[44] Hammami-Abrand AA, Miladi-Gorji H, Bigdeli I. Effect of environmental enrichment on physical and psychological dependence signs and voluntary morphine consumption in morphine-dependent and morphine-withdrawn rats. Behav Pharmacol 2016; 27: 270-278.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]

[45] Oomen CA, Soeters H, Audureau N, Vermunt L, van Hasselt FN, Manders EM, et al. Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. J Neurosci 2010; 30: 6635-6645.

[46] Dandi E, Kalamari A, Touloumi O, Lagoudaki R, Nousiopoulou E, Simeonidou C, et al. Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress. Int J Dev Neurosci 2018; 67: 19-32.

[47] Levy F, Melo A, Galef B, Madden M, Fleming A. Complete maternal deprivation affects social, but not spatial, learning in adult rats. Dev Psychobiol 2003; 43: 177-191.

[48] Grace L, Hescham S, Kellaway LA, Bugarith K, Russell VA. Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress. Metab Brain Dis 2009; 24: 643.

[49] Schaaf MJ, Workel JO, Lesscher HM, Vreugdenhil E, Oitzl MS, de Kloet ER. Correlation between hippocampal BDNF mRNA expression and memory performance in senescent rats. Brain Res 2001; 915: 227-233.

[50] O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial-and non-spatial learning. Behav Brain Res 2007; 176: 362-366.

[51] Barnes CA, Forster M, Fleshner M, Ahanotu E, Laudenslager M, Mazzeo R, et al. Exercise does not modify spatial memory, brain autoimmunity, or antibody response in aged F-344 rats. Neurobiol Aging 1991; 12: 47-53.

[52] Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, Bagriyanik HA, Gonenc S, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. Neurosci lett 2005; 383: 241-245.

[53] Kalinichev M, Easterling KW, Holtzman SG. Early neonatal experience of Long-Evans rats results in long-lasting changes in reactivity to a novel environment and morphine-induced sensitization and tolerance. Neuropsychopharmacology 2002; 27: 518-533.

[54] Damghani F, Bigdeli I, Miladi-Gorji H, Fadaei A. Swimming exercise attenuates psychological dependence and voluntary methamphetamine consumption in methamphetamine withdrawn rats. Iran J Basic Med Sci 2016; 19: 594.

[55] Bardo MT, Compton WM. Does physical activity protect against drug abuse vulnerability? Drug Alcohol Depend 2015; 153: 3-13.

[56] Lynch WJ, Piehl KB, Acosta G, Peterson AB, Hemby SE. Aerobic exercise attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior and associated neuroadaptations in the prefrontal cortex. Biol Psychiatry 2010; 68: 774-777.

[57] Lett BT, Grant VL, Koh MT, Flynn G. Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine. Pharmacology Pharmacol Biochem Behav 2002; 72: 101-105.

[58] Strickland JC, Abel JM, Lacy RT, Beckmann JS, Witte MA, Lynch WJ, Smith MA. The effects of resistance exercise on cocaine self-administration, muscle hypertrophy, and BDNF expression in the nucleus accumbens. Drug Alcohol Depend 2016; 163: 186-194.

[59] Becker JB, Hu M. Sex differences in drug abuse. Front Neuroendocrinol 2008; 29: 36-47.

[60] Carroll ME, Lynch WJ, Roth ME, Morgan AD, Cosgrove KP. Sex and estrogen influence drug abuse. Trends Pharmacol Sci 2004; 25: 273-279.

[61] Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Gender-linked differences in the expression of physical dependence in the rat. Pharmacology Pharmacol Biochem Behav 2002; 72: 691-697.

[62] Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Rio J, Ramirez M. Effects of maternal separation on hypothalamic–pituitary–adrenal responses, cognition and vulnerability to stress in adult female rats. Neuroscience 2008; 154: 1218-1226.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]

Volume 23, Issue 1 (Winter 2021), 146-154

Effect of swimming exercise on spatial learning and memory, and voluntary morphine consumption in maternally separated rats in adulthood

Javad Mohammadian (M.Sc)[1], Hossein Miladi-Gorji (Ph.D)[*2,3]
1- Dept. of Clinical Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, Semnan University, Semnan, Iran
2- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
3- Dept. of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

* Corresponding author. +98 2333354161 miladi331@yahoo.com
Received: 29 Feb 2020; Accepted: 13 Jun 2020

Introduction*:* Maternal separation (MS) can lead to learning and memory deficits, and also the risk of addiction. On the other hand, physical activities may lead to long-term changes in the mesolimbic dopamine pathway and the hippocampus. This study was designed to examine the effect of swimming exercise on the spatial learning and memory and voluntary morphine consumption in maternally separated male and female rats.

Materials and Methods*:* Rat pups were separated daily from their mothers for 3h during postnatal days 2–15. All pups were weaned on day 21. The exercising rats were exposed to swimming exercise for 1 hour per day during postnatal days 28–57. At the end of this period, rats were tested for the spatial learning and memory in the Morris Water Maze, and voluntary morphine consumption using a two-bottle choice paradigm.

Results: We found that the MS male and female pups showed longer escape latencies to find the platform as training progressed than No MS/no swim rats. Also, swimming exercise shortened the latency to escape in the male and female MS pups than MS/no swim pups. MS and swimming had no effect on spatial memory in the probe test. Also, voluntary morphine consumption was higher in the male and female MS/no swim than No MS/no swim pups, while swimming exercise decreased it.

Conclusion: Our results have shown that swimming exercise during adolescence may be of benefit for prevention of drug abuse and recovery from cognitive deficits following neonatal MS.

Keywords*:* Swimming, Maternal Separation, Spatial Learning and Memory, Voluntary Consumption of Morphine.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[DOI: 10.29252/koomesh.23.1.146]