



مقاله پژوهشی

اثر استرس انزوای اجتماعی بر رفتار خمیازه در موش صحرائی نر بالغ تیمار شده با مورفین و نالوکسان

فاطمه رفیق‌دوست، غلامحسن واعظی*، شهرام شرفی، هومن شجعی

گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

*مسئول مکاتبات: gh.vaezi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۲۰

چکیده

انزوای اجتماعی از هفته‌های پس از شیردهی ممکن است باعث تغییر رفتار در حیوانات بالغ شود و از طرفی خمیازه رفتار فیلوژنی و مسری است. این مطالعه در موش نر بالغ انجام شد با هدف تعیین تأثیر استرس انزوای اجتماعی بر رفتار خمیازه در موش صحرائی نر بالغ تیمار شده با مورفین و نالوکسان انجام شده است. تعداد ۳۲ موش صحرائی (۲۱ روز پس از شیر گرفتن) انتخاب شده و موش‌ها به مدت ۶ هفته در قفس‌های جداگانه با بافرهای پلاستیکی سیاه قرار گرفتند. هشت موش در یک گروه کنترل و بقیه در قفس‌های انفرادی قرار گرفتند: یک موش نر در هر قفس و آنها را بدین صورت گروه‌بندی کردیم: گروه کنترل در شرایط اجتماعی که در یک قفس ۸ رت قرار داده شد و بعد ۶ هفته تزریق سالین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم رفتار خمیازه به مدت ۶۰ دقیقه ثبت می‌گردد. گروه دوم یا انزوای اجتماعی بدون تیمار با آگونیست و آنتاگونیست داروهای اپیویدی در قفس مجزا که هر قفس یک رت دارد بعد ۶ هفته رفتار خمیازه به مدت ۶۰ دقیقه ثبت می‌گردد. گروه سوم، انزوای اجتماعی بعد ۶ هفته تیمار با آگونیست داروهای اپیویدی (مورفین) با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بعد از ۳۰ دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه رفتار خمیازه ثبت می‌گردد. گروه چهارم، انزوای اجتماعی بعد ۶ هفته تیمار با آنتاگونیست مورفین (نالوکسان) با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بعد از ۳۰ دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه رفتار خمیازه ثبت می‌گردد. تعداد خمیازه در گروه دریافت‌کننده مورفین ($p \leq 0/05$) تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ($p \leq 0/05$) نداشت. همچنین افزایش تعداد خمیازه‌ها در گروه‌هایی که نالوکسان دریافت می‌کردند ($p \leq 0/01$) وجود داشت. در شرایط انزوای اجتماعی تزریق مورفین باعث تغییر تعداد خمیازه در موش‌های صحرائی نر نمی‌شود در حالیکه نالوکسان آنتاگونیست گیرنده‌ی اپیویدی مو، موجب افزایش تعداد خمیازه در شرایط انزوای اجتماعی می‌گردد.

کلمات کلیدی: مورفین، نالوکسان، استرس انزوای اجتماعی، خمیازه.

مقدمه

هنگام زندگی و درک توسعه برخی بیماری‌های عصبی و روانی است. انزوای اجتماعی از هفته‌های پس از شیردهی ممکن است باعث تغییر رفتار در حیوانات بالغ شود. انزوای اجتماعی به خصوص در مراحل

انزوای اجتماعی (Social Isolation) زودهنگام ممکن است بر رفتار حیوانات بالغ و پاسخ آنها به داروهای روانگردان تأثیر بگذارد. پرورش حیوانات به صورت منزوی یک الگوی مناسب برای مطالعه استرس زود

برای انجام این تحقیق تجربی از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار و گرفته شده از شیر با سن ۲۱ روز استفاده شد. تمامی مراحل آزمایش بر اساس پروتکل تایید شده کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان با کد IR.REC.1396.1544 اجرا شد. رعایت حقوق حیوانات آزمایشگاهی در پژوهش برای استفاده انسانی مبتنی بر دستورالعمل‌های بین‌المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی بوده است. سپس هر موش صحرایی در قفسی جداگانه به ابعاد ۲۲*۲۵*۴۰ سانتی‌متر در شرایط انزوای اجتماعی نگه داری شد.

در گروه کنترل پس از تزریق سالین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم رفتار خمیازه به مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید. گروه ۲: در شرایط انزوای اجتماعی بدون تیمار با آگونیسست و آنتاگونیسست داروهای اپیویدی بعد از شش هفته انزوا رفتار خمیازه به مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید. گروه ۳: در شرایط انزوای اجتماعی بعد شش هفته انزوا تیمار با آگونیسست داروهای اپیویدی (مرفین) با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بعد از ۳۰ دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه رفتار خمیازه ثبت گردید. گروه ۴: انزوای اجتماعی بعد شش هفته انزوا تیمار با نالوکسان با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بعد از ۳۰ دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه رفتار خمیازه ثبت گردید. آب و غذای مخصوص (پلت) به میزان کافی به جزء هنگام آزمایش در دسترس آن‌ها قرار گرفت و محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب) و دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و بدون هر گونه سر و صدا و آلودگی صوتی بود آزمایشات مورد نظر در زمان معینی از روز انجام می‌گرفت. یافته‌های مربوط به عملکرد تعدادی از حیوانات که به دلایل مختلف از جمله نقص‌های حرکتی یا عدم تزریق درست ترکیبات در تجزیه و تحلیل آماری شرکت داده

اولیه زندگی، ممکن است باعث برخی از انواع اختلالات روانی گردد. از طرفی انزوای اجتماعی رفتار تهاجمی القا شده و افزایش پاسخ به پاداش را افزایش می‌دهد. پروتئین‌های آستروسیتی GLAST، GLT-1 و GFAP به واسطه انزوای اجتماعی به طور متفاوتی تنظیم می‌شوند. این واقیعت اثرات پیچیده فعالیت بدنی و استرس بر مغز را نشان می‌دهد (۱۰). خمیازه یک رویداد کلیشه ای قدیمی است که در شرایط مختلف به تنهایی یا با کشش و یا نعوظ آلت تناسلی همراه با فرکانس پایین در انسان‌ها، در حیوانات از خزندگان به پرندگان و پستانداران اتفاق می‌افتد. خمیازه در موش و پریمات غیر انسانی وابسته به آندروژن و تمایل جنسی است که در مردان شایع‌تر از زنان است (۷، ۱۴).

هسته پارائوتریکولار (PVN) هیپوتالاموس در کنترل خمیازه نقش دارد (۷). مطالعات نوروفاروماکولوژیک نشان داده است که انواع مختلفی انتقال دهنده های عصبی و نوروپپتیدها بر روی خمیازه موثر است، شناخته‌شده‌ترین آنها آدرنوکورتیکوتروپین و هورمون محرکه ی ملانوسیت (MSH) و پپتیدهای مرتبط مانند استیل کولین، دوپامین، سروتونین، اکسی توسین، اسید گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) می‌باشند (۱۱).

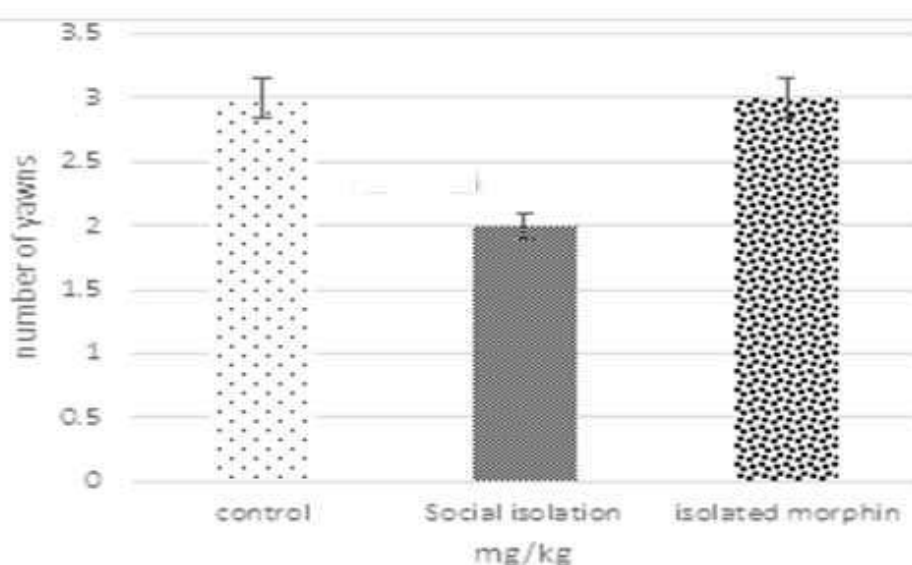
در مورد تاثیر نوروترانسمیترهای مختلف در پدیده رفتاری خمیازه میتوان به نقش عمده دوپامین به عنوان عمده ترین نوروترانسمیتر در این پدیده رفتاری اشاره کرد (۷). همچنین خمیازه‌ها ناشی از افزایش فعالیت الکتروانسفالوگرافی قشر مغز است، و نشان داده شده است که خمیازه یک پیوند اجدادی در مسیر تکامل است و زمانی رخ می‌دهد که کم توجهی و کم تحرکی افزایش یابد (۸) و نیز خمیازه به عنوان یک بیماری مسری شناخته شده است (۲-۱۲). مواد و روش‌ها

نشاندند. مواد شیمیایی از شرکت سیگما تهیه شد. ابزار گردآوری اطلاعات، بعد از تزریق موش را داخل جعبه ای از پلکسی گلاس قرار داده و از طریق مشاهده و فیلمبرداری به مدت ۶۰ دقیقه تعداد خمیازه را اندازه گیری کردیم خمیازه کشیدن با باز شدن دهان به مدت ۵ تا ۱۰ ثانیه همراه کشش اندام و بسته شدن چشم تعریف می شود که در جدولی ثبت گردید.

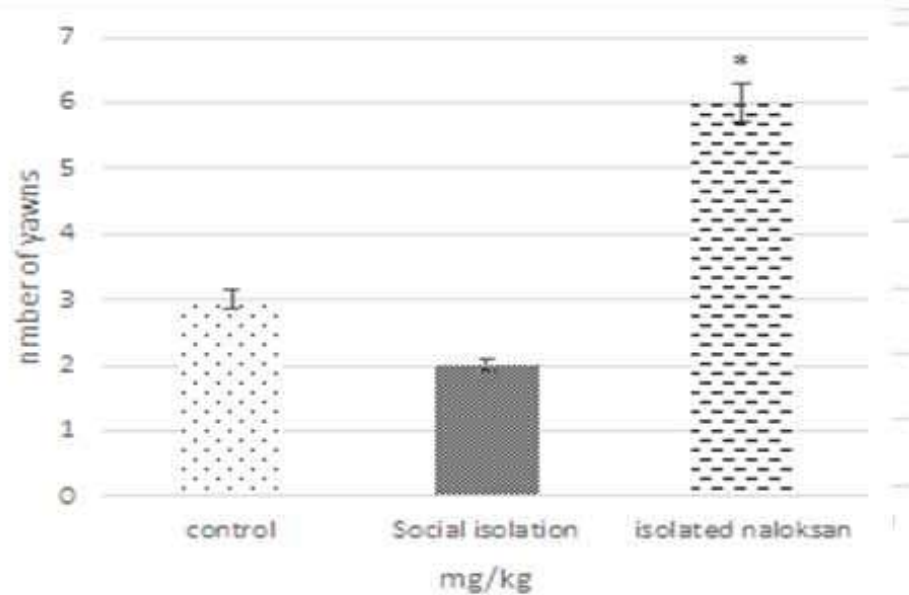
نتایج

مطابق نمودار ۱، در مقایسه بین گروههای دریافت کننده دارو تعداد خمیازه در گروه انزوای اجتماعی کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) نداشته و همچنین در گروه انزوای اجتماعی دریافت کننده مرفین تغییر معنی داری نسبت به گروه اجتماعی و انزوای اجتماعی نداشته است. مطابق نمودار ۲، در مقایسه بین گروههای دریافت کننده دارو آزمون تکمیلی توکی. تعداد خمیازه در گروه انزوای اجتماعی کاهش معنی داری

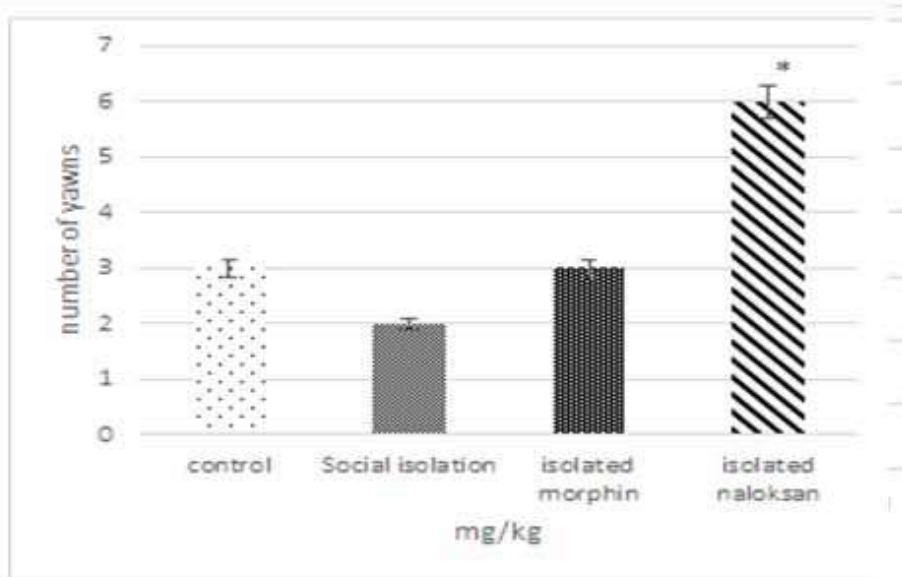
نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) نداشته و همچنین در گروه دریافت کننده نالوکسان انزوای اجتماعی (p ≤ ۰/۰۰۱) افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل و انزوای اجتماعی (p ≤ ۰/۰۰۱) داشته است و تغییر معنی داری در گروه انزوای اجتماعی دریافت کننده مرفین نسبت به سایر گروهها مشاهده نشد. گروه انزوای اجتماعی دریافت کننده نالوکسان (p ≤ ۰/۰۰۱) افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل و انزوای اجتماعی (p ≤ ۰/۰۰۱) داشته است.



نمودار ۱- تعداد خمیازه‌ها را در گروه های مورد بررسی



نمودار ۲- تعداد خمیازه‌ها را در گروه‌های مورد بررسی. (علامت # و *) نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه‌های مورد بررسی در سطح $p \leq 0/001$ و $p \leq 0/05$ می‌باشد



نمودار ۳- تعداد خمیازه‌ها در گروه‌های مورد بررسی. (علامت # و *) نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه‌های مورد بررسی در سطح $p \leq 0/001$ و $p \leq 0/05$ می‌باشد

بحث

ضربان قلب باعث سرعت بیشتر جریان خون می‌گردد و در هنگام افزایش دما جریان خون در پوست و مو پوست سر حفره مجمله افزایش می‌یابد و این افزایش مخصوصاً برای خنک شدن مغز مفید

خمیازه برای تنظیم دمای مغز نقش فیزیولوژیکی دارد و در طی خمیازه انقباض و انبساط ماهیچه‌های صورت باعث افزایش جریان خون و تغییر سرعت خون مغز می‌شود و با افزایش فشار خود افزایش

توسط نالوکسان ناشی از حذف اپیوید اندروژن بر گیرنده‌ی مو می‌باشد و این اثر نالوکسان بر روی خمیازه شاید به علت نقش مهاری بر رسپتورهای اپیویدی مو باشد (۹).

با توجه به مطالعات قبلی استرس انزوای اجتماعی با افزایش استرس اکسیداتیو موجب دژنراتیو مغز می‌شود (۱) و ممکن است همین عامل اثرات اپیویدها مانند مرفین را در سیستم عصبی مرکزی کاهش دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که تزریق مرفین در شرایط انزوای اجتماعی تعداد خمیازه رانست به گروه کنترل تغییر نداده است. اما تزریق نالوکسان در شرایط انزوای اجتماعی موجب افزایش تعداد خمیازه شده است در حالی که در گروه‌های اجتماعی کاهش تعداد خمیازه پس از تزریق مرفین را شاهد هستیم در گروه‌های انزوای اجتماعی تزریق مرفین موجب تغییر در تعداد خمیازه نمی‌گردد. ممکن است استرس انزوای اجتماعی اثرات اپیویدها را در سیستم عصبی مرکزی کاهش دهد که البته نیاز به بررسی‌های بیشتری می‌باشد. با توجه به اینکه تحقیقات کمی که در این زمینه روی موش‌های ماده انجام شده است.

منابع

1. Ali A.A., Khalil M.G., Elariny H.A., Abu-Elfotuh K. 2017. Study on Social Isolation as a Risk Factor in Development of Alzheimer's Disease in Rats. *Brain Disorders & Therapy*, 6: 230.
2. Anderson J.R., Myowa-Yamakoshi M., Matsuzawa T. 2004. Contagious yawning in chimpanzees. *Proceedings of the Royal Society B*, 271: S468-S470.
3. Corey T.P., Shoup-Knox M.L., Gordis E.B., Gallup GG. 2012. Changes in physiology before, during, and after yawning. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 3: 7.

است (۳، ۴، ۹). این افزایش فشار خون و فشار خون مغزی شبیه یک رادیاتور عمل می‌کند تا دمای مغز را تغییر دهد و عبور هوای خنک از دهان و عبور آن از ریه‌ها در هنگام خمیازه می‌تواند دمای خون را قبل از ورود به مغز کاهش دهد. خمیازه یک رفلکس ساده نیست بلکه سازمان‌دهنده ساختارهای دمایی سر و گردن دستگاه تنفسی و دیگر اعضا بدن می‌باشد. ساختارهای نورونی درگیر در خمیازه احتمالاً در ساقه مغز و در مجاورت مراکز تنفسی و تنظیم عروق است. حدس زده می‌شود که خمیازه در تعادل فشار هوای گوش دخالت داشته باشد بنابراین داروهای افزایش دهنده خمیازه مثل آپومرفین و نالوکسان در تنظیم دمای مغز و کاهش آن موثر باشند. تحقیقات نشان می‌دهد که مهار بازجذب دو پامین یا نوراپی نفرین مکانیسم کاهش دما را سرکوب می‌کند و موجب افزایش دما دررت‌ها می‌گردد (۵، ۶، ۱۳).

نوروترانسمیترهای مختلف درگیر در القای خمیازه نیتریک‌اکساید، گلوتامات، دوپامین، سروتونین، GABA و NMDA می‌باشند (۹) در شرایط انزوای اجتماعی تزریق مرفین تغییری در تعداد خمیازه نسبت به گروه کنترل نداد در حالیکه طبق مطالعات انجام شده تزریق مرفین در شرایط عادی، با فعال کردن گیرنده‌ی مو روی نوروئیدهای اکسیتوسینرژیک درون PVN موجب کاهش خمیازه می‌شود (۹).

اما از طرفی استرس انزوای اجتماعی باعث افزایش نیتریک‌اکساید و کاهش عملکرد مرفین و آفتماین می‌شود (۹-۱۵) احتمالاً به همین دلیل مرفین اثر کاهشی روی خمیازه نداشته است. تزریق نالوکسان در شرایط انزوای اجتماعی موجب افزایش تعداد خمیازه می‌شود، طبق تحقیقات گذشته اثرات گیرنده‌ی مو توسط آنتاگونیست اپیویدها (نالوکسان) معکوس می‌شود. تجویز نالوکسان در شرایط اجتماعی موجب ایجاد خمیازه می‌گردد و مکانیسم مسئول ایجاد خمیازه

10. Novak C.M., Burghardt P.R., Levine JA. 2012. The use of a running wheel to measure activity in rodents: Relationship to energy balance, general activity, and reward. *Neuroscience & Bio behavioral Reviews*, 36(3):1001-14
11. Patatanian E.I., Williams N.T. 2011. Drug-induced yawning--a review. *Annals of Pharmacotherapy*, 45: 1297-1301.
12. Paukner A., Anderson J.R. 2006. Video-induced yawning in stump-tail macaques (*Macaca arctoides*). *Biology Letters*, 2: 36-38.
13. Prasad H. 2008. Amelioration of pathological yawning after tracheostomy in a patient with locked-in syndrome: a thermoregulatory approach. *European Journal of Neurology*, 15, e 114 .
14. Sanna F., Argiolas A., Melis M.R. 2012. Oxytocin-induced yawning: Sites of action in the brain and interaction with mesolimbic/mesocortico-and-infero-hypothalamic dopaminergic neurons in male rats. *Hormones and Behavior*, 62: 505-514.
15. Wongwitdecha N., Marsden C.A. 1996. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53:531-534.
4. Elo H. 2010. Yawning and thermoregulation. *National Center for Biotechnology Information*, 14: 391-392.
5. Gallup A.C. 2014. Abnormal yawning in stroke patients: the role of brain thermoregulation. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 8: 300.
6. Gamper E. 1926. Bau und Leistungen eines menschlichen Mittelhirnwesens (Arhinencephalie mit Encephalocele) zugleich ein Beitrag zur Teratologie und Fasersystematik II. Klinischer Teil. *Neurologie und psychiatrie*, 104: 49-120.
7. Graves F.C., Wallen K. 2006. Androgen-induced yawning in rhesus monkey females is reversed with a nonsteroidal antiandrogen. *Hormones and Behavior*, 49: 233-236.
8. Guggisberg A.G., Mathis J., Herrmann U.S., Hess C.W. 2007. The functional relationship between yawning and vigilance. *Behavioral Brain Research*, 179: 159-166.
9. Noughabi T. M., Vaezi GH., Eivari A.H., Hojati V. 2017. Acute and chronic effects of opiates and dopamine on yawning, penile erection and genital grooming behaviors in male wistar rats. *Biomedical Research*, 28(16): 6931-6936