



Effect of low-level transcranial laser irradiation on avoidance memory and social interaction impairments induced by simulated weightlessness in Balb/c male mice

Athari, S.Z.^{1, 2}, Sadigh-Eteghad, S.¹, Mahmoudi, J.¹, Farajdokht, F.^{1, 2*}

1- Neuroscience Research Center, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran.

*Correspondence author email: fereshteh.farajdokht@gmail.com

(Received: 2024/6/11 Accepted: 2025/8/17)

Expanded Abstract

Background and Objective: Weightlessness or microgravity represents one of the major challenges of long-duration space missions, exerting profound and sometimes irreversible effects on astronauts' neurophysiological and psychological functions. Studies have shown that weightlessness can disrupt cerebral homeostasis, leading to impaired cognitive performance, memory processing deficits, and alterations in social behaviors. From a pathophysiological perspective, these disturbances are associated with increased oxidative stress, activation of neuroinflammatory pathways, and dysfunction of neurons in key brain regions, including the prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala. Such alterations not only compromise astronauts' quality of life during spaceflight but may also elevate the risk of long-term neurological damage. Therefore, identifying safe and effective countermeasures is essential. In recent years, transcranial low-level laser (photobiomodulation, PBM) therapy has emerged as a non-invasive approach with the potential to enhance cognitive function and induce neuroplasticity. PBM exerts its neuroprotective effects by improving mitochondrial function, increasing ATP production, modulating oxidative stress, and suppressing neuroinflammation. However, limited data exist regarding the impact of PBM on specific impairments, such as avoidance memory deficits and social interaction disturbances caused by simulated microgravity. Accordingly, this study was designed to evaluate the effects of transcranial low-level laser therapy on avoidance memory and social interaction impairments induced by simulated weightlessness in male Balb/C mice.

Materials and Methods: This experimental study was conducted in 2025 (Iranian calendar year 1404) at the Neuroscience Research Center of Tabriz University of Medical Sciences. Twenty-four male Balb/C mice were randomly assigned into three equal groups (n= 8 per group): control, hindlimb unloading (HU), and HU + PBM. The weightlessness model was induced using the hindlimb unloading (HU) technique for 14 days. In the HU + PBM group, animals received daily transcranial irradiation during the HU period using a diode laser with a wavelength of 810 nm, output power of 200 mW, frequency of 10 Hz, and energy density of

23.75 J/cm². Behavioral assessments included the passive avoidance memory test (shuttle box) and the social interaction test. Additionally, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, used as a biomarker of neuroplasticity, in the prefrontal cortex were measured by ELISA. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Findings: Simulated weightlessness significantly reduced social interaction indices ($p < 0.001$), impaired avoidance memory ($p < 0.001$), and decreased BDNF levels in the prefrontal cortex ($p < 0.001$). In contrast, PBM treatment in the HU + PBM group significantly ameliorated these impairments: sociability index ($p < 0.05$), novelty preference index ($p < 0.05$), avoidance memory performance ($p < 0.001$), and BDNF concentration ($p < 0.01$) were all markedly increased. No observable structural damage was detected in mammary tissue or other examined regions.

Conclusion: The findings of this study demonstrate that transcranial low-level laser therapy can serve as an effective non-invasive intervention against social interaction and avoidance memory deficits induced by space-like weightlessness, likely through upregulation of BDNF. These results highlight the high potential of PBM for improving cognitive and behavioral functions under neurophysiologically stressful conditions and suggest its utility as a novel strategy in developing supportive protocols for astronauts on future space missions.

Keywords: low-level laser therapy, social interaction, weightlessness, spaceflight, mouse, avoidance memory, BDNF.

Conflict of interest: None declared.



DOI: 10.71499/jvcp.2025.1209682

"مقاله پژوهشی"

تأثیر تابش لیزر کم‌توان فراجمجمه‌ای بر اختلالات حافظه اجتنابی و برهم‌کنش اجتماعی ناشی از بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده در موش نر نژاد Balb/C

سید زانیار اطهری^۱، سعید صدیق اعتقاد^۱، جواد محمودی^۱، فرشته فرج‌دخت^{۱،*}

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۲- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: fereshteh.farajdokht@gmail.com

(دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۳/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۵/۲۵)

چکیده مبسوط

زمینه و هدف: شرایط بی‌وزنی یا میکروگرانشی، از جمله چالش‌های عمده مأموریت‌های فضایی بلندمدت است که تأثیرات عمیق و گاهی غیرقابل‌برگشتی بر عملکردهای نوروفیزیولوژیک و روان‌شناختی فضانوردان می‌گذارد. مطالعات نشان داده‌اند که بی‌وزنی می‌تواند هومئوستاز مغزی را مختل کرده و منجر به کاهش عملکرد شناختی، اختلال در پردازش حافظه و تغییر در رفتارهای اجتماعی شود. از دیدگاه پاتوفیزیولوژیک، این اختلالات با افزایش استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی مسیرهای التهابی عصبی و اختلال در عملکرد نورون‌های نواحی کلیدی مغزی از جمله قشر پیش‌پیشانی، هیپوکامپ و آمیگدال همراه است. چنین تغییراتی نه تنها کیفیت زندگی فضانوردان را در حین مأموریت‌های فضایی تحت تأثیر قرار می‌دهد، بلکه ممکن است خطر آسیب‌های عصبی بلندمدت را افزایش دهد. در این زمینه، شناسایی راهکارهای ایمن و مؤثر برای کاهش این عوارض ضروری است. در سال‌های اخیر، تابش لیزر کم‌توان فراجمجمه‌ای (PBM) به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی، با پتانسیل بهبود عملکرد شناختی و القای نوروپلاستیستی مورد توجه قرار گرفته است. PBM از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش تولید ATP، تعدیل استرس اکسیداتیو و مهار التهاب عصبی، می‌تواند به‌طور مؤثری به سلامت نورونی کمک کند. با این حال، اطلاعات محدودی درباره تأثیر این روش بر اختلالات خاصی مانند حافظه اجتنابی و برهم‌کنش اجتماعی ناشی از شرایط شبیه‌سازی‌شده بی‌وزنی وجود دارد. لذا، این مطالعه با هدف ارزیابی اثر تابش لیزر کم‌توان فراجمجمه‌ای بر بهبود اختلالات حافظه اجتنابی و تعاملات اجتماعی ناشی از بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده در موش‌های نر نژاد Balb/C طراحی شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۴۰۴ در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد. ۲۴ سر موش نر نژاد Balb/C به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی (هر گروه ۸ موش) شامل: گروه کنترل، گروه بی‌وزنی القا شده (HU) و گروه HU به همراه تیمار با لیزر (HU+PBM) تقسیم شدند. مدل بی‌وزنی با استفاده از تکنیک معلق‌سازی اندام‌های خلفی (Hindlimb Unloading) به‌مدت ۱۴ روز ایجاد گردید. در گروه HU+PBM، حیوانات روزانه در طول دوره بی‌وزنی با لیزر دیودی با طول موج ۸۱۰ نانومتر، توان خروجی ۲۰۰

میلی‌وات، فرکانس ۱۰ هرتز و چگالی انرژی ۲۳/۷۵ ژول بر سانتی‌متر مربع تیمار شدند. ارزیابی رفتاری شامل آزمون‌های حافظه اجتنابی (شاتل باکس) و تعامل اجتماعی انجام شد. همچنین، سطح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) به‌عنوان شاخصی از نوروپلاستیستی در ناحیه پره‌فروتال مغز با روش ELISA اندازه‌گیری گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ تحلیل شدند.

یافته‌ها: بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده سبب کاهش معنی‌دار شاخص‌های برهم‌کنش اجتماعی ($p < 0/001$) و اختلال در حافظه اجتنابی ($p < 0/001$) و همچنین افت سطح BDNF در قشر پره‌فروتال ($p < 0/001$) گردید. در مقابل، تیمار با لیزر کم‌توان فراجمجه‌ای در گروه HU+PBM به‌طور معنی‌داری این شاخص‌ها را بهبود بخشید: شاخص اجتماعی بودن ($p < 0/05$) شاخص ترجیح تازگی ($p < 0/05$)، شاخص حافظه اجتنابی ($p < 0/001$) و سطح BDNF ($p < 0/01$) در این گروه به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای افزایش یافت. هیچ‌گونه آسیب ساختاری قابل‌مشاهده‌ای در بافت پستان یا سایر نواحی مورد بررسی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که لیزر کم‌توان فراجمجه‌ای می‌تواند از طریق افزایش سطح BDNF، به‌عنوان یک مداخله غیرتهاجمی مؤثر در مقابله با اختلالات تعاملات اجتماعی و حافظه اجتنابی ناشی از شرایط بی‌وزنی فضایی عمل کند. این نتایج گویای پتانسیل بالای PBM در بهبود عملکردهای شناختی و رفتاری تحت شرایط استرس‌زای نوروفیزیولوژیک است و می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی نوین در طراحی پروتکل‌های حمایتی برای فضانوردان در مأموریت‌های فضایی آینده مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: لیزردرمانی کم‌توان، برهم‌کنش اجتماعی، بی‌وزنی، فضانوردی، موش، حافظه اجتنابی، BDNF.

مقدمه

شرایط بی‌وزنی یا میکروگرانشی، به‌ویژه در طول مأموریت‌های فضایی بلندمدت، اثرات عمیق و گاه برگشت‌ناپذیری بر عملکردهای نوروفیزیولوژیک و روان‌شناختی انسان برجای می‌گذارد (Gupta et al., 2023). بی‌وزنی با برهم‌زدن همئوستاز مغزی، می‌تواند به کاهش عملکرد شناختی، اختلال در پردازش حافظه و تغییر در رفتارهای اجتماعی منجر شود (Lipshits and Levik, 2023). از نظر پاتوفیزیولوژیک، این اختلالات با افزایش استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی مسیرهای التهابی در مغز و اختلال در عملکرد نورون‌های نواحی کلیدی نظیر هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پیش‌پیشانی مرتبط هستند (Zhang et al., 2023, Zhang et al., 2025). چنین تغییراتی نه تنها کیفیت زندگی فضانوردان را در شرایط مأموریت‌های فضایی تهدید می‌کند، بلکه ممکن است به آسیب‌های بلندمدت عصبی نیز منجر شود.

بروز مشکلات شناختی و اختلال در برهم‌کنش‌های اجتماعی فضانوردان یکی از چالش‌های برجسته در مأموریت‌های فضایی است که این مشکلات می‌توانند تأثیر قابل‌توجهی بر کارایی و رفاه فضانوردان داشته باشند. بنابراین، شناسایی و مدیریت آن‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (Yin et al., 2023). فضانوردان به‌طور معمول با فشارهای روانی و فیزیکی ناشی از انزوا، بی‌وزنی و محدودیت‌های حاکم بر فضا روبرو هستند، که این عوامل می‌توانند تأثیرات منفی بر عملکرد شناختی و اجتماعی آن‌ها بگذارد (Oluwafemi et al., 2021). یکی از پیامدهای فیزیولوژیکی قابل‌توجه در شرایط میکروگرانش،

افزایش استرس اکسیداتیو در بافت‌های عصبی است. در این شرایط، تعادل طبیعی بین تولید و پاکسازی گونه‌های فعال اکسیژن (reactive oxygen species; ROS) در سلول‌های مغزی برهم می‌خورد و منجر به انباشت ترکیبات اکسیدکننده می‌شود (Zhang et al., 2025). این وضعیت به‌ویژه در نواحی حیاتی مغزی همچون هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی اثرگذار است و به آسیب به ساختارهای سلولی مانند DNA، پروتئین‌ها و لیپیدهای غشایی می‌انجامد. چنین آسیب‌هایی موجب اختلال در انتقال سیناپسی، کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی و اختلال در فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (brain derived neurotrophic factor; BDNF) می‌شود که این عوامل برای تثبیت حافظه و تنظیم رفتارهای اجتماعی ضروری هستند (Liang et al., 2022).

در حال حاضر، راهکارهای درمانی متعددی برای مقابله با اختلالات عصبی-رفتاری ناشی از بی‌وزنی مورد بررسی قرار گرفته‌اند که عمدتاً شامل تمرینات فیزیکی مقاومتی و استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدان است که به ترتیب با حفظ عملکرد سیستم عضلانی و گردش خون و کاهش استرس اکسیداتیو از سلول‌های عصبی محافظت می‌کنند (Gómez et al., 2021, Gros et al., 2024). با این حال، اثربخشی این مداخلات معمولاً محدود، کوتاه‌مدت و وابسته به دوز یا شرایط مصرف است. در سال‌های اخیر، توجه به روش‌های غیرتهاجمی مانند تحریک نوری مغزی (Photobiomodulation; PBM) با بهره‌گیری از لیزر کم‌توان به‌عنوان راهکاری مکمل یا جایگزین درمان‌های دارویی، افزایش یافته است،

چراکه این روش‌ها علاوه بر ایمنی بالا، می‌توانند مستقیماً مسیرهای سلولی مرتبط با آسیب‌های نورونی را هدف قرار دهند.

در این میان، تابش لیزر کم توان فراجمجه‌ای (transcranial low level laser) به‌عنوان روشی غیرتهاجمی، ایمن و نوظهور، توجه پژوهشگران حوزه علوم اعصاب را به خود جلب کرده است (Thunshelle and Hamblin, 2016). در این روش از تابش لیزر یا دیود نورگسیل (light-emitting diode; LED) با طول موج نزدیک به فروسرخ (near infra-red) برای تحریک غیرمستقیم ساختارهای مغزی استفاده می‌شود که می‌تواند از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش تولید ATP، تعدیل استرس اکسیداتیو و مهار مسیرهای التهاب عصبی، عملکرد نورونی را بهبود بخشد (Abijo et al., 2023). شواهد موجود نشان می‌دهد که تابش لیزر کم توان فراجمجه‌ای می‌تواند در بهبود اختلالات شناختی، افسردگی، اضطراب و آسیب‌های مغزی موثر باشد (Montazeri et al., 2021). اگر چه مطالعه اخیر ما نشان داد که تابش نزدیک به مادون قرمز می‌تواند اختلال حافظه فضائی ناشی از شرایط شبیه‌سازی شده بی‌وزنی را با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی بخشد، اما کارایی این روش در بهبود دیگر اختلالات شناختی ناشی از بی‌وزنی همچون اختلال در حافظه کوتاه مدت و برهم‌کنش اجتماعی مورد ارزیابی قرار نگرفته است (Kazmi et al., 2023). مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تابش لیزر فراجمجه‌ای بر اختلالات حافظه اجتنابی و برهم‌کنش اجتماعی طراحی شده است که بتواند به این پرسش پاسخ دهد که آیا تابش

مکرر لیزر فرا جمجه‌ای با طول موج ۸۱۰ نانومتر هم‌زمان با القای شرایط بی‌وزنی می‌تواند چنین اختلالات شناختی را در موش‌های کوچک آزمایشگاهی بهبود دهد؟

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی مداخله‌گر آزمایشگاهی می‌باشد. تمامی آزمایش‌ها توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز (IR.TBZMED.AEC.1400.020) تایید شده و مطابق با دستورالعمل‌های موسسه ملی بهداشت برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. تعداد ۲۴ سر موش نر نژاد Balb/C با سن ۸ هفته‌گی از شرکت هما طب تبریز (تبریز، ایران) خریداری و به خانه حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب (تبریز، ایران) منتقل شدند. تمامی حیوانات در قفس‌های مناسب با چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته و در دمای ثابت (25 ± 2 درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند و دارای دسترسی آزاد به آب و غذا بودند. با گذشت یک هفته از آشنایی با محیط، حیوانات به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند (هر گروه ۸ سر): گروه کنترل (Control)، گروه بی‌وزنی (hindlimb unloading; HU) و گروه بی‌وزنی به همراه لیزر تراپی (PBM+HU). تمامی پروسه مدل سازی و تیمار به مدت ۱۴ روز انجام شد.

- مدل بی‌وزنی (hindlimb unloading; HU):

برای شبیه‌سازی مدل بی‌وزنی از تکنیک HU اصلاح شده استفاده شد (Ferreira, 2011). به‌طور خلاصه پنج روز قبل از شروع فرآیند HU، تحت

مشابه گروه HU تیمار شدند، به جز اینکه حلقه دم وارد نشده و آویزان نشدند.

- لیزر تراپی:

برای درمان حیوانات گروه PBM+HU از لیزر دیودی با طول موج ۸۱۰ نانومتر (شرکت مه فناور ظریف دیدگانی، تهران، ایران) و فرکانس ۱۰ هرتز، توان خروجی ۲۰۰ میلی‌وات، و با اندازه نقطه تابش ۰/۰۳ سانتی‌متر مربع استفاده شد (Salehpour et al., 2019). در هر جلسه درمان، زمان تابش ۵ ثانیه بود که چگالی انرژی ۲۳/۷۵ ژول بر سانتی‌متر مربع را به پوست سر منتقل می‌کرد. همچنین، چگالی انرژی منتقل شده به سطح قشر مغز برابر با ۸ ژول بر سانتی‌متر مربع محاسبه شد. برای جلوگیری از هرگونه استرس، حیوانات در دستگاه HU نگهداری شدند و در عین حال به‌طور ملایم توسط دست نگه داشته می‌شدند و نوک پروب لیزر در طول جلسات PBM روی خط میانه سطح پشتی سر در ناحیه بین چشم‌ها و گوش‌ها قرار می‌گرفت.

تمامی حیوانات گروه PBM+HU هر روز طی ۱۴ روز فرآیند HU تحت درمان با PBM قرار گرفتند. تمام این روش‌ها برای حیوانات گروه HU نیز انجام شد، اما پروب دستگاه لیزر خاموش بود.

- سنجش‌های رفتاری:

آزمایش برهم‌کنش اجتماعی (Social Interaction Test): برای انجام آزمایش تعامل اجتماعی از یک جعبه مستطیلی از جنس پلکسی‌گلاس (۵۰×۴۵×۶۰ سانتیمتر) استفاده شد که به سه اتاقک (دو اتاقک کناریو یک اتاقک مرکزی) مساوی تقسیم شده بود و هر اتاقک توسط دیوارهای شفاف با درهای کشویی

بیهوشی استنشاقی با گاز ایزوفلوران (۴ درصد برای القای و ۲ درصد برای نگهداری بی‌هوشی) قرار گرفته و پس از ضدعفونی کردن دم موش با بتادین ۱۰ درصد، یک سوزن استریل سایز ۲۵ از ورای فضای بین‌مهره‌ای دمی ۵ و ۶ یا ۷ عبور داده شد تا مسیر وارد کردن حلقه استیل فراهم شود که بتواند وزن بدن موش را به‌طور متوازن در طی فرایند بی‌وزنی شبیه‌سازی شده پشتیبانی کند. سپس در ادامه، یک قطعه سیم استریل جراحی (طب آریا نیکان، ایران) با شماره ۲-۰ از مسیر به‌وجود آورده شده توسط سوزن عبور داده شد. پس از چندین بار پیچیدن سیم، ساختاری به شکل حلقه در بالای دم ایجاد شد که از آن برای آویزان کردن و معلق‌سازی حیوان استفاده شد. حیوانات (دو موش در هر قفس) در قفس‌هایی به ابعاد ۳۰×۵۰×۷۰ سانتی‌متر قرار گرفتند که در اتاقی با شرایط استاندارد (دمای ۲۴±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۶۰-۴۰ درصد و چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی) نگهداری شدند. پس از پنج روز ریکاوری، موش‌ها با اتصال حلقه دم به زنجیری که از قلاب‌های ماهیگیری و قلاب‌های فنری ساخته شده بود و به سقف قفس متصل بود، معلق شدند. ارتفاع زنجیر طوری تنظیم شد که اندام‌های خلفی معلق بمانند و حیوان فقط اجازه حرکت در زاویه ۳۰ درجه نسبت به صفحه افقی را داشته باشد و تنها نوک اندام‌های قدامی با کف قفس در تماس باشد (Kulikova et al., 2017). تمامی موش‌ها به آب و غذا به‌طور آزادانه دسترسی داشتند. حیوانات گروه کنترل تحت جراحی ساختگی (ورود سوزن از ورای فضای بین‌مهره‌ای دمی ۵ و ۶ یا ۷) قرار گرفتند و

(6×6 سانتی‌متر) جدا شده بودند. در هر یک از دو اتاق کناری، دو محفظه خالی (11×10 سانتی‌متر) که دارای میله‌های استوانی با فاصله 0.5 سانتی‌متر از همدیگر بود قرار داده شد. این آزمایش در سه مرحله متوالی انجام شد: مرحله سازگاری، اجتماعی بودن و حافظه اجتماعی.

در مرحله سازگاری، در حالی که هر دو محفظه خالی بودند، موش در اتاقک مرکزی قرار داده شده، سپس درب‌های کشویی باز شدند تا موش بتواند آزادانه تمام اتاقک‌ها و هر دو محفظه را به مدت 10 دقیقه جستجو کند. سپس موش به سمت اتاقک مرکزی هدایت شده و درب‌ها بسته شدند.

در مرحله دوم، یک موش بیگانه (بیگانه ۱) در یکی از محفظه‌ها قرار داده شد و این در حالی بود که محفظه دیگر خالی نگه‌داشته شد. سپس درهای کناری باز شدند و موش آزمایش به مدت 10 دقیقه توانست تمام اتاقک‌ها و محفظه‌ها را بررسی کند. در این مرحله، شاخص اجتماعی بودن با تقسیم زمان صرف‌شده توسط موش آزمایشی برای تماس مستقیم با بیگانه ۱ (مجبوس در یکی از محفظه‌ها) بر زمان کل صرف‌شده برای بررسی هر دو محفظه محاسبه شد.

آخرین مرحله آزمایش با قراردادن یک موش بیگانه دیگر (بیگانه ۲) در داخل محفظه‌ای که قبلاً خالی بود، آغاز شد. در این مرحله، زمان صرف‌شده توسط موش آزمایشی برای تماس مستقیم با هر دو اتاقک برای مدت 10 دقیقه ثبت شد. شاخص "ترجیح تازگی" با تقسیم زمان صرف‌شده برای تماس مستقیم با اتاقکی که موش بیگانه ۲ در آن بود، بر زمان کل صرف‌شده برای تماس مستقیم با هر دو محفظه که

موش بیگانه ۱ و موش بیگانه ۲ در آن‌ها بودند، محاسبه شد داده‌های رفتاری این آزمون با استفاده از یک دوربین سقفی ضبط شده و از نرم‌افزار EthoVision™ (Noldus, The Netherlands) جهت آنالیز آن‌ها استفاده شد. برای از بین بردن بوه‌ها و باقی‌مانده‌های بویایی، پس از هر مرحله از آزمایش، تمام سطوح با الکل اتیلیک 70 درجه تمیز می‌شد (Salehpour et al., 2018a).

شاتل باکس (Shuttle Box):

جهت ارزیابی حافظه اجتنابی، از آزمون شاتل باکس استفاده شد. دستگاه شاتل باکس شامل دو اتاقک مجزا، یکی تاریک و دیگری روشن، با ابعاد $30 \times 20 \times 20$ سانتی‌متر است که توسط یک در گیوتینی اتوماتیک از هم جدا شده‌اند. کف اتاقک تاریک از میله‌های استیل بوده که با فاصله 0.5 سانتی‌متر از همدیگر قرار گرفته و به جریان‌ساز الکتریکی متصل هستند تا محرک‌های الکتریکی کنترل‌شده ایجاد کند. این آزمون در سه مرحله مجزا انجام گرفت: در گیوتینی باز شده و به مدت 3 دقیقه به هر حیوان اجازه داده شد تا به‌صورت آزادانه کل دستگاه، شامل اتاقک تاریک و روشن را کاوش کند و با محیط آشنا شود. در مرحله دوم (یادگیری)، 30 دقیقه پس از عادت‌دهی، هر موش در اتاقک روشن قرار گرفت و پس از تأخیر 10 ثانیه‌ای، در گیوتینی باز شد. به محض ورود موش به اتاقک تاریک، در بسته شد و یک شوک الکتریکی با شدت 0.1 میلی‌آمپر به مدت 3 ثانیه از طریق کف شبکه‌ای اعمال گردید. پس از 20 ثانیه، موش از دستگاه خارج و به قفس خود بازگردانده شد. در این مرحله، زمان تأخیر ورود اولیه به اتاقک تاریک به عنوان (initial

- تحلیل آماری داده‌ها:

برای تحلیل داده‌های جمع‌آوری شده از نرم‌افزار گراف پد پریسم ۹ (Graphpad prism 9) استفاده شد. توزیع نرمال داده‌های به‌دست‌آمده توسط آزمون کولموگوروف اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) بررسی شد و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (mean $\pm$ SEM) ارائه و اختلاف کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

- اختلالات برهم‌کنش اجتماعی ناشی از بی‌وزنی شبیه-

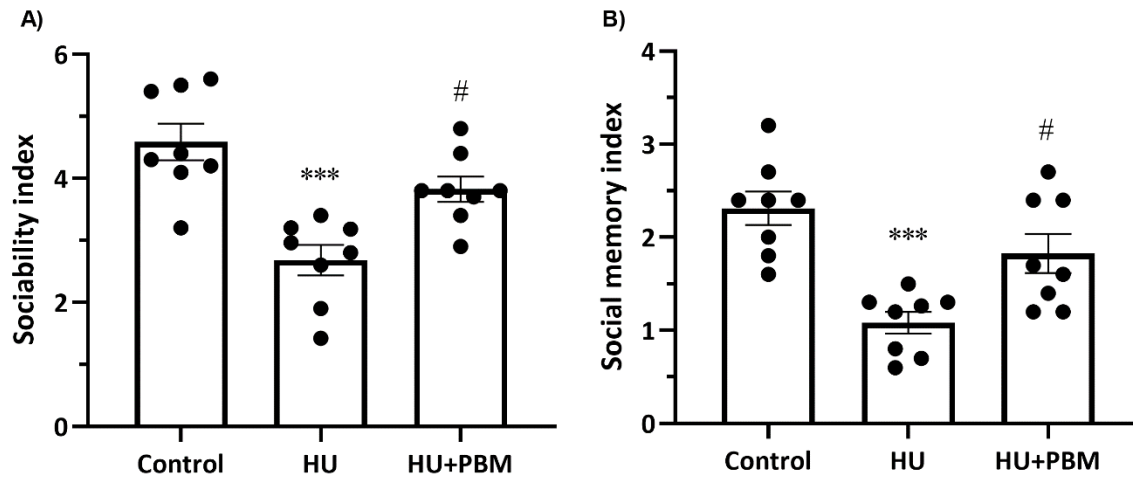
سازی شده:

تابش لیزر فراجمجه‌ای سبب بهبود اختلالات برهم‌کنش اجتماعی ناشی از بی‌وزنی شبیه‌سازی شده در موش‌های کوچک آزمایشگاهی گردید. طبق نتایج بیان‌شده در نمودار A-۱، شاخص اجتماعی بودن در موش‌های گروه HU به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ($p < 0/001$)، در حالی‌که این شاخص در گروه HU+PBM به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه HU افزایش یافت ($p < 0/05$). همچنین از لحاظ شاخص حافظه اجتماعی، موش‌های گروه HU کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($p < 0/001$)، در حالی‌که این شاخص در گروه HU+PBM به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه HU افزایش یافت ($p < 0/05$).

(step-through latency; Initial-STL) برای هر حیوان ثبت شد. پس از یک دوره استراحت ۲۴ ساعته، مرحله نگاه‌داشت (retention) برای ارزیابی حافظه بلندمدت این رویداد ناخوشایند انجام شد. در این مرحله، دستگاه شوک خاموش بود و در گیوتینی باز شد. سپس هر حیوان در اتاقک روشن قرار گرفت و زمان تأخیر ورود به اتاقک تاریک طی مدت ۳۰۰ ثانیه اندازه‌گیری شد که به عنوان (retention step-through latency; Retention-STL) ثبت گردید. میله‌های استیل شاتل باکس بعد از هر بار آزمون با الکل اتیلیک ۷۰ درجه پاک‌سازی شد (Seyedaghamiri et al., 2021).

- نمونه‌برداری و اندازه‌گیری میزان BDNF در ناحیه پره‌فرونتال مغز موش‌ها:

۲۴ ساعت پس از انجام آخرین آزمون رفتاری، حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین (آلفاسان، هلند) و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین (آفاسان، هلند) بیهوش و سپس آسان‌کشی شدند (Seyedaghamiri et al., 2021). پس از استخراج مغز و جداسازی بافت پره فرونتال طبق اطلس پاکسینوس انجام شد و نمونه‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس نمونه‌ها در محیط لیزیس همراه با مهارکننده‌های پروتئاز هموژنیزه و پس از سانتریفیوژ، سوپرناتانت جمع‌آوری گردید. غلظت پروتئین کل نمونه‌ها با روش Bradford تعیین شده و میزان BDNF با کیت اختصاصی ELISA مطابق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. نتایج بر اساس منحنی استاندارد به غلظت BDNF بر میلی‌گرم پروتئین گزارش شده و جهت تحلیل آماری مورد بررسی قرار گرفت.

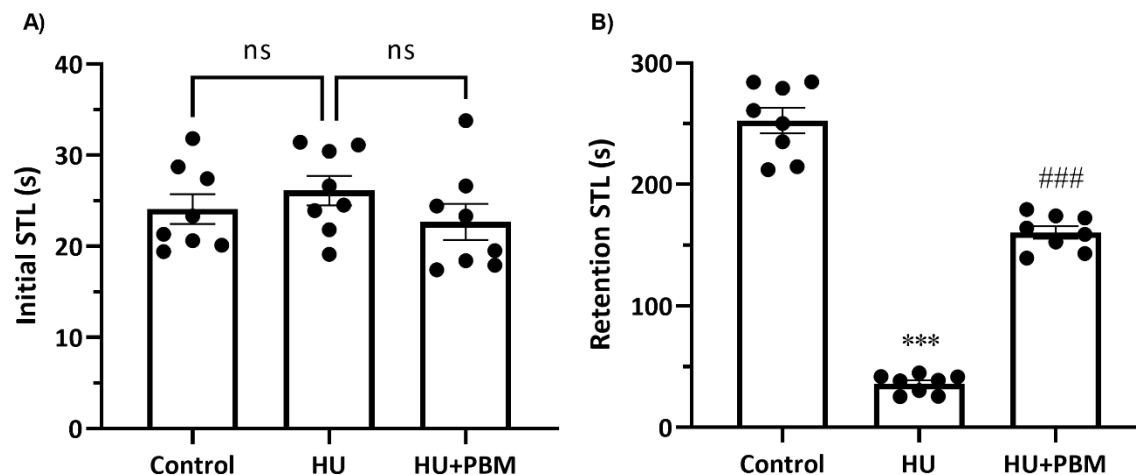


نمودار ۱- تأثیر تابش لیزر فراجمجه‌ای بر: (A) شاخص اجتماعی بودن (Sociability Index) و (B) شاخص ترجیح تازگی (Novelty preference index) بین گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد گزارش شده‌اند ($n=8$). $p<0/001$ *** در مقایسه با گروه Control؛ $p<0/05$ # در مقایسه با گروه HU. (HU: Hindlimb Unloading; PBM: Photobiomodulation).

درحالی‌که طبق نتایج بیان‌شده در نمودار B-۲ که بیانگر شاخص Retention STL می‌باشد، گروه HU به طور معنی‌داری کاهش این شاخص را نشان داد ($p<0/001$) در حالی‌که درمان با لیزر فراجمجه‌ای این شاخص را در گروه HU+PBM به طور معنی‌داری افزایش داد ($p<0/001$).

- اختلالات حافظه اجتنابی ناشی از بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده:

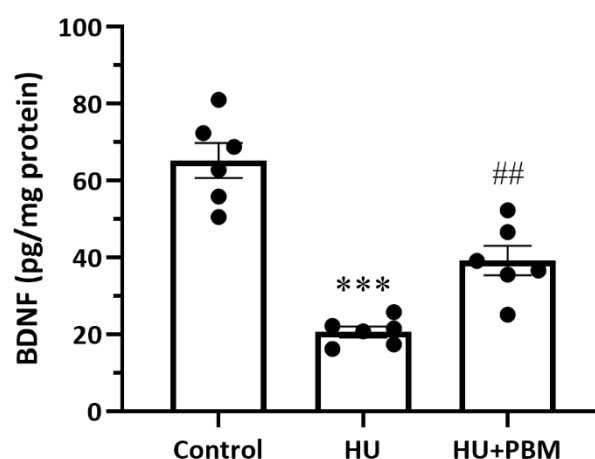
تابش لیزر فراجمجه‌ای سبب بهبود اختلالات حافظه اجتنابی ناشی از بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده در موش‌های کوچک آزمایشگاهی گردید. مطابق نتایج نمودار A-۲، از لحاظ میانگین شاخص Initial STL، بین گروه‌های مورد مطالعه هیچ تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد.



نمودار ۲- تأثیر تابش لیزر فراجمجه‌ای بر: (A) شاخص Initial STL و (B) شاخص Retention STL بین گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد گزارش شده‌اند ($n=6$). *** $p < 0.001$ در مقایسه با گروه Control؛ ### $p < 0.001$ در مقایسه با گروه HU. HU: Hindlimb Unloading; STL: Step-Through Latency; PBM: Photobiomodulation.

سبب کاهش معنی‌دار این فاکتور نسبت به گروه شاهد شد ($p < 0.001$)، درحالی‌که تیمار با لیزر در گروه HU+PBM سبب افزایش معنی‌دار BDNF نسبت به گروه HU شد ($p < 0.001$).

- افزایش سطوح BDNF در قشر پره‌فرونتال: تابش لیزر فراجمجه‌ای سبب افزایش سطوح BDNF در قشر پره‌فرونتال در موش‌های مورد مطالعه گردید. نمودار ۳ نشانگر میزان BDNF موش‌های مورد مطالعه می‌باشد. در این مطالعه، القاء بی‌وزنی در گروه HU



نمودار ۳- تأثیر تابش لیزر فراجمجه‌ای بر سطح BDNF در قشر پره‌فرونتال گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد گزارش شده‌اند ($n=6$). *** $p < 0.001$ در مقایسه با گروه Control؛ ### $p < 0.001$ در مقایسه با گروه HU. HU: Hindlimb Unloading; PBM: Photobiomodulation; BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر القاء مدل بی‌وزنی سبب کاهش تعاملات اجتماعی و همچنین اختلال در حافظه اجتنابی موش‌های مورد مطالعه شد. از طرفی القاء این مدل باعث کاهش میزان BDNF در قشر پره‌فرونتال نیز گردید. با این حال، تیمار با لیزر کم‌توان توانست سبب بهبود شاخص‌های اجتماعی، حافظه اجتماعی و حافظه اجتنابی در حیوانات تحت بی‌وزنی شبیه‌سازی شود و میزان BDNF را افزایش دهد.

مدل HU (hindlimb unloading) به عنوان یک روش معتبر برای شبیه‌سازی بی‌وزنی مزمن و ریزگرانش توصیف شد (Globus et al., 2016)، تا اثرات حاد و بلندمدت پروازهای فضایی (خارج از جو) بر سیستم‌های عضلانی-اسکلتی، قلبی-عروقی، هورمونی و عصبی فضانوردان را مطالعه کنند (Shang et al., 2017). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که عملکرد شناختی و فعالیت مغزی تحت تأثیر پروازهای فضایی و همچنین شبیه‌سازی میکروگرانش در آزمایشگاه قرار می‌گیرند و این تأثیرات به صورت وابسته به زمان بروز می‌کنند. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای توسط ژاگ و همکاران در سال ۲۰۱۸ گزارش شد که اعمال مدل HU به مدت ۱۴ روز یا بیشتر (۲۱ یا ۲۸ روز) به طور قابل توجهی عملکرد شناختی موش‌ها را مختل می‌کند (Zhang et al., 2018). جالب توجه است که حتی دوره‌های کوتاه‌تر HU مانند ۳ روز نیز منجر به کاهش تعداد سلول‌های پیش‌ساز نورونی در هیپوکامپ می‌شود که این امر به دلیل سرکوب مسیر سیگنال‌دهی Erk1/2 در موش‌ها گزارش شده است (Berezovskaya et al., 2021).

علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که در فضانوردان، پروازهای فضایی باعث تغییراتی در رفتارها و عملکردهای شناختی می‌شود که از جمله این تغییرات می‌توان به اختلال در ادراک جهت‌یابی و حرکت، یکپارچگی حسی، انعطاف‌پذیری شناختی، خلق‌وخو و تعاملات اجتماعی اشاره کرد (Strangman et al., 2014, Hupfeld et al., 2021, Oluwafemi et al., 2021). این یافته‌ها اهمیت مدل HU را در درک اثرات ریزگرانش بر عملکردهای عصبی و شناختی برجسته می‌سازد.

در مطالعه‌ی حاضر، اعمال HU به مدت ۱۴ روز در موش‌ها باعث بروز اختلال قابل توجهی در حافظه اجتنابی و تعاملات اجتماعی شد. برای ارزیابی حافظه اجتنابی، از آزمون شاتل باکس استفاده شد و نتایج نشان داد که موش‌های گروه HU به دلیل اختلال حافظه، کاهش چشمگیری در زمان شاخص Retention STL نسبت به گروه کنترل داشتند. با این حال، درمان با لیزر کم‌توان توانست با افزایش معنی‌دار زمان این شاخص، عملکرد حافظه اجتنابی موش‌های تحت تأثیر HU را بهبود بخشد. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که نقش لیزر کم‌توان در بهبود حافظه و یادگیری را تأیید کرده‌اند، همسو است (Xuan et al., 2014).

علاوه بر این، نتایج آزمون تعامل اجتماعی نشان داد که مدل HU موجب کاهش معنی‌دار تعاملات اجتماعی در موش‌ها شد. این اختلال رفتاری احتمالاً با کاهش نوروپلاستیسیته در نواحی کلیدی مغز مانند هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی مرتبط است؛ نواحی‌ای که نقش مهمی در تنظیم رفتار اجتماعی، خلق‌وخو و پردازش اطلاعات اجتماعی دارند. مطالعات پیشین نیز به کاهش بیان فاکتورهای نوروتروفیکی مانند BDNF

بیان BDNF، سبب بهبود عملکرد شناختی و رفتاری می‌شود که با مطالعه حاضر مطابقت دارد (Salehpour et al., 2018b). چنین شواهدی تأکید می‌کنند که BDNF می‌تواند یک مسیر مولکولی کلیدی در پاسخ به استرس‌های نوروفیزیولوژیک و مداخلات لیزری باشد. به‌طور کلی، مطابق با نتایج مطالعات قبل لیزر کم‌توان احتمالاً می‌تواند از طریق تقویت مسیرهای نوروپلاستیک، اثرات منفی ناشی از شرایط استرس‌زای نوروفیزیولوژیک مانند HU را بر رفتارهای اجتماعی کاهش دهد (Kazmi et al., 2023).

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بی‌وزنی شبیه‌سازی‌شده، می‌تواند منجر به اختلال در تعاملات اجتماعی و حافظه اجتنابی شود. کاهش معنی‌دار سطح BDNF بافت پره‌فرونتال در این شرایط، نقش کلیدی این فاکتور نوروتروفیک را در بروز این اختلالات رفتاری برجسته می‌سازد. در مقابل، مداخله با لیزر کم‌توان فراجمجمه‌ای توانست با افزایش سطح BDNF، بهبود قابل توجهی در عملکردهای شناختی و اجتماعی موش‌های تحت مدل بی‌وزنی ایجاد کند. با توجه به نتایج موجود، این فرضیه که تابش پرتو لیزر کم‌توان می‌تواند افزایش نوروپلاستیسیته را در حیوانات گروه تیمار سبب شود، تقویت می‌شود و می‌توان به‌عنوان یک رویکرد درمانی غیرتهاجمی و مؤثر در کاهش آسیب‌های عصبی ناشی از شرایط شبه‌فضایی مطرح شود و در آینده در تدوین راهکارهای مقابله با اثرات روان‌عصبی سفرهای فضایی مورد توجه قرار گیرد.

و کاهش سیناپتوزن تحت شرایط شبه‌بی‌وزنی اشاره کرده‌اند (Nomura et al., 2012). در این مطالعه، درمان با لیزر کم‌توان توانست تعاملات اجتماعی را تا حد قابل قبولی بازگرداند. مکانیسم احتمالی این اثر، افزایش نوروپلاستیسیته از طریق بالا بردن بیان BDNF، تحریک عملکرد میتوکندری و بهبود ارتباطات سیناپسی است؛ موضوعی که با یافته‌های قبلی درباره نقش لیزر کم‌توان در افزایش زنده‌مانی نرونها، رشد شاخه‌های دندریتی و تقویت حافظه و یادگیری مطابقت دارد (Salehpour et al., 2018b).

از آنجایی که BDNF یکی از عوامل اصلی در نوروپلاستیسیته می‌باشد، مطابق مطالعات قبل، فرض بر آن است که تغییرات رفتاری ناشی از HU از طریق تغییر در سطح این فاکتور صورت می‌گیرد. در مطالعه حاضر، سطح BDNF در موش‌های مورد بررسی اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که قرار گرفتن موش‌ها در شرایط شبه‌بی‌وزنی به مدت ۱۴ روز باعث کاهش معنی‌دار سطح BDNF نسبت به گروه کنترل شد؛ این موضوع تأییدی بر اثر منفی شرایط شبه‌بی‌وزنی بر فرآیندهای نوروپلاستیسیته است. در مقابل، درمان با لیزر کم‌توان در گروه HU+PBM موجب افزایش معنی‌دار سطح BDNF نسبت به گروه HU شد و نشان داد با توجه به نتایج موجود، این فرضیه که تابش پرتو لیزر کم‌توان می‌تواند افزایش نوروپلاستیسیته را در حیوانات گروه تیمار سبب شود، تقویت می‌شود. این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی که کاهش BDNF و اختلال در نوروزن را در مدل HU گزارش کرده‌اند، همخوانی دارد (Yang and Zhang, 2016). همچنین گزارش شده است که لیزر کم‌توان می‌تواند با افزایش

سپاسگزاری

تعارض منافع

نویسندگان از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر و قدردانی می‌نمایند.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافع‌ی ندارند.

منابع

- Abijo, A., Lee, C.Y., Huang, C.Y., Ho, P.C. and Tsai, K.J. (2023). The Beneficial Role of Photobiomodulation in Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines*, 11(7): 1828.
- Berezovskaya, A.S., Tyganov, S.A., Nikolaeva, S.D., Naumova, A.A., Shenkman, B.S. and Glazova, M.V. (2021). Plantar stimulations during 3-day hindlimb unloading prevent loss of neural progenitors and maintain ERK1/2 activity in the rat hippocampus. *Life*, 11(5): 449-507.
- Ferreira, J.A., Crissey, J.M. and Brown, M. (2011). An alternant method to the traditional NASA hindlimb unloading model in mice. *Journal of visualized experiments: JoVE*, 49: 2467.
- Globus, R.K. and Morey-Holton, E. (2016). Hindlimb unloading: rodent analog for microgravity. *Journal of Applied Physiology*, 120(10): 1196-1206.
- Gómez, X., Sanon, S., Zambrano, K., Asquel, S., Bassantes, M., Morales, J.E., et al. (2021). Key points for the development of antioxidant cocktails to prevent cellular stress and damage caused by reactive oxygen species (ROS) during manned space missions. *Nature Partner Journals (npj) Microgravity*, 7(35): 1-19.
- Gros, A., Furlan, F.M., Rouglan, V., Favereaux, A., Bontempi, B. and Morel, J.L. (2024). Physical exercise restores adult neurogenesis deficits induced by simulated microgravity. *Nature Partner Journals (npj) Microgravity*, 10(1): 69-91.
- Gupta, U., Baig, S., Majid, A. and Bell, S.M. (2023). The neurology of space flight; How does space flight effect the human nervous system?. *Life Sciences in Space Research*, 36(1): 105-115.
- Hupfeld, K.E., McGregor, H.R., Reuter-Lorenz, P.A. and Seidler, R.D. (2021). Microgravity effects on the human brain and behavior: Dysfunction and adaptive plasticity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 122(3): 176-189.
- Kazmi, S., Farajdokht, F., Meynaghizadeh-Zargar, R., Sadigh-Eteghad, S., Pasokh, A., Farzipour, M., et al. (2023). Transcranial photobiomodulation mitigates learning and memory impairments induced by hindlimb unloading in a mouse model of microgravity exposure by suppression of oxidative stress and neuroinflammation signaling pathways. *Brain Research*, 1821: 148583.
- Kulikova, E., Kulikov, V., Sinyakova, N., Kulikov, A. and Popova, N. (2017). The effect of long-term hindlimb unloading on the expression of risk neurogenes encoding elements of serotonin-, dopaminergic systems and apoptosis; comparison with the effect of actual spaceflight on mouse brain. *Neuroscience Letters*, 640: 88-92.
- Liang, R., Wang, L., Sun, S., Zheng, C., Yang, J. and Ming, D. (2022). Medial prefrontal cortex and hippocampus in mice differently affected by simulate microgravity and social isolation associated with the alternation of emotional and cognitive functions. *Life Sciences in Space Research*, 33: 21-32.
- Lipshits, M. and Levik, Y.S. (2023). Cognitive Functions of the Brain: A Review of Research in Weightlessness. *Human Physiology*, 49(2): 165-175.

- Montazeri, K., Farhadi, M., Fekrazad, R., Akbarnejad, Z., Chaibakhsh, S. and Mahmoudian, S. (2021). Transcranial photobiomodulation in the management of brain disorders. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 221: 112207.
- Nomura, S., Kami, K., Kawano, F., Oke, Y., Nakai, N., Ohira, T., et al. (2012). Effects of hindlimb unloading on neurogenesis in the hippocampus of newly weaned rats. *Neuroscience Letters*, 509(2): 76-81.
- Oluwafemi, F.A., Abdelbaki, R., Lai, J.C.Y., Mora-Almanza, J.G. and Afolayan, E.M. (2021). A review of astronaut mental health in manned missions: Potential interventions for cognitive and mental health challenges. *Life sciences in Space Research*, 28(1): 26-31.
- Salehpour, F., Farajdokht, F., Mahmoudi, J., Erfani, M., Farhoudi, M., Karimi, P., et al. (2019). Photobiomodulation and coenzyme Q10 treatments attenuate cognitive impairment associated with model of transient global brain ischemia in artificially aged mice. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13: 74-91.
- Salehpour, F., Mahmoudi, J., Farajdokht, F. and Eyvazzadeh, N. (2018a). Noise Stress Impairs Social Interaction in Adult Male Mice: Role of Oxidative Stress and Neuroendocrine Markers. *Crescent Journal of Medical & Biological Sciences*, 5(4): 272-278.
- Salehpour, F., Mahmoudi, J., Kamari, F., Sadigh-Eteghad, S., Rasta, S.H. and Hamblin, M.R. (2018b). Brain photobiomodulation therapy: a narrative review. *Molecular Neurobiology*, 55(8): 6601-6636.
- Shang, X., Xu, B., Li, Q., Zhai, B., Xu, X. and Zhang, T. (2017). Neural oscillations as a bridge between glutamatergic system and emotional behaviors in simulated microgravity-induced mice. *Behavioural Brain Research*, 317(2): 286-291.
- Strangman, G.E., Sipes, W. and Beven, G. (2014). Human cognitive performance in spaceflight and analogue environments. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 85(10): 1033-1048.
- Seyedaghamiri, F., Farajdokht, F., Vatandoust, S.M., Mahmoudi, J., Khabbaz, A. and Sadigh-Eteghad, S. (2021). Sericin modulates learning and memory behaviors by tuning of antioxidant, inflammatory, and apoptotic markers in the hippocampus of aged mice. *Molecular Biology Reports*, 48(2): 1371-1382.
- Thunshelle, C. and Hamblin, M.R. (2016). Transcranial Low-Level Laser (Light) Therapy for Brain Injury. *Photomed Laser Surg*, 34(12): 587-598.
- Xuan, W., Vatansever, F., Huang, L. and Hamblin, M.R. (2014). Transcranial low-level laser therapy enhances learning, memory, and neuroprogenitor cells after traumatic brain injury in mice. *Journal of Biomedical Optics*, 19(10): 108003-108003.
- Yang, W. and Zhang, H. (2016). Effects of hindlimb unloading on neurotrophins in the rat spinal cord and soleus muscle. *Brain Research*, 1630: 1-9.
- Yin, Y., Liu, J., Fan, Q., Zhao, S., Wu, X., Wang, J., et al. (2023). Long-term spaceflight composite stress induces depression and cognitive impairment in astronauts—insights from neuroplasticity. *Translational Psychiatry*, 13(1): 342-348.
- Zhang, X., Zhu, H. and Zhang, J. (2025). Oxidative Stress on the Ground and in the Microgravity Environment: Pathophysiological Effects and Treatment. *Antioxidants*, 14(2): 231-250.
- Zhang, Y., Huang, H., Yao, C., Sun, X., He, Q., Choudhary, M.I., et al. (2023). Fresh *Gastrodia elata* Blume alleviates simulated weightlessness-induced cognitive impairment by regulating inflammatory and apoptosis-related pathways. *Frontiers in Pharmacology*, 14: 1173920.
- Zhang, Y., Wang, Q., Chen, H., Liu, X., Lv, K., Wang, T., Wang, Y., Ji, G., Cao, H. and Kan, G. (2018). Involvement of cholinergic dysfunction and oxidative damage in the effects of simulated weightlessness on learning and memory in rats. *BioMed research International*, 2018(1): 2547532.