Effect of Sex and Age on Repetitive, Stereotyped, and Exploratory Behaviors in a Rat Model of Valproic Acid-Induced Autism

Samaneh Rafiei[1], Mohammad Amin Edalatmanesh[2*], Elahe Rezaei[2]

[1]Department of Exercise Physiology, Kish International Campus, Tehran University, Kish, Iran
[2]Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **2 Jun 2016** ***Revised:*** **1 Sep 2016** ***Accepted:*** **19 Sep 2016**

ABSTRACT

Introduction: Autism is characterized by behavioral impairments in social interaction, language and communication as well as restricted interests and activities. The present study examined stereotypical repetitive behaviors, anxiety, and locomotor as well as exploratory activities in rat model of valproic acid-induced autism. ***Materials and Methods:*** Pregnant Spraque dawley rats were administered by either valproic acid (VPA group, 500 mg/kg, n=10) or saline (control group, n=10) during fetal neural tube development on embryonic day 12.5. All male or female offspring were investigated in this study. Stereotypical and anxiety-exploratory behaviors were assessed using Y-maze and open field tests, respectively. ***Results:*** A single intra-peritoneal injection of VPA to pregnant rats produced severe autistic-like symptoms in the offspring. The results showed significant behavioral impairments including enhanced stereotyped repetitive behaviors, increased anxiety, and decreased exploratory activities in male rats at postnatal day 30 and 60 compared to female rats. ***Conclusion:*** Our data suggest that early embryonic exposure to VPA in rats provides an appropriate model for autism in male offspring.

Key words:

1. Autistic Disorder
2. Valproic Acid
3. Exploratory Behavior

***Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-11-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.11]

تأثیر جنسیت و سن بر رفتارهای تکراری، کلیشه‌ای و اکتشافی در مدل اوتیسم القاء شده با والپروئیک اسید در موش صحرایی

سمانه رفیعی[۱]، محمد امین عدالت منش[۲*]، الهه رضایی[۲]

[۱]گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین المللی کیش، دانشگاه تهران، کیش، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۳ خرداد ۱۳۹۵ | اصلاحیه: ۱۱ شهریور ۱۳۹۵ | تاریخ پذیرش: ۲۹ شهریور ۱۳۹۵

چـــــکیده

مقدمه: اوتیسم با اختلالات رفتاری در بر هم‌کنش‌های اجتماعی، تکلم و ارتباطات و همچنین محدودیت در علایق و فعالیت‌ها شناخته می‌شود. در مطالعهٔ حاضر رفتارهای تکراری کلیشه‌ای، اضطراب و جستجوگری و همچنین فعالیت‌های اکتشافی در مدل اوتیسم القاء شده با والپروئیک اسید در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. **مواد و روش‌ها:** به موش‌های صحرایی باردار نژاد اسپراگ داولی والپروئیک اسید (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، n=۱۰) یا سالین (گروه کنترل، n=۱۰) در طی تکامل لولهٔ عصبی جنین در روز ۱۲/۵ دورهٔ جنینی تزریق شد. تمامی نوزادان نر و ماده در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. رفتارهای کلیشه‌ای و اضطراب اکتشافی به ترتیب با استفاده از آزمون‌های ماز Y شکل و محفظه باز انجام شد. **یافته‌ها:** تزریق داخل صفاقی تک دوز والپروئیک اسید به موش‌های صحرایی باردار علایم شبه اوتیسمی شدیدی در نوزادان به وجود آورد. نتایج اختلالات رفتاری معنی‌داری شامل افزایش رفتارهای تکراری کلیشه‌ای، افزایش اضطراب و کاهش فعالیت‌های اکتشافی در موش‌های صحرایی نر در روزهای ۳۰ و ۶۰ پس از زایمان در مقایسه با موش‌های صحرایی ماده را نشان داد. **نتیجه‌گیری:** داده‌های ما نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض والپروئیک اسید در اوایل جنینی در موش‌های صحرایی یک مدل مناسب برای اوتیسم در نوزادان نر فراهم می‌کند.

کلید واژه‌ها:

۱. اختلال اوتیسم
۲. والپروئیک اسید
۳. رفتار اکتشافی

* **نویسنده مسئول:** محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-11-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.11]

مقدمه

اوتیسم (درخودماندگی) به معنی ناتوانی در برقراری ارتباط با مردم و یا موقعیت‌ها است (۱). اوتیسم به اختلال در تعاملات اجتماعی، ارتباطات کلامی و غیر کلامی و رفتارها و علایق کلیشه‌ای اطلاق می‌شود و تشخیص آن صرفاً بر اساس معیارهای رفتاری صورت می‌پذیرد (۲). از عوامل مؤثر در بروز اختلال اوتیسم، ژنتیک، سموم عصبی و بیماری‌های مغز و اعصاب می‌باشد. قسمت‌های درگیر مغز در اوتیسم، مخچه، تالاموس، هیپوتالاموس، ساقهٔ مغز و قشر مغز می‌باشد. مدل حیوانی اوتیسم به کمک والپروئیک اسید (VPA)[1]، اولین بار توسط پاتریشیا رودیر و همکارانش (به نقل از Iwata و Markram) پیشنهاد شد (۴، ۳). اشنایدر[2] و همکارانش نیز تعدادی آزمایش‌های رفتاری روی حیوانات مدل VPA انجام دادند و دریافتند که موش‌های صحرایی یک سری تغییرات رفتاری شبیه به علایم اوتیسم را نشان می‌دهند (۵).

نقایص اجتماعی و ارتباطی در بیماری اوتیسم عبارتند از: مشکل در آمیختن با دیگران و ارتباطات اجتماعی، کم بودن و یا عدم تماس با چشم، رفتارهای کناره‌گیری، دلبستگی نامناسب به اشیاء مختلف، بازی و حرکات تکراری، مقاومت در برابر تغییرات روزمره، بیش فعالی فیزیکی و یا کم فعالی شدید، کج خلقی و یا ناراحتی زیاد بدون هیچ دلیل روشنی، پژواک‌گویی، عدم حساسیت آشکار به درد، حرکات و اشارات بجای استفاده از کلمات (۷، ۶).

ارزش مدل‌های حیوانی در نشان دادن علایم خاص و مشخص یا اختلال، بدون نیاز به تقلید تمامی جنبه‌های پاتوفیزیولوژیکی آن بیماری است. شباهت‌های بسیاری بین مدل‌های حیوانی VPA و اوتیسم در انسان وجود دارد. همچنین آزمون‌های رفتاری در موش‌های صحرایی گروه VPA نشان دهندهٔ تغییرات و علایم مشابه به علایم اوتیسم در انسان بوده‌اند (۸). قرار گرفتن در معرض والپروئیک اسید که یک داروی ضد تشنج می‌باشد بر روی جنین انسان به‌خصوص در سه ماههٔ اول بارداری اثرات تراتوژن ایجاد می‌کند (۹). در جوندگان قرار گرفتن در معرض VPA طی روز دوازدهم، یعنی روزی که لولهٔ عصبی بسته می‌شود می‌تواند باعث به وجود آمدن اختلالاتی شود که در اوتیسم انسانی دیده می‌شود. بنابراین روز ۱۲/۵ بارداری، دورهٔ حیاتی برای القای اوتیسم به وسیلهٔ VPA در نوزادان موش‌های صحرایی است که باعث ایجاد بیشترین تغییرات در رفتارهای اجتماعی، شبیه اوتیسم انسانی می‌شود (۱۱، ۱۰).

تعداد کودکان مبتلا به طیف اوتیسم به مرور و در دههٔ گذشته افزایش یافته است و این اختلال در حال حاضر حدود ۱ از ۹۱ نفر در ایالات متحدهٔ آمریکا بیان می‌شود. با این حال، مبتلایان به سندرم اوتیسم در مردان چهار برابر بیشتر از زنان رخ می‌دهد (۱۲).

هر چند مطالعهٔ روشنی در ارتباط با نقش جنسیت در مدل‌های حیوانی و نسبت جنسیت درگیر در زاده‌های مادرانی که تحت تأثیر VPA در دوران بارداری قرار داشته‌اند صورت نگرفته است. این تحقیق به بررسی اختلالات رفتاری مرتبط با اوتیسم مانند اضطراب، رفتارهای کلیشه‌ای و اکتشافی در موش‌های صحرایی مدل اوتیسم القاء شده با والپروئیک اسید با بررسی اثر جنسیت در این مدل می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه از ۲۰ سر موش صحرایی مادهٔ باکره نژاد اسپراگ داولی، با سن تقریبی ۸ هفته و میانگین وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم استفاده گردید. حیوانات تحت شرایط استاندارد دما (۲۳±۲ درجهٔ سانتی‌گراد) و رطوبت (۵۰±۱۰ درصد) و چرخهٔ روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. در تمام مراحل کار، اصول اخلاقی، قوانین بین المللی و ضوابط کمیتهٔ اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی تحت نظارت کمیتهٔ اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی شیراز رعایت گردید. موش‌های صحرایی نر و ماده‌های باکره برای جفتگیری مورد استفاده قرار گرفتند. پس از ۱۲ ساعت اولین نمونهٔ واژینال از موش‌های صحرایی ماده جهت تعیین حضور اسپرماتوزوآ و روز صفر بارداری به دست آمد.

تجویز والپروئیک اسید و گروه‌بندی: در روز ۱۲/۵ بارداری، میزان ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن والپروئیک اسید محلول در نرمال سالین به ۱۰ سر موش صحرایی مادهٔ باردار به روش درون صفاقی تزریق شد. به ۱۰ سر موش‌های مادهٔ باردار دیگر هم به همان اندازه نرمال سالین به صورت درون صفاقی تزریق گردید. حیوانات تا روز زایمان تحت شرایط استاندارد نگهداری شدند. نوزادان حاصل از این حیوانات به تفکیک جنسیت در دو گروه VPA (دریافت کنندهٔ والپروئیک اسید در دوران جنینی) و گروه کنترل (دریافت کنندهٔ نرمال سالین در دوران جنینی) تقسیم شدند. در هر گروه حداقل ۲۰ نوزاد قرار گرفت (۱۴، ۱۳).

آزمون ماز Y: برای سنجش و مقایسهٔ رفتارهای تکراری در دو گروه VPA و کنترل و در دو جنس نر و ماده انجام گردید. ماز Y شکل از سه بازو از جنس MDF تشکیل شده است. هر بازو ۴۶ سانتی‌متر طول، ۱۵ سانتی‌متر ارتفاع و ۱۵ سانتی‌متر پهنا داشته و به صورت زاویه‌دار به شکل متساوی الاضلاع نسبت به همدیگر قرار می‌گیرند و بازوها از طریق یک محوطهٔ مرکزی به هم متصل می‌گردند. در این آزمون هر حیوان

[1] Valproic acid
[2] Schneider

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-11-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.11]

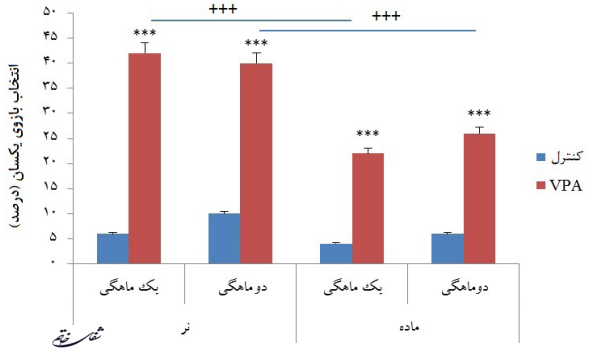
به صورت جداگانه درون بازوی آغازین ماز Y شکل قرار گرفت و اجازه داده شد تا آزادانه یکی از بازوها را انتخاب کند و چند ثانیه در آن بازو بماند. سپس حیوان را به بازوی آغازین برگردانده و این کار ۱۰ بار تکرار می‌گردد. شاخص در نظر گرفته شده در این آزمون، درصد انتخاب بازوهای یکسان توسط حیوانات در هر گروه می‌باشد. این آزمون در یک ماهگی و دو ماهگی انجام شد (۱۶، ۱۵).

آزمون محفظهٔ باز: این آزمون برای سنجش و مقایسهٔ رفتارهای اضطرابی و اکتشافی در هر دو گروه VPA و کنترل و در جنس نر و ماده انجام گردید. محفظهٔ باز مجهز به یک دوربین فیلمبرداری متصل به کامپیوتر جهت مشاهدهٔ رفتار حیوان می‌باشد. دستگاه محفظهٔ باز صفحه‌ای مربعی می‌باشد با اضلاع ۷۲ سانتی‌متر که به چهار قسمت ۱۸ سانتی‌متری جهت مشخص نمودن مربع‌های کناری و مرکزی تقسیم شده است. در هر چهار جهت، دیواره‌ای به ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر این صفحه را احاطه کرده است. تعداد دفعات بالا رفتن از دیواره‌های محفظه، دفعات عبور از مربع‌های کناری و نیز مربع‌های مرکزی به‌عنوان شاخص‌هایی برای ارزیابی رفتارهای جستجوگرانه و همچنین تعداد دفعات دفع حیوان (شاخص سنجش اضطراب حیوان) مورد بررسی قرار گرفت. زمان در نظر گرفته شده برای این آزمون، ۵ دقیقه می‌باشد. این آزمون در یک ماهگی و دو ماهگی انجام شد (۱۷).

محاسبات آماری: تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند. در تعیین وجود اختلافات معنی‌دار جهت بررسی اثر تجویز جنینی والپروئیک اسید بین گروه‌های VPA و کنترل و نیز اثر جنسیت بین جنس نر و ماده در هر گروه از آزمون T مستقل و برای بررسی اثر سن بین یک ماهگی و دو ماهگی در گروه‌های مورد مطالعه از آزمون T جفت شده استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی نتایج حاصل از آزمون ماز Y در یک ماهگی و دو ماهگی: نتایج نشان داد که میزان حرکات تکراری و انتخاب بازوی یکسان در یک ماهگی، جنس نر گروه VPA (۴۲±۳ درصد، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۰/۵±۶ درصد، n=۱۰) افزایش معنی‌دار و نیز جنس مادهٔ گروه VPA (۲۲±۲ درصد، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۰/۳±۴ درصد، n=۱۰) افزایش معنی‌دار است ($P<0/001$). در دو ماهگی نیز در جنس نر گروه VPA (۴۰/۵±۲ درصد، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۱±۱۰ درصد، n=۱۰) و نیز جنس مادهٔ گروه VPA (۲۶/۵±۲ درصد، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۰/۵±۶ درصد، n=۱۰) افزایش معنی‌داری دیده شد ($P<0/001$). با افزایش سن، اختلافی در گروه‌های مورد بررسی مشاهده نشد. اما اثر جنسیت در نتایج حاضر از گروه VPA معنی‌دار است به گونه‌ای که جنس نر نسبت به جنس ماده در یک ماهگی ($P<0/001$) و دو ماهگی ($P<0/001$) افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهند (نمودار ۱).



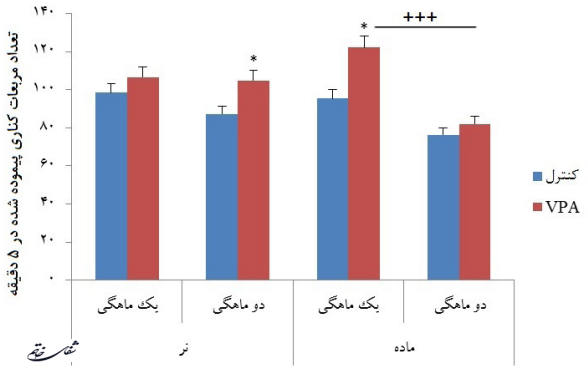
نمودار ۱- مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار درصد انتخاب بازوی یکسان طی آزمون ماز Y: نتایج نشان می‌دهد در یک ماهگی و دو ماهگی بین گروه VPA نسبت به کنترل در هر دو جنس نر و ماده افزایش معنی‌داری وجود دارد (***$P<0/001$). در جنس نر نسبت به جنس ماده در یک ماهگی و دو ماهگی در گروه VPA افزایش معنی‌داری دیده شد (+++$P<0/001$).

بررسی نتایج حاصل از آزمون محفظهٔ باز در یک ماهگی و دو ماهگی

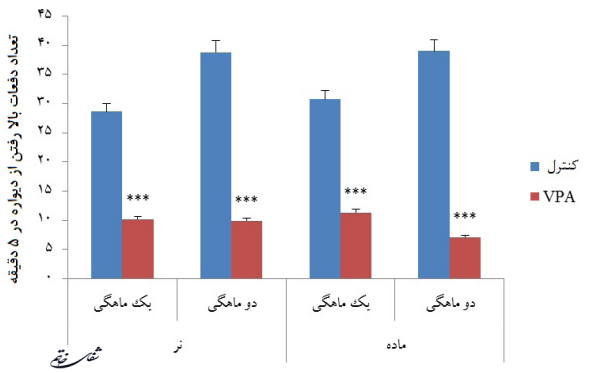
بررسی تعداد دفعات عبور از مربع‌های کناری: نتایج حاصل نشان داد که در یک ماهگی تنها در جنس مادهٔ گروه VPA (۲/۸±۱۲۲/۷، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۶/۶±۹۵/۴، n=۱۰) افزایش معنی‌دار است ($P<0/05$). در جنس نر اختلاف معنی‌داری دیده نشد ($P=0/773$، نمودار ۲). همچنین در دو ماهگی و در جنس نر گروه VPA (۸/۳±۱۰۴/۸، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۴/۹±۸۷/۲، n=۱۰) افزایش معنی‌داری وجود دارد ($P<0/05$). اما در جنس ماده اختلاف معنی‌داری دیده نشد. اثر جنسیت در گروه‌های مورد مطالعه در یک و دو ماهگی معنی‌دار نیست. در گروه VPA یک ماهه (۷/۸±۱۲۲/۲، n=۱۰) نسبت به دو ماهه (۵/۱±۷۶/۳، n=۱۰) در جنس ماده نیز افزایش معنی‌داری دیده شد ($P<0/001$).

بررسی تعداد دفعات عبور از مربع‌های مرکزی: نتایج نشان داد که در جنس نر گروه دریافت کنندهٔ VPA (۱/۵±۷/۱، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۲±۱۹/۱، n=۱۰) در یک ماهگی ($P<0/05$) و نیز در دو ماهگی گروه VPA (۷/۱±۵/۱، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۲/۵±۸۷/۶) کاهش معنی‌داری وجود دارد ($P<0/001$). در جنس ماده و در یک ماهگی، گروه کنترل (۳/۴±۱۹/۷، n=۱۰) نسبت به گروه VPA (۹/۱±۹/۲، n=۱۰) کاهش معنی‌دار در سطح $P<0/05$ و در دو ماهگی نیز گروه VPA (۵/۳±۱) با گروه

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-11-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.11]

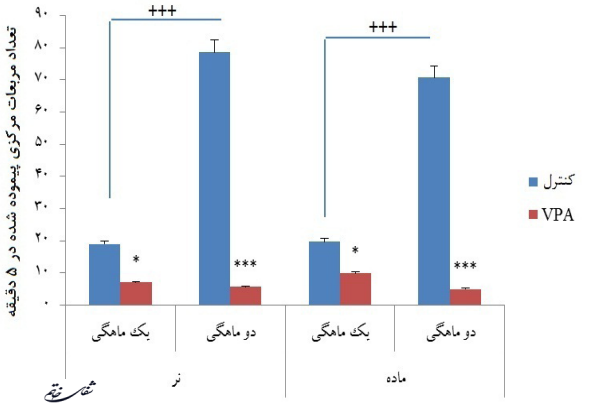


نمودار ۲- مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار تعداد دفعات عبور از مربع‌های کناری طی آزمون محفظهٔ باز: نتایج افزایش معنی‌داری را در گروه دریافت کنندهٔ VPA نسبت به گروه کنترل در جنس ماده در یک ماهگی و در جنس نر در دو ماهگی نشان داد (*$P<۰/۰۵$). در یک ماهگی نسبت به دو ماهگی در گروه VPA افزایش معنی‌دار است (+++$P<۰/۰۰۱$).



نمودار ۴- مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار تعداد دفعات بالا رفتن از دیواره طی آزمون محفظهٔ باز: نتایج نشان دهندهٔ کاهش معنی‌دار در گروه VPA نسبت به گروه کنترل در هر دو جنس نر و ماده و در دو سن یک ماهگی و دو ماهگی می‌باشد (***$P<۰/۰۰۱$).

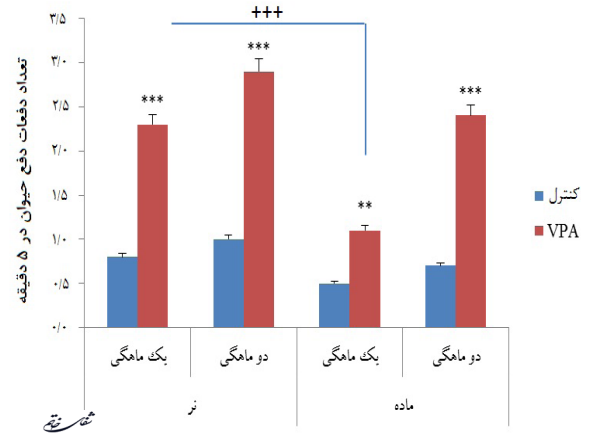
کنترل (۶/۸±۷۰/۷، n=۱۰) در سطح $P<۰/۰۰۱$ کاهش معنی‌داری در تعداد مربعات مرکزی پیموده شده دارند (نمودار ۳). در گروه کنترل در دو ماهگی نسبت به یک ماهگی افزایش معنی‌داری ($P<۰/۰۰۱$) در هر دو جنس دیده شد.



نمودار ۳- مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار تعداد دفعات عبور از مربع‌های مرکزی طی آزمون محفظهٔ باز: نتایج کاهش معنی‌داری را در گروه دریافت کنندهٔ VPA نسبت به گروه کنترل در جنس نر و ماده در یک ماهگی (*$P<۰/۰۵$) و دو ماهگی (***$P<۰/۰۰۱$) نشان داد. همچنین، در سن یک ماهگی با دو ماهگی در دو جنس نر و ماده گروه کنترل کاهش معنی‌داری وجود دارد (+++$P<۰/۰۰۱$).

بررسی تعداد دفعات بالا رفتن از دیواره: نتایج حاصل نشان داد که در یک ماهگی گروه دریافت کنندهٔ VPA (۲/۱±۱۰/۲، n=۱۰) با گروه کنترل (۳/۸±۲۸/۶، n=۱۰) در جنس نر و همچنین گروه VPA (۳/۴±۱۱/۲، n=۱۰) با گروه کنترل (۷/۳±۳۰/۵) در جنس ماده کاهش معنی‌داری دارند ($P<۰/۰۰۱$). در دو ماهگی نیز گروه کنترل (۴/۸±۳۸/۸، n=۱۰) نسبت به گروه VPA (۹/۱±۹/۲، n=۱۰) در جنس نر و نیز در جنس ماده گروه کنترل (۵/۱±۳۹، n=۱۰) نسبت به گروه VPA (۱/۸±۷/۱، n=۱۰) افزایش معنی‌داری دارند ($P<۰/۰۰۱$). اثر سن و جنسیت در هیچ گروهی معنی‌دار نبود (نمودار ۴).

بررسی میزان دفعات دفع حیوان: نتایج نشان داد که در یک ماهگی گروه دریافت کنندهٔ VPA (۳/۵±۲/۰، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۰/۱±۰/۸، n=۱۰) در جنس نر ($P<۰/۰۰۱$) و گروه VPA (۱/۲±۱/۰، n=۱۰) نسبت به گروه کنترل (۰/۱±۰/۵، n=۱۰) در جنس ماده ($P<۰/۰۱$) افزایش معنی‌داری در میزان دفع دارند. در دو ماهگی گروه کنترل (۰/۲±۱، n=۱۰) نسبت به گروه VPA (۹/۴±۲/۰، n=۱۰) در جنس نر و نیز گروه کنترل (۰/۱±۰/۷، n=۱۰) نسبت به گروه VPA (۴/۳±۲/۰، n=۱۰) در جنس ماده کاهش معنی‌داری در میزان دفع دارند ($P<۰/۰۰۱$). در گروه VPA کاهش معنی‌دار تعداد دفعات دفع در جنس ماده نسبت به جنس نر در یک ماهگی دیده شد ($P<۰/۰۰۱$). اثر سن اختلاف معنی‌داری را در گروه‌های مورد مطالعه نشان نداد (نمودار ۵).



نمودار ۵- مقایسهٔ میانگین ± انحراف معیار تعداد دفعات دفع حیوان طی آزمون محفظهٔ باز: نتایج افزایش معنی‌داری را در گروه دریافت کنندهٔ VPA نسبت به گروه کنترل در جنس نر در یک ماهگی و دو ماهگی و در جنس ماده در دو ماهگی در سطح ***$P<۰/۰۰۱$ و در جنس ماده در یک ماهگی در سطح **$P<۰/۰۱$ نشان داد. همچنین، در یک ماهگی جنس نر نسبت به جنس مادهٔ گروه VPA افزایش معنی‌داری وجود دارد (+++$P<۰/۰۰۱$).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-11-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.11]

بحث و نتیجه‌گیری

مدل VPA به‌عنوان یک مدل حیوانی اوتیسم، به نظر می‌رسد نزدیک‌ترین مدل برای مطالعات و تحقیقات در همهٔ سطوح رفتاری، ژنتیکی، ریخت‌شناسی و بافت‌شناسی باشد. در تمام تحقیقات گذشته، استفاده از VPA داروی ضد تشنج در دوران بارداری و خطر به دنیا آوردن یک کودک مبتلا به اوتیسم به اثبات رسیده است (۱۸، ۱۶).

نتایج ما یافته‌های رفتاری قبلی در خصوص مدل حیوانی دریافت کنندهٔ VPA را تأیید کرد. شواهد به دست آمده با استفاده از مدل حیوانی VPA نشان می‌دهد که شباهت‌های قابل توجهی بین مدل حیوانی و فنوتیپ مبتلایان به اوتیسم در انسان وجود دارد. این تحقیق نیز نشان داد که تزریق درون صفاقی ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن والپروئیک اسید همراه با نرمال سالین در روز ۱۲/۵ بارداری به موش‌های صحرایی ماده، باعث ایجاد اوتیسم در نوزادان می‌گردد و حالت‌های رفتاری ایجاد شده از القاء این روش تا حد زیادی به اوتیسم در انسان شباهت دارد. کاهش رفتارهای اکتشافی، همراه با افزایش اضطراب و ترس و رفتارهای تکراری کلیشه‌ای در گروه VPA دیده شد.

نتایج به دست آمده نشان داد که میزان رفتارهای تکراری و کلیشه‌ای در موش‌های صحرایی اوتیستیک افزایش می‌یابد. این نتیجه همسو با نتایجی است که توسط مارکرام[3] و همکارانش در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸ (۱۶، ۴) و همچنین توسط اشنایدر و همکارانش در سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۶ انجام گرفته است (۱۷، ۵). اگر چه مطالعهٔ آن‌ها اختلافی بین دو جنس نر و ماده نشان نداده است، مطالعهٔ حاضر درصد بالاتری از رفتارهای تکراری را در جنس نر نشان می‌دهد که می‌تواند مؤید این نکته باشد که شیوع رفتارهای شبه اوتیستیک همانند نمونه‌های انسانی در جنس نر بیشتر از جنس ماده تظاهر می‌یابد. هر چند دلیل مشخصی برای آن در این مدل وجود ندارد.

مطابق یافته‌های انسانی، شیوع بالای اوتیسم در پسرها نسبت به دخترها (نسبت ۴ به ۱) می‌تواند مؤید نظریهٔ نقش هورمون‌های جنسی مردانه در بروز نشانه‌های اوتیسم باشد. بارون کوهن[4] متخصص بزرگ طیف اختلالات اوتیسم، افزایش هورمون‌های جنسی مردانه در دوران جنینی را یکی از عوامل افزایش ابتلاء به اوتیسم در جنس نر می‌داند (۱۸). هر چند شواهد اندکی در ارتباط با بالا بودن هورمون تستوسترون در مایع آمنیوتیک مبتلایان به اوتیسم وجود دارد (۲۰، ۱۹). احتمالاً بیان ژن‌های درگیر در بیوسنتز آندروژن‌ها در مبتلایان به اوتیسم افزایش می‌یابد (۲۱). یکی از این ژن‌ها RORA می‌باشد که توسط سارچانا[5] و همکارانش کاندید شده است (۲۱). این امکان وجود دارد که در مدل VPA نیز همانند نمونه‌های انسانی افزایش جنینی هورمون‌های جنسی نظیر تستوسترون در سبب‌شناسی[6] اوتیسم نقش داشته باشند، که نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد.

تحقیقات نشان داده است که تجویز جنینی VPA در شرایط استاندارد سبب کاهش حرکت و افزایش فعالیت‌های تکراری و کلیشه‌ای و فعالیت‌های اکتشافی در زاده‌های حاصل می‌گردد (۲۲). در مطالعهٔ حاضر میزان رفتارهای اکتشافی و اضطراب طی آزمون محفظهٔ باز مورد مطالعه قرار گرفت و در این آزمون موش‌های صحرایی مدل VPA بیشتر در مربع‌های کناری حرکت کردند، میزان ایستادن آن‌ها در لبه‌های محفظه کمتر و مدت زمان بی حرکتی آن‌ها زیاد است. در گروه VPA و به‌ویژه در جنس نر میزان دفع نیز افزایش قابل توجهی داشت که نشان از اضطراب بالای این حیوانات دارد. محققان دیگری نیز به نتایجی مشابه دست پیدا کرده‌اند. ماساکی ناریتا[7] و همکارانش با ایجاد مدل حیوانی اوتیسم به این نتیجه رسیدند که حرکت بیش از حد در موش‌های تراریخت مدل اوتیسم، نشان از بیش فعالی آن‌ها می‌دهد که در اثر اضطراب بالا صورت می‌گیرد (۲۳).

در تحقیق حاضر هدف ما بررسی اضطراب و رفتارهای اکتشافی در مدل اوتیسم با بررسی نقش جنسیت می‌باشد که در شرایط تجربی کمتر به آن پرداخته شده است. از آنجا که اختلال در پردازش حسی -حرکتی ممکن است نقش بزرگی در اجتناب از تماس‌های عاطفی و ناهنجاری‌های اجتماعی و ارتباطات در اوتیسم را ایفاء کند، این بررسی می‌تواند شروعی برای به دست آوردن اطلاعات و مطالعهٔ رفتاری افراد مبتلا به اوتیسم باشد. از طرف دیگر با توجه به نقش جنسیت و هورمون‌های جنسی در سبب‌شناسی اوتیسم نیاز به مطالعه در این زمینه وجود دارد.

[3] Markram
[4] Baron-Cohen
[5] Sarachana
[6] Etiology
[7] Masaaki Narita

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-11-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.11]

منابع

1. Divanbeigi A, Divanbeigi A. A brief review on the causes of autism spectrum disorder. Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 157-16.

2. Goldson E. Advances in Autism-2016. Adv Pediatr. 2016; 63(1): 333-55.

3. Iwata K, Matsuzaki H, Takei N, Manabe T, Mori N. Animal models of autism: an epigenetic and environmental viewpoint. J Cent Nerv Sys Dis. 2010; 2: 37-44.

4. Markram H, Rinaldi T, Markram K. The intense world syndrome - an alternative hypothesis for Autism. Front Neurosci. 2007; 1(1): 77-96.

5. Schneider T, Turczak J, Przewłocki R. Environmental enrichment reverses behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: issues for a therapeutic approach in autism. Neuropsychopharmacol. 2005; 31(1): 36-46.

6. Duch W, Nowak W, Meller J, Osinski G, Dobosz K, Mikotajewski D, et al. Computational approach to underestanding Autism spectrum disorders. Comp Science. 2011; 13(2): 87-100.

7. Lynch CJ, Uddin LQ, Supekar K, Khouzam A, Phillips J, Menon V. Default mode network in childhood Autism: posteromedial cortex heterogeneity and relationship with social deficits. Biol Psychiatry. 2013; 74(3): 212-9.

8. Halladay AK, Amaral D, Aschner M, Bolivar VJ, Bowman A, DiCicco-Bloom E, et al. Animal models of autism spectrum disorders: information for neurotoxicologists. Neurotoxicol. 2009; 30(5): 811-21.

9. Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. Curr Opin Neurol. 2007; 20(2): 175-80.

10. Borzou Z, Edalatmanesh MA. The evaluation of brain derived neurotrophic factor and working memory in valproic acid animal model of Autism. Shefaye Khatam. 2015; 3(4):10-6.

11. Kim SJ, Silva RM, Flores CG, Jacob S, Guter S, Valcante G, et al. A quantitative association study of SLC25A12 and restricted repetitive behavior traits in Autism spectrum disorders. Mol Autism. 2011; 2(1): 8. doi: 10.1186/2040-2392-2-8.

12. Dudova I, Kasparova M, Markova D, Zemankova J, Beranova S, Urbanek T, et al. Screening for autism in preterm children with extremely low and very low birth weight. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014; 11: 10: 277-82.

13. Bambini-Junior V, Rodrigues L, Behr GA, Fonseca Moreira JC, Riesgo R, Gottfried C. Animal model of Autism induced by prenatal exposure to valproate: behavioral changes and liver parameters. Brain Res. 2011; 14(8): 8-16.

14. Damke E, Storti-Filho A, Irie MMT, Carrara MA, Batista MR, Donatti L, et al. Ultrastructural imaging of candida albicans adhesion to rat genital epithelium through scanning and transmission electron microscopy. Microsc Microanal. 2010; 16(3): 337-45.

15. Olexova L, Senko C, Štefanik P, Talarovicova A, Krskova L. Habituation of exploratory behaviour in VPA rats: animal model of Autism. Interdiscip Toxicol. 2013; 6(4): 222-7.

16. Markram K, Rinaldi T, La Mendola D, Sandi C, Markram H. Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of Autism. Neuropsychop. 2008; 33: 901-12.

17. Schneider CK, Melmed RD, Barstow LE, Enriquez FJ, Ranger-Moore J, Ostrem JA. Oral human immunoglobulin for children with autism and gastrointestinal dysfunction: a prospective, open-label study. J Autism Dev Disord. 2006; 36(8): 1053-64.

18. Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining Autism. Science. 2005; 310(5749): 819-23.

19. Auyeung B, Taylor K, Hackett G, Baron-Cohen S Foetal testosterone and autistic traits in 18 to 24-month-old children. Molecular Autism. 2010; 1(1): 11. doi: 10.1186/2040-2392-1-11.

20. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, et al. Fetal testosterone and Autistic traits. Br J Psychol. 2009; 100(1): 1-22.

21. Sarachana T, Xu M, Wu RC, Hu VW. Sex hormones in Autism: androgens and estrogens differentially and reciprocally regulate RORA, a novel candidate gene for autism. PLoS One. 2011; 6(2): e17116.

22. Wagner GC, Reuhl KR, Cheh M, McRae P, Halladay AK. A new neurobehavioral model of autism in mice: pre-and postnatal exposure to sodium valproate. J Autism Dev Disord. 2006; 36(6): 779-93.

23. Narita M, Oyabu A, Imura Y, Kamada N, Yokoyama T, Tano K, et al. Nonexploratory movement and behavioral alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat. Neurosci Res. 2010; 66: 2-6.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-11-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.11]