Comparison of Spatial Learning Between Male, Female and Ovariectomized Rats

Fatemeh Khodabandehloo[1], Mahmoud Hosseini[2*], Fatemeh Saffarzadeh[3], Esmaile Farrokhi[4], Beheshteh Babazadeh[4]

[1]Department of Physiology, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Neurocognitive Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital,Tehran, Iran
[4]Neurogenic Inflammation Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: **11 Nov 2015** ***Accepted*****: 16 Jan 2016**

ABSTRACT

Introduction: Sex-dependent changes of behavioral responses in humans and animals has been widely investigated. There are also controversial reports regarding the role of sex hormones in memory and learning. The present study carried out to compare spatial learning of male, female and ovariectomized (OVX) rats in Morris water maze. ***Materials and Methods:*** Twenty four rats were divided into 3 groups: 1) male, 2) female, 3) OVX. The animals were ovariectomized under ketamine anesthesia (150 mg/kg, I.P.). The same procedure as OVX rats was performed on the female and male rats except the wound was closed without removing the ovaries.8 weeks later, the animals of all groups were tested in Morris Water Maze. The escape latency, traveled path lengh and swimming speed to reach the platform were compared between groups. ***Results:*** Time latency in both OVX and male groups was significantly higher than female group . However, path length in OVX group was higher than female group, there was no significant difference in path length between male and female or between male and OVX groups. The swimming speed in male group was lower than female group. ***Conclusion:*** It might be concluded that endogenous estrogen has an important role in sex dependent differences of spatial learning.

Key words:

1. Sex
2. Ovariectomy
3. Spatial Learning
4. Rats

Corresponding Author: Mahmoud Hosseini

E-mail: *hosseinim@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]

مقایسهٔ یادگیری فضایی موش‌های صحرایی نر، ماده و اوارکتومی شده

فاطمه خدابنده لو[۱]، محمود حسینی[۲*]، فاطمه صفارزاده[۳]، اسماعیل فرخی[۴]، بهشته بابازاده[۴]

[۱]گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات علوم شناختی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران
[۴]مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۶ دی ۱۳۹۴
تاریخ پذیرش: ۲۰ آبان ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: تفاوت وابسته به جنس در رفتار حیوانات و انسان به طور قابل‌توجهی مورد بررسی قرار گرفته است. گزارش‌های بحث‌برانگیزی در مورد نقش هورمون‌های جنسی در حافظه و یادگیری وجود دارد. در مطالعهٔ حاضر یادگیری فضایی بین موش‌های صحرایی نر، ماده و اوارکتومی شده با استفاده از آزمون ماز آبی موریس مورد مقایسه قرار گرفت. **مواد و روش‌ها:** در این پژوهش ۲۴ سر موش صحرایی به سه گروه نر، ماده و اوارکتومی شده تقسیم شدند. حیوانات تحت بیهوشی با کتامین (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم درون صفاقی) اوارکتومی گردیدند. جراحی مشابهی بر روی موش‌های صحرایی نر و ماده بدون برداشتن تخمدان‌ها انجام شد. ۸ هفته بعد حیوانات همه گروه‌ها با ماز آبی موریس آزمایش شدند. مدت زمان تأخیر، طول مسافت پیموده شده و سرعت شنا کردن برای رسیدن به سکو بین گروه‌ها مقایسه گردید. **یافته‌ها:** زمان تأخیر، مسافت طی شده و سرعت شنا کردن برای رسیدن به سکو بین گروه‌ها مقایسه گردید. تأخیر زمانی در هر دو گروه نر و اوارکتومی شده، نسبت به گروه ماده به طورمعنی‌داری بیشتر بود. اگرچه مسافت طی شده در گروه اوارکتومی شده نسبت به گروه ماده بیشتر بود، تفاوت معنی‌داری در مسافت طی شده بین گروه‌های نر با گروه‌های اوارکتومی شده و ماده وجود نداشت. سرعت شنا کردن نیز در گروه نر از گروه ماده کمتر بود . **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد می‌توان نتیجه گرفت که استروژن اندوژنوس نقش مهمی در تفاوت یادگیری فضایی وابسته به جنس دارد.

کلید واژه‌ها:
۱. جنسیت
۲. اوارکتومی
۳. یادگیری فضایی
۴. موش‌های صحرایی

* **نویسنده مسئول:** سید محمود حسینی
آدرس الکترونیکی: *hosseinim@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]

مقدمه

یادگیری و حافظه، جزء پر مطالعه‌ترین مباحث در علوم اعصاب می‌باشند. حافظه، تغییر رفتاری است که به وسیلهٔ تجربه حاصل می‌شود و یادگیری فرایند اکتساب حافظه می‌باشد (۱).

نقش استروئیدهای جنسی در تکامل نواحیی از مغز که در تولیدمثل نقش دارند، سالیان درازی است که شناسایی شده است (۲). در سال‌های اخیر به نقش‌های دیگر هورمون‌های جنسی، از جمله نقش این هورمون‌ها در سیستم عصبی توجه زیادی شده است.

آمار و اطلاعات نشان می‌دهد که در حال حاضر زنان یک/سوم از دورهٔ زندگی خود را در سنین ناباروری به سر می‌برند (۳). یکی از مشکلات اصلی در این سنین، مشکلات مربوط به سیستم عصبی می‌باشد. از میان اختلالات عصبی، اختلال حافظه بسیار مهم و قابل‌توجه به نظر می‌رسد (۵، ۴). شکایت کاهش حافظه به‌عنوان بخشی از علایم تجربه شده در دورهٔ یائسگی[1] به طور قابل‌ملاحظه‌ای مورد توجه قرار گرفته است (۶). همینطور اعتقاد بر این است که زنان بعد از یائسگی در مقایسه با زنان جوان نسبت به نقص‌های شناختی آسیب پذیرترند (۷).

مکانیسم و علت اصلی اختلالات حافظه در دوران یائسگی به خوبی مشخص نشده است. گزارش‌های متعددی در مورد اثر هورمون‌های جنسی بر یادگیری، حافظه و شناخت وجود دارد و در بسیاری از موارد نتایج متعدد و متناقضی گزارش شده است. به طوری که بعضی از محققین اثر استروژن بر روی حافظه را مثبت (۸)، گروه دیگر منفی (۹) و بعضی نیز بی‌اثر می‌دانند (۱۰، ۵). از طرف دیگر مطالعات متعدد نشان داده‌اند که گیرنده‌های استروژن در هیپوکامپ مغز که در یادگیری و حافظه نقش مهمی دارد به وفور یافت می‌شوند (۱۲، ۱۱). استروژن سبب افزایش تراکم گیرنده‌های NMDA[2] در ناحیهٔ هیپوکامپ و افزایش تراکم خارهای دندریتی نورون‌های CA1 هیپوکامپ می‌گردد (۱۴، ۱۳).

در مطالعات متعدد تفاوت‌های رفتاری وابسته به جنس نیز بسیار مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات نشان می‌دهند که اندازهٔ مغز زنان حدود ۸ تا ۱۰ درصد کوچکتر از مغز مردان است (۱۵). هیپوکامپ در بسیاری از اعمال حافظه و یادگیری شامل حافظهٔ کاری و یادگیری مکانی نقش دارد (۱۸-۱۶) اما در حال حاضر نقش گیرنده‌های آندروژن در هیپوکامپ کاملاً روشن نیست و به نظر می‌رسد که آندروژن‌ها رفتارهایی مانند حافظه و یادگیری را به واسطهٔ هیپوکامپ، میانجی‌گری می‌کنند (۱۹). مطالعات نشان داده‌اند که آندروژن‌ها علاوه بر اینکه در رفتارهای تولیدمثلی مانند بلوغ جنسی نقش دارند (۲۰) در بسیاری از عملکردهای مغز شامل شناخت و جنبه‌های یادگیری فرایند حافظه نیز نقش مهمی ایفاء می‌کنند (۱۷). مطالعات حیوانی نشان داده است که آندروژن‌ها می‌توانند عملکرد شناختی را بهبود بخشند (۲۱). مطالعات دیگر بیانگر آن است که جنس نر دارای قدرت فضایی بهتری نسبت به جنس مادهٔ حیوان و همچنین انسان است (۲۳، ۲۲).

در مطالعه‌ای بیان شد که تزریق تستوسترون در موش‌های صحرایی ماده باعث بهبود عملکرد فضایی آن‌ها می‌شود که مشابه با موش‌های صحرایی نر دست نخورده بود (۲۴) و در جایی دیگر نشان داده شد که موش‌های صحرایی با افزایش سن متحمل تغییرات هورمونی شامل کاهش سطح هورمون تستوسترون می‌شوند که نتیجهٔ آن کاهش عملکرد شناختی است (۲۵). این درحالی بود که در تعدادی از مطالعات دیگر، نتایج کاملاً متفاوت بود. به طور مثال در مطالعه‌ای مشاهده شد که درمان طولانی‌مدت با ترکیبات آندروژن به یادگیری فضایی و حفظ اطلاعات فضایی در حیوانات و انسان‌ها آسیب می‌رساند (۲۷، ۲۶).

مطالعه‌ای دیگر که در مدل حیوانی انجام شد، نشان داد که تزریق تستوسترون در موش‌های صحرایی، آسیب حافظهٔ فضایی مرتبط با سن را بر نمی‌گرداند (۲۸) و نیز گزارش شد که گنادکتومی موش‌های نر اثری روی عملکردهای مختلف حافظه ندارد (۲۹). با وجود مطالعات فراوانی که در مورد نقش استروژن و تستوسترون در زمینهٔ حافظه و یادگیری انجام شده است. هنوز اثر هورمون‌های جنسی بر روی حافظه و یادگیری به صورت مسئلهٔ بحث‌برانگیز باقی مانده است؛ بدین منظور در این مطالعه تفاوت یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی نر، ماده و مادهٔ اوارکتومی شده بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های مورد آزمایش

حیوانات مورد استفاده در این مطالعه موش‌های صحرایی نژاد ویستار با وزن ۱۰ ± ۲۰۰ گرم و با سن تقریبی ۸ هفته بودند که از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی موسسهٔ واکسن و سرم‌سازی رازی شعبهٔ شمال شرق کشور -مشهد -خریداری شدند. موش‌های صحرایی در شرایط استاندارد زندگی و چرخهٔ نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ساعت روشنایی در دمای ۲۳-۲۱ درجهٔ سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذای مناسب نگهداری شدند. در این مطالعه ۲۴ سر موش صحرایی به ۳ گروه مساوی نر، ماده و اوارکتومی شده (OVX)[3]

[1] Menopause
[2] N-methyl-d-aspartate
[3] Ovariectomized

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]

تقسیم شدند. حیوانات گروه اوارکتومی شده با استفاده از تزریق داخل صفاقی مخلوط ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلازین بیهوش شدند و تخمدان‌های آن‌ها خارج شدند. در گروه نر و ماده، فقط عمل باز کردن شکم انجام شد ولی تخمدان‌ها خارج نشد. پس از ۸ هفته نگهداری گروهی در اتاق حیوانات، به‌منظور بررسی میزان یادگیری فضایی حیوانات، از آزمون ماز آبی موریس استفاده گردید.

آزمون ماز آبی موریس

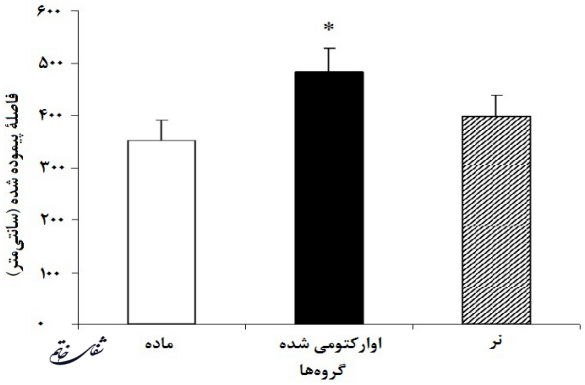
روش عملی آزمون یادگیری و حافظهٔ فضایی به وسیلهٔ دستگاه ماز آبی موریس (MWM)[4] بدین شرح است: در هر روز آزمایش، درحالی‌که موقعیت سکو و مختصات آن برای هر ۳ گروه مورد آزمایش ثابت است، هر موش روزانه چهار بار و به مدت ۵ روز مورد آزمایش قرار می‌گیرد. نقطهٔ شروع در هر بار آزمایش در داخل حوضچه می‌تواند از یکی از چهار جهت مختلف باشد. سپس تمام حرکات و مسیرهای پیموده شده توسط دوربین و نرم‌افزار کامپیوتری ثبت می‌شود.

این فیلم توسط برنامهٔ نرم‌افزاری ردیاب مورد پردازش قرار می‌گیرد. از هر فیلم پردازش شده، یک میانگین عددی برای شاخص‌های طول مسافت پیموده شده[5]، مدت‌زمان تأخیر در یافتن سکو[6] و سرعت شنا کردن[7] استخراج شده و نمایش داده می‌شود، که نشان‌دهندهٔ عملکرد آن موش برای کسب شاخص‌های مورد نظر در همان روز است. هر موش در هر بار آزمایش در بازهٔ زمانی ۶۰ ثانیه در داخل حوضچه به جستجوی سکو می‌پردازد و با یافتن سکو در این مدت زمان و یا کمتر از آن آزمایش پایان می‌یابد. اما در صورتی که موش نتواند در این مدت‌زمان سکو را پیدا کند توسط شخص آزمایش کننده به طرف سکو هدایت می‌شود. هر موش در پایان هر بار آزمایش به مدت ۲۰ ثانیه در روی سکو باقی می‌ماند تا وضعیت فضایی سکو که حدود ۱/۵ سانتی‌متر زیر آب قرار گرفته است و قابل رؤیت نیست را ارزیابی کند. اتاقی که دستگاه ماز آبی در آن قرارگرفته است، اتاقی چهار گوشه با شدت نور متوسط ۳۰ تا ۵۰ لوکس (اندازه‌گیری شده توسط لوکس‌متر) و محدودهٔ دمایی ۲۱ تا ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد می‌باشد که به وسیلهٔ یک گرماساز کنترل می‌شود.

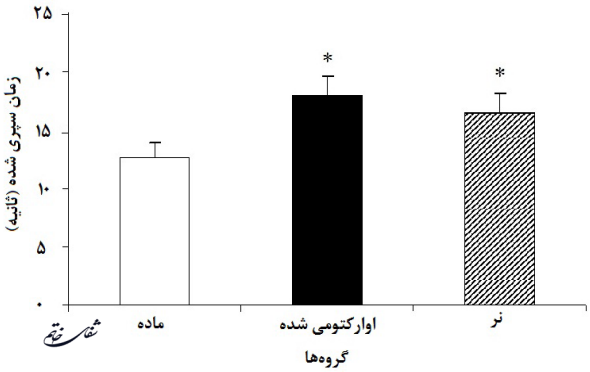
بر روی چهار طرف دیوار، علامت‌های متفاوت با شکل‌های مختلف و اندازه‌های متمایز جهت راهنمایی و استفادهٔ موش‌ها در یافتن سکو مورد استفاده قرار می‌گیرد و این علامت‌ها در طول ۵ روز آزمایش برای تمام گروه‌ها ثابت ماند. دستگاه کامپیوتر و شخص آزمایش کننده هم به‌عنوان علامت‌های ثابت در طول آزمایش به حساب آمدند. در این تحقیق عملکرد یادگیری فضایی موش‌ها از طریق ثبت و اندازه‌گیری سه شاخص طول مسافت، مدت‌زمان تأخیر در یافتن سکو و سرعت شنا کردن، مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سنجش و مقایسهٔ گروه‌های مختلف بر اساس آزمون آماری One Way ANOVA و آزمون تعقیبی توکی صورت گرفت. داده‌ها با SPSS ویرایش ۱۶ آنالیز گردید. در کلیهٔ موارد تفاوت معنی‌داری با $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مجموع ۵ روز آزمایش نشان می‌دهد مقادیر میانگین ± انحراف معیار در فاصلهٔ پیموده شده برای رسیدن به سکو در گروه اوراکتومی شده (۴۶/۷۹ ± ۴۸۱/۶ سانتی‌متر) نسبت به گروه ماده (۳۷/۲۹ ± ۳۵۱/۹۶ سانتی‌متر) بیشتر بوده است ($P<۰/۰۵$). اگرچه فاصلهٔ طی شده برای رسیدن به سکو در گروه نر (۴۲/۰۸ ± ۳۹۷/۳۸ سانتی‌متر) از گروه ماده بیشتر و از گروه اوارکتومی شده کمتر بود ولی اختلاف معنی‌داری نداشتند (نمودار ۱).



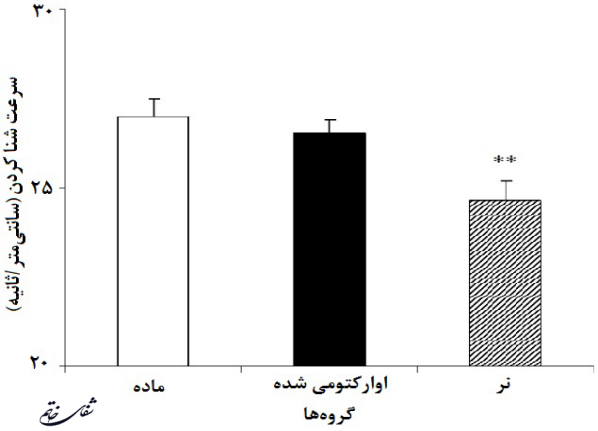
نمودار ۱- مقادیر میانگین ± انحراف معیار فاصلهٔ پیموده شده در پیدا نمودن سکو بین گروه‌های ماده، اوارکتومی شده و نر. مقایسهٔ گروه اوارکتومی شده با گروه ماده اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (*$P<۰/۰۵$).



نمودار ۲- مقادیر میانگین ± انحراف معیار زمان سپری شده در پیدا نمودن سکو بین گروه‌های ماده، اوارکتومی شده و نر. مقایسهٔ گروه اوارکتومی شده و گروه نر با گروه ماده اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (*$P<۰/۰۵$).

[4] Morris water maze
[5] Path length
[6] Latency
[7] Swimming speed

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]



نمودار ۳- مقادیر میانگین ± انحراف معیار سرعت شنا برای رسیدن سکو بین گروه‌های ماده، اوارکتومی شده و نر. مقایسهٔ گروه نر با گروه ماده اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (**$P<۰/۰۱$).

مقادیر میانگین ± انحراف معیار در زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان نیز در گروه اوارکتومی شده (۱/۲۹ ± ۱۷/۸۸ثانیه) از گروه ماده (۱/۲۷ ± ۱۲/۶۵ثانیه) بیشتر بود ($P<۰/۰۵$) ولی اختلاف معنی‌داری با گروه نر (۱/۷۲ ± ۱۶/۳۹ ثانیه) نداشت. زمان رسیدن به سکو در گروه نر بیشتر از گروه ماده بود ($P<۰/۰۵$)-(نمودار ۲).

در مقادیر میانگین ± انحراف معیار در سرعت سیر، هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های ماده (۰/۴۶ ± ۲۷/۰۱ سانتی‌متر بر ثانیه) و اوارکتومی شده (۰/۳۷ ± ۲۶/۵۳ سانتی‌متر بر ثانیه) مشاهده نشد ولی سرعت در گروه نر (۰/۵۵ ± ۲۴/۶۸ سانتی‌متر بر ثانیه) از گروه ماده کمتر بود ($P<۰/۰۱$)-(نمودار ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

تفاوت وابسته به جنس در رفتار حیوانات و انسان‌ها به طور قابل‌توجهی مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه سعی بر این بود که تفاوت یادگیری در دو جنس نر و ماده و در نتیجه تفاوت‌های اثرات استروژن و تستوسترون در حافظه و یادگیری مورد مقایسه قرار گیرد به همین منظور موش‌های صحرایی نر، ماده و اوارکتومی شده از نظر تفاوت حافظه و یادگیری مورد مقایسه قرار گرفتند. در جنس مؤنث با افزایش سن علاوه بر کاهش قابل‌توجه در توانایی باروری که به دنبال کاهش هورمون‌های جنسی رخ می‌دهد، بسیاری از ارگان‌های دیگر نیز دچار تغییر می‌گردند (۳۰) نقش استروژن در سیستم عصبی مرکزی مخصوصاً بر یادگیری و حافظه به طور وسیعی مورد توجه قرار گرفته است (۳۲، ۳۱، ۴).

Montairo و همکارانش نشان دادند که کمبود استروژن در موش‌های اوارکتومی شده باعث اختلال حافظهٔ فضایی آن‌ها در آزمون ماز آبی موریس می‌شود (۳۳).

Ping و همکاران نیز نشان دادند که درمان با استروژن در موش‌هایی با سطح استروژن پایین (موش‌های اوارکتومی شده) و همچنین در موش‌هایی با سطح استروژن طبیعی (موش‌هایی با تخمدان‌های دست نخورده) سبب بهبود حافظهٔ فضایی می‌شود (۳۴). در یک مطالعهٔ دیگر نیز نشان داده شد که استروژن سبب حفظ عملکرد حافظه در موش‌های بالغ می‌شود (۳۵). بنابراین به نظر می‌رسد که هورمون‌های جنسی برای عملکرد طبیعی حافظه در موش‌های بالغ ضروری هستند. در جایی دیگر نشان داده شد که استروژن، حافظهٔ کاری را افزایش می‌دهد (۳۶).

همچنین Daneil و همکاران نشان دادند که هورمون‌های جنسی، تثبیت حافظه را تسریع می‌کند (۴). در مطالعاتی که به‌منظور بررسی اثر استروژن بر یادگیری و حافظه صورت گرفت، اثر دوگانه‌ای به استروژن نسبت داده شده است. در مطالعه‌ای که آزمون‌های یادگیری و ماز آبی موریس بر روی موش‌های صحرایی اوراکتومی شده انجام شد نشان داده شد که اوارکتومی منجر به تضعیف رفتارهای مرتبط با حافظه می‌شود و هورمون استرادیول[8] جایگزینی، این نقص را جبران می‌کنند. در آزمایش دیگری که با استفاده از آزمون ماز آبی موریس انجام شد موش‌های صحرایی اوارکتومی شده، یادگیری طبیعی داشتند اما در مورد حافظهٔ فضایی موش‌ها غیرطبیعی عمل می‌کردند (۳).

امروزه شواهد مستدل زیادی مبنی بر اینکه کاهش سطح استروژن در نیمه‌های عمر موجب اختلال عملکرد حافظه و یادگیری در زنان می‌گردد ارائه شده است که این اختلالات تا اندازه‌ای با تجویز استروژن جایگزین، قابل‌برگشت می‌باشد (۳۷). که این امر خود می‌تواند ارتباط میان کاهش هورمون‌های تخمدان و کاهش قدرت شناخت و یادگیری در میانه‌های عمر را آشکار سازد. نتایج مطالعهٔ حاضر نیز نشان داد که حذف هورمون‌های جنسی زنانه سبب اختلال در عملکرد حافظهٔ فضایی می‌گردد. اگرچه بر خلاف این، برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که استروژن اثر منفی بر حافظه و یادگیری دارد (۹).

شواهد دیگر نیز بیانگر این بوده است که دوزهای بالای استروژن سبب اختلال در حافظهٔ فضایی موش‌های صحرایی می‌گردد، درحالی‌که دوزهای پایین استروژن سبب تسهیل در حافظهٔ فضایی می‌شود (۳۹، ۳۸) این در حالی است که بعضی مطالعات دیگر نیز نشان دادند که استروژن اثری بر حافظه ندارد (۱۰، ۵) و نیز گروهی دیگر اظهار داشتندکه حتی اوارکتومی در طولانی‌مدت باعث بهبود در حافظهٔ فضایی نیز می‌گردد (۴۰). بررسی‌های Herlitz و همکارانش از مقایسهٔ دو گروه از زنان قبل از یائسگی[9] و پس از یائسگی[10] نشان داد که اختلاف معنی‌داری در عملکرد شناختی آن‌ها وجود ندارد (۴۱).

[8] Estradiol
[9] Premenopausal
[10] Postmenopausal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]

نتایج مطالعات در مورد اثرات آندروژن بر روی حافظهٔ فضایی نیز بسیار متناقض و پیچیده است. عملکرد بسیاری از استروئیدها مانند تستوسترون در نواحی از سیستم عصبی مرکزی که در حافظهٔ فضایی نقش دارد، مورد توجه قرار گرفته است (۴۲). بعضی از شواهد نشان دادند که تستوسترون و قدرت حافظه دارای ارتباط معنی‌داری می‌باشند (۴۴، ۴۳). با افزایش سن مردها ممکن است تغییرات هورمونی شامل کاهش تستوسترون را تجربه کنند که ممکن است منجر به فقدان عملکرد شناختی مانند از دست دادن حافظه و قدرت فضایی -دیداری گردد (۲۵).

بعضی از محققین نیز اعتقاد دارند که تستوسترون اثر خود را روی عملکرد شناختی بعد از تبدیل شدن به استرادیول درCNS [11] اعمال می‌کند (۲). همزمان تحقیقات بسیاری نیز نشان داده است که هیچ ارتباطی بین قدرت فضایی -دیداری با تستوسترون اگزژون یا آندوژن در پستانداران نر جوان وجود ندارد (۲۶). بر خلاف مطالعات قبلی چندین گزارش اظهار داشتندکه درمان مزمن با ترکیبات آندروژن به یادگیری فضایی و حفظ اطلاعات فضایی در حیوانات میانسال و بالغ (۲۸) و انسان‌ها آسیب می‌رساند (۲۷). حتی مشاهده شده است که تزریق داخل هیپوکامپی تستوسترون به حافظهٔ فضایی در موش‌های صحرایی نر آسیب می‌رساند (۱۷). نتایج مطالعهٔ حاضر نیز بیانگر آن است که موش‌های صحرایی نر حداقل در شاخص زمان در مقایسه با موش‌های صحرایی ماده تفاوت داشتند و زمان رسیدن به سکو در گروه نر از ماده بیشتر بود.

با توجه به اینکه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه ماده و اوارکتومی شده در هر دو شاخص زمان و فاصله مشاهده شده است شاید بتوان ادعا کرد که هورمون‌های جنسی مترشحه از تخمدان و نه تستوسترون عامل تفاوت وابسته به جنس در عملکرد حافظه می‌باشند. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که استروژن داخلی نقش مهمی در تفاوت حافظه و یادگیری وابسته به جنس دارد. استروژن اثرات گسترده‌ای بر پلاستیسیتی سیناپسی در هیپوکامپ دارد. استروژن تحریک‌پذیری نورون‌های هیپوکامپی را افزایش می‌دهد (۴۵) و موجب ارتقاء تقویت درازمدت (۴۶) و نیز تغییرات چشمگیر مورفولوژیک می‌گردد (۱۲). همچنین اوارکتومی موش‌ها منجر به کاهش ۳۰٪ تراکم خارهای نورون‌های هرمی ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ می‌شود که البته این کاهش با تزریق استرادیول قابل برگشت است (۴۷).

شواهد بیوشیمیایی نشان می‌دهند که استرادیول بر عملکرد کولینرژیک مغز نیز اثر می‌گذارد (۳). تیمار موش‌های صحرایی اوارکتومی شده با استرادیول، فعالیت کولین استیل ترانسفراز را در نواحی متعددی از مغز افزایش داده (۳۷) و علاوه بر این استروئیدهای جنسی، آزاد شدن استیل کولین از نورون‌ها را افزایش می‌دهد و گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین به وسیلهٔ استرادیول افزایش می‌یابد (۴۸). یافته‌های قابل‌توجه ارائه شده مبنی بر تأثیر سیستم کولینرژیک بر رفتارهای شناختی و ادراک، با تأکید بر نقش میانجیگری استروژن می‌باشد (۴۹).

البته لازم به ذکر است که در مطالعهٔ حاضر موش‌های صحرایی نر سرعت کمتری در رسیدن به سکو داشتند و لذا شاید تفاوت بین ۲ گروه نر و ماده به دلیل تفاوت فعالیت حرکتی باشد که نیاز به بررسی بیشتر دارد. به‌نظر می‌رسد موش‌های صحرایی ماده عملکرد بهتری در یادگیری فضایی دارند البته تفاوت در سرعت بین گروه‌های نر و ماده ممکن است به دلیل تفاوت فعالیت حرکتی باشد که نیاز به بررسی بیشتر دارد. همچنین عدم حضور هورمون‌های جنسی سبب اختلال حافظهٔ فضایی در موش‌های اوارکتومی شده می‌گردد.

منابع

1. Okano H, Hirano T, Balaban E. Learning and memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(23): 12403-4.

2. Schantz SL, Widholm JJ. Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals. Environ Health Perspect. 2001; 109(12): 1197-206.

3. Simpkins JW, Green PS, Gridley KE, Singh M, de Fiebre NC, Rajakumar G. Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. Am J Med. 1997; 103(3): 19S-25S.

4. Daniel JM, Fader AJ, Spencer AL, Dohanich GP. Estrogen enhances performance of female rats during acquisition of a radial arm maze. Horm Behav. 1997; 32(3): 217-25.

5. Fader AJ, Johnson PE, Dohanich GP. Estrogen improves working but not reference memory and prevents amnestic effects of scopolamine on a radial-arm maze. Pharmacol Biochem Behav. 1999; 62(4): 711-7.

6. Henderson VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. Clin obstet gynecol. 2008; 51(3): 618-26.

7. Henderson VW. Aging, estrogens, and episodic memory in women. Cognit Behav Neurol. 2009; 22(4): 205-14.

[11] Central nervous system

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]

8. O'Neal MF, Means LW, Poole MC, Hamm RJ. Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task. Psychoneuroendocrinology. 1996; 21(1): 51-65.

9. Chesler EJ, Juraska JM. Acute administration of estrogen and progesterone impairs the acquisition of the spatial Morris water maze in ovariectomized rats. Horm Behav. 2000; 38(4): 234-42.

10. Healy SD, Braham SR, Braithwaite VA. Spatial working memory in rats: no differences between the sexes. Proc Biol Sci. 1999; 266(1435): 2303-8.

11. Cordoba Montoya D, Carrer H. Estrogen facilitates induction of long term potentiation in the hippocampus of awake rats. Brain Res. 1997; 778(2): 430-8.

12. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. J Neurosci. 1994; 14(12): 7680-7.

13. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, Morrison JH. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. J Neurosci. 1996; 16(21): 6830-8.

14. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. Recent Prog Horm Res. 2002; 57: 357-84.

15. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. Cereb Cortex. 2001; 11(6): 490-7.

16. Hojo Y, Hattori TA, Enami T, Furukawa A, Suzuki K, Ishii HT, et al. Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017alpha and P450 aromatase localized in neurons. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(3): 865-70.

17. Naghdi N, Nafisy N, Majlessi N. The effects of intrahippocampal testosterone and flutamide on spatial localization in the Morris water maze. Brain Res. 2001; 897(1): 44-51.

18. Kimoto T, Tsurugizawa T, Ohta Y, Makino Jy, Tamura H-o, Hojo Y, et al. Neurosteroid synthesis by cytochrome p450-containing systems localized in the rat brain hippocampal neurons: N-methyl-D-aspartate and calcium-dependent synthesis. Endocrinology. 2001; 142(8): 3578-89.

19. Williams CL, Barnett AM, Meck WH. Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. Behav Neurosci. 1990; 104(1): 84-97.

20. Wilson JD. The role of androgens in male gender role behavior. Endocr Rev. 1999; 20(5): 726-37.

21. Frye CA, Edinger KL, Seliga AM, Wawrzycki JM. 5alpha-reduced androgens may have actions in the hippocampus to enhance cognitive performance of male rats. Psychoneuroendocrinology. 2004; 29(8): 1019-27.

22. Nakamura N, Fujita H, Kawata M. Effects of gonadectomy on immunoreactivity for choline acetyltransferase in the cortex, hippocampus, and basal forebrain of adult male rats. Neuroscience. 2002; 109(3): 473-85.

23. Williams CL, Meck WH. The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. Psychoneuroendocrinology. 1991; 16(1): 155-76.

24. Isgor C, Sengelaub DR. Prenatal gonadal steroids affect adult spatial behavior, CA1 and CA3 pyramidal cell morphology in rats. Horm Behav. 1998; 34(2): 183-98.

25. Tan R. Memory loss as a reported symptom of andropause. Arch Androl. 2001; 47(3): 185-9.

26. Galea LA, Kavaliers M, Ossenkopp K-P, Hampson E. Gonadal hormone levels and spatial learning performance in the Morris water maze in male and female meadow voles, Microtus pennsylvanicus. Horm Behav. 1995; 29(1): 106-25.

27. Gouchie C, Kimura D. The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. Psychoneuroendocrinology. 1991; 16(4): 323-34.

28. Goudsmit E, Van de Poll N, Swaab D. Testosterone fails to reverse spatial memory decline in aged rats and impairs retention in young and middle-aged animals. Behav Neural Biol. 1990; 53(1): 6-20.

29. Van Hest A, Van Kempen M, Van Haaren F, Van de Poll NE. Memory in male and female Wistar rats: Effects of gonadectomy, and stimulus presentations during the delay interval. Behav Brain Res. 1988; 29(1): 103-10.

30. Nelson HD. Menopause. Lancet. 2008; 371(9614): 760-70.

31. Woolley CS. Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. Horm Behav. 1998; 34(2): 140-8.

32. Harman D. Free radical theory of aging: an update. Ann NY Acad Sci. 2006; 1067(1): 10-21.

33. Monteiro SC, Stefanello FM, Vianna LP, Matté C, Barp J, Belló-Klein A, et al. Ovariectomy enhances acetylcholinesterase activity but does not alter ganglioside content in cerebral cortex of female adult rats. Metab Brain Dis. 2005; 20(1): 35-44.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]

34. Ping SE, Trieu J, Wlodek ME, Barrett GL. Effects of estrogen on basal forebrain cholinergic neurons and spatial learning. J neurosci Res. 2008; 86(7): 1588-98.

35. El-Bakri NK, Islam A, Zhu S, Elhassan A, Mohammed A, Winblad B, et al. Effects of estrogen and progesterone treatment on rat hippocampal NMDA receptors: relationship to Morris water maze performance. J Cell Mol Med. 2004; 8(4): 537-44.

36. Pompili A, Tomaz C, Arnone B, Tavares MC, Gasbarri A. Working and reference memory across the estrous cycle of rat: a long-term study in gonadally intact females. Behav Brain Res. 2010; 213(1): 10-8.

37. Hogervorst E, Boshuisen M, Riedel W, Willeken C, Jolles J. The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in elderly women. Psychoneuroendocrinology. 1999; 24(1): 43-68.

38. Holmes MM, Wide JK, Galea LA. Low levels of estradiol facilitate, whereas high levels of estradiol impair, working memory performance on the radial arm maze. Behav Neurosci. 2002; 116(5): 928-34.

39. Luine VN, Richards ST, Wu VY, Beck KD. Estradiol enhances learning and memory in a spatial memory task and effects levels of monoaminergic neurotransmitters. Horm Behav. 1998; 34(2): 149-62.

40. Bimonte-Nelson HA, Singleton RS, Hunter CL, Price KL, Moore AB, Granholm A-CE. Ovarian hormones and cognition in the aged female rat: I. Long-term, but not short-term, ovariectomy enhances spatial performance. Behav Neurosci. 2003; 117(6): 1395-406.

41. Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. Menopause. 2007; 14(3): 425-31.

42. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous Sex Hormones and Cognitive Function in Older Men 1. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(10): 3681-5.

43. Alexander GM, Packard MG, Hines M. Testosterone has rewarding affective properties in male rats: implications for the biological basis of sexual motivation. Behav Neurosci. 1994; 108(2): 424-8.

44. Flood JF, Roberts E. Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice. Brain Res. 1988; 448(1): 178-81.

45. Wong M, Moss RL. Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. J Neuroscience. 1992; 12(8): 3217-25.

46. Good M, Day M, Muir JL. Cyclical changes in endogenous levels of oestrogen modulate the induction of LTD and LTP in the hippocampal CA1 region. Eur J Neuroscience. 1999; 11(12):4476-80.

47. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. J Neuroscience. 1990; 10(4): 1286-91.

48. Mitsushima D, Takase K, Takahashi T, Kimura F. Activational and Organisational Effects of Gonadal Steroids on Sex-Specific Acetylcholine Release in the Dorsal Hippocampus. J Neuroendocrinology. 2009; 21(4): 400-5.

49. Tinkler GP, Voytko ML. Estrogen modulates cognitive and cholinergic processes in surgically menopausal monkeys. Prog Neuro-psychopharmacolBiol Psychiatry. 2005; 29(3): 423-31.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-03]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.1.37]