



اثرات هورمون تستوسترون بر روی عملکردهای شناختی و رفتارهای شبه اضطرابی در مدل حیوانی همدردی

علی طالبی^۱، فاطمه رحیمی شورمستی^۲، صبا نیکنام‌فر^۳، مهدی خدامرادی^۴، سیده‌معصومه سیدحسینی^۵، راحله رفایی^۶، حسین شعبانی^۵، ناصر مقربیان^۱، حامد قزوینی^{۳*}

۱- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۲- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۳- دپارتمان علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۴- مرکز تحقیقات پیشگیری از سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۵- گروه طب کار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۶- مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۴، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۰۳

چکیده

مقدمه: همدلی یکی از عملکردهای شناختی ویژه‌ای است که نقش مهمی در تکامل رفتارهای اجتماعی و تشکیل حافظه اجتماعی بازی می‌کند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که هورمون‌های جنسی نظیر تستوسترون در برابر اختلالات شناختی و رفتاری اثرات محافظت نوروئی دارند و می‌توانند در بروز رفتارهای اجتماعی و شناختی اهمیت به‌سزایی داشته باشند. لذا در این مطالعه نقش هورمون تستوسترون در رفتارهای اجتماعی و نیز حافظه تشخیص شی جدید و رفتارهای شبه اضطرابی در مدل همدردی در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی تعداد ۳۲ رأس موش صحرایی نر گنادکتومی شده در ۴ گروه شامل گروه‌های کنترل، درد، مشاهده‌گر دریافت‌کننده حلال، مشاهده‌گر دریافت‌کننده تستوسترون تقسیم شدند. درد احساسی از یک هم‌خانواده درگیر در درد (دریافت‌کننده پنج مرتبه تزریق فرمالین) به یک موش هم‌خانواده مشاهده‌کننده درد کشیدن منتقل می‌شد. گروه‌های مشاهده‌کننده قبل از مشاهده درد کشیدن موش هم‌خانواده حلال یا تستوسترون دریافت می‌کردند. پس از آن آزمون‌های حافظه اجتماعی، حافظه تشخیص شی جدید و رفتارهای شبه اضطرابی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: یافته‌های این مطالعه نشان داد که در گروه درد، حافظه اجتماعی و همچنین حافظه تشخیص شی جدید نسبت به گروه کنترل مختل شده و رفتارهای شبه اضطرابی افزایش یافت. از طرف دیگر تزریق تستوسترون توانست اختلال حافظه اجتماعی و حافظه تشخیص شی جدید و همچنین رفتارهای شبه اضطرابی را تا حدودی بهبود بخشد.

نتیجه‌گیری: بنابر نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که همدردی سبب ایجاد رفتار شبه اضطرابی، اختلال حافظه اجتماعی و حافظه تشخیص شی جدید می‌شود و هورمون تستوسترون می‌تواند تا حدودی نقش حفاظتی در برابر آسیب‌های شناختی و رفتاری ناشی از همدلی در موش صحرایی شود.

واژه‌های کلیدی: همدردی، تستوسترون، حافظه اجتماعی، حافظه تشخیص شی جدید، اضطراب.

*نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، کدپستی: ۳۶۱۴۷-۷۳۹۴۷، تلفن: ۰۱۱۳۳۵۴۳۰۸۱، نمابر: ۰۱۱۳۳۵۴۳۲۴۹، Email: gghazvini1@gmail.com

ارجاع: طالبی علی، رحیمی شورمستی فاطمه، نیکنام‌فر صبا، خدامرادی مهدی، سیدحسینی سیده‌معصومه، رفایی راحله، شعبانی حسین، مقربیان ناصر، قزوینی حامد. اثرات هورمون تستوسترون بر روی عملکردهای شناختی و رفتارهای شبه اضطرابی در مدل حیوانی همدردی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۸:۱۴۰۲(۴):۲۰-۱۲.



مقدمه

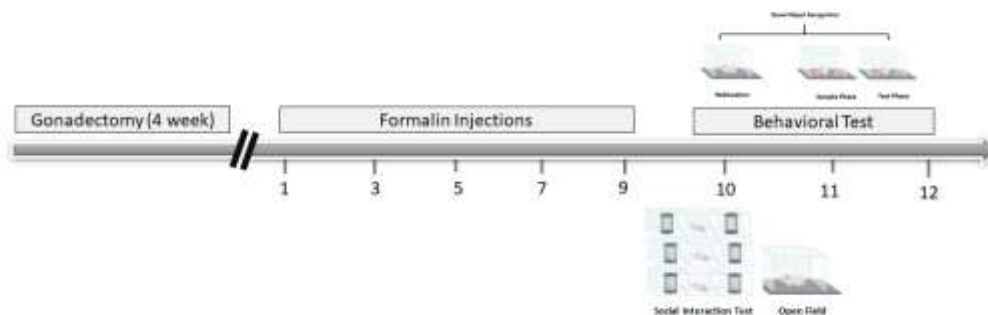
همدلی یکی از عملکردهای مهم شناختی است که توان بنیادین افراد در تنظیم روابط، حمایت از فعالیت‌های مشترک و انسجام گروهی را افزایش می‌دهد. این توانمندی در زندگی اجتماعی نقش اساسی ایفا می‌کند و یک نیروی برانگیزنده اجتماعی است که به دنبال آن انسجام اجتماعی ایجاد می‌شود (۱). در حقیقت همدلی به توانایی شخص برای شناخت و پاسخ به حالات ذهنی دیگران گفته می‌شود که از بدو تولد در انسان وجود داشته و به‌طور فزاینده‌ای در دوران زندگی از کودکی تا جوانی متحول می‌گردد (۲). همدلی به افراد امکان شراکت در احساسات می‌دهد که برای ایجاد روابط بین فردی و اجتماعی پایدار کاملاً ضروری است (۳ و ۴).

مطالعات گسترده نشان می‌دهند که عملکردهای عالی مغز نظیر همدلی و احساس عاطفی مشترک در بین مردان و زنان تا حدود زیادی متفاوت است. یافته‌های علمی نشان می‌دهند که هورمون‌های جنسی می‌توانند مسئول بخشی از این تفاوت‌های جنسیتی باشند. هورمون‌های جنسی علاوه بر نقش اصلی و پایه خود در تکامل و تولید مثل، در بروز رفتارهای عالی مغز نقش به‌سزایی بازی می‌کنند (۵-۷). یکی از مهمترین هورمون‌های جنسی که نقش مهمی در عملکردهای شناختی و تکامل مغز بازی می‌کند هورمون مردانه تستوسترون است. مطالعات نشان داده‌اند که آندروژن‌هایی نظیر تستوسترون علاوه بر رفتارهای تولید مثلی مانند بلوغ جنسی، در بسیاری از عملکردهای مغز شامل شناخت، جنبه‌های یادگیری و فرآیند حافظه نیز نقش مهمی ایفاء می‌کنند. مطالعات پایه در حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که این هورمون در عملکردهایی نظیر حافظه، یادگیری، تصمیم‌گیری، توجه و تنظیم هیجانات و تعاملات اجتماعی نقش کلیدی را بازی می‌کند. با توجه

به اهمیت همدلی در القای روابط اجتماعی به‌عنوان یکی از فرآیندهای مهم شناختی و همچنین نقش هورمون‌های جنسی در بروز عملکردهای شناختی نظیر روابط اجتماعی و تعاملات اجتماعی، در این مطالعه نقش هورمون تستوسترون در همدلی به‌دنبال گنادکتومی در موش‌های نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۳۲ راس موش‌های صحرایی نر سفید بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات به تعداد ۴ راس در قفس‌های مخصوص نگهداری می‌شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. دمای حیوان‌خانه به‌طور ثابت در محدوده 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد و دوره‌های روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته حفظ شد (کد اخلاق: IR.SHMU.REC.1400.097). برای شروع آزمایش موش‌های صحرایی نر را به گروه‌های کنترل، درد، مشاهده‌گر دریافت‌کننده حلال (روغن کرچک) و گروه مشاهده‌گر دریافت‌کننده تستوسترون (تزریق داخل صفاقی به میزان ۱ mg/kg) تقسیم شدند. گروه‌های آزمایش پیش از شروع آزمایش گنادکتومی شدند. رت‌های هر خانواده به مدت ۱۰ روز به‌صورت دو به دو با یکدیگر آزمون می‌شدند، به این صورت که درد به‌وسیله فرمالین در یکی از موش‌ها القاء می‌شد و درد کشیدن این موش به‌وسیله موش هم خانواده (جنس نر) به مدت ۶۰ دقیقه مشاهده می‌شد. روش القاء درد با تزریق ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۱۰٪ (حل شده در نرمال سالین) به‌صورت زیر جلدی به کف پای راست یا چپ موش انجام می‌شد و سپس حیوان در باکس برگردانده و نهایتاً آزمون‌های شناختی و رفتارهای شبه اضطرابی انجام شد (شکل ۱).



شکل ۱- زمان‌بندی مطالعه

اسپرمتیک با نخ بخیه به‌عنوان لیگاتور، بسته و قطع می‌شدند. سپس محل جراحی تمیز شده و پوست برش داده شده بخیه زده شد و چهار هفته جهت ریکاوری به حیوان استراحت داده شد (۷).

آزمون تعامل اجتماعی (Social interaction test) در یک جعبه با ابعاد $59 \times 39/5 \times 21/5$ سانتی‌متر انجام شد که به سه اتاق با اندازه مساوی

برای حذف اثرات هورمون جنسی گنادکتومی یا برداشتن بیضه‌ها در موش‌های نر صورت گرفت. در ابتدا پس از بیهوش کردن حیوان از طریق تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (۱۰۰ mg/kg) و زایلازین (mg/kg) (۱۰)، موش‌های کیسه بیضه تراشیده شده و پوست ناحیه اسکروتوم برش داده می‌شد. بعد از آن پس از اینکه بیضه‌ها نمایان گردید، از انتهای طناب

زمان بیشتری به بررسی شیء جدید نسبت به شیء تکراری بپردازند که این حالت نشان دهنده حافظه شکل گرفته مرتبط با شیء تکراری می باشد، بدین معنی که نسبت به شیء تکراری، حیوان تمایل دارد که شیء جدید را بررسی کند (۹-۱۵).

برای ارزیابی نقص حرکتی احتمالی و اضطراب حیوان از آزمون جعبه باز (Open Field) استفاده شد. که شامل یک جعبه به ابعاد $40 \times 40 \times 40$ سانتی متر است که به ۱۶ خانه مساوی شامل بخش مرکزی و محیطی تقسیم می شود. در ابتدای آزمایش، موش ها به آرامی در محیط باز قرار گرفتند و حرکت موش در این فضا توسط یک دوربین به مدت ۵ دقیقه ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفت. بین هر آزمایش، محفظه دستگاه با اتانول ۷۰٪ تمیز می شد. شاخص های فعالیت حرکتی، شاخص های رفتاری نظیر حرکات عمودی (Rearing) و گرومینگ (Grooming) و همچنین مدت زمان ورود به محیط و مرکز به عنوان شاخص های اضطرابی در نظر گرفته می شوند. جهت اجتناب از تأثیر ریتم سیرکادین بر روی فعالیت های حرکتی حیوان، تمام تست ها در ساعت مشخصی از روز انجام شد (۱۶-۱۹).

جهت محاسبات آماری از نرم افزار SPSS استفاده شد. در ابتدا طبیعی بودن داده ها از طریق آزمون توزیع نرمال Kolmogorov-Smirnov Test بررسی و با توجه به طبیعی بودن داده ها جهت مقایسه متغیرهای کمی بین گروه ها از تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد. در روش هایی نظیر اندازه گیری دما و سایر موارد از روش Repeated measures استفاده شد. در موارد معنی دار بودن آزمون ANOVA از آزمون های Post-hoc بونفرونی استفاده شد. سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

تأثیر هورمون تستوسترون بر رفتار و حافظه اجتماعی در موش های هم خانواده مشاهده گردید در مرحله اول آزمون، نتایج آزمون t-test در شکل ۲a نشان می دهد که در گروه درد هیچ تفاوت معناداری بین میزان ارتباط موش های غریبه یک و محفظه خالی وجود ندارد. این نتایج نشان دهنده تمایل طبیعی کمتر این حیوانات به برقراری روابط اجتماعی است. در مقابل، در گروه کنترل که نرمال سالیین دریافت کرده اند، این تفاوت معنادار در ارتباط بین موش غریبه یک و محفظه خالی مشاهده شد ($P < 0.001$). از طرف دیگر یافته های این تحقیق نشان داد که موش های مشاهده گری که تستوسترون دریافت کرده بودند میزان ارتباط بیشتری با موش غریبه شماره یک نسبت به محفظه خالی دارند ($P < 0.05$) (شکل ۲).

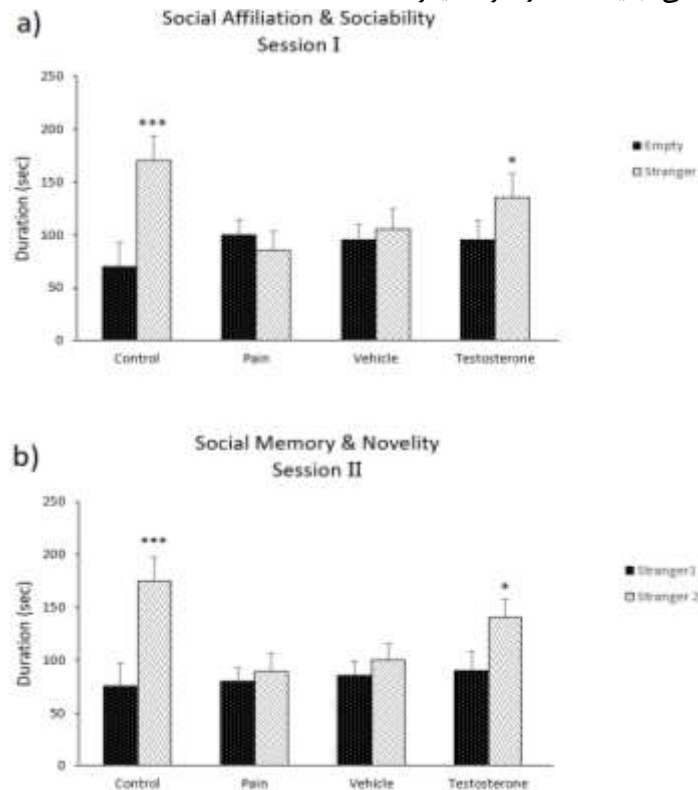
در مرحله دوم آزمون، موش آزمودنی حق انتخاب برقراری ارتباط با موشی که قبلاً با آن تعامل داشته و آشنا شده است (غریبه شماره یک) و موشی که به تازگی وارد محفظه خالی شده است (غریبه شماره دو) را دارد. براین اساس، تمایل حیوان به برقراری ارتباط با موش جدیدتر، نشان دهنده حافظه اجتماعی سالم و تمایل به برقراری ارتباط جدید است. نتایج آزمون در شکل ۲b نشان

($18/5 \times 39 \times 39/5$ سانتی متر) تقسیم می شود که می تواند توسط یک درب کشویی بسته شود. هر دو اتاق کناری حاوی یک سیلندر است. سیلندر با درب چوبی بسته شده است. در پایان کار ۲۰ دقیقه ای، همه موش ها به قفس خانه خود بازگردانده شد. دستگاه با آب و الکل ۷۰٪ تمیز و خشک شد. حرکات موش ها با استفاده از دوربینی در بالای دستگاه ضبط و در نهایت با استفاده از نرم افزار Dori مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

روش آزمایشی شامل سه مرحله متوالی است: مرحله عادت (۵ دقیقه): موش صحرائی در اتاق میانی قرار می گیرد، درهای کشویی باز می شوند و به موش اجازه داده می شود تا هر سه اتاق را کاوش کند. دو اتاق کناری حاوی یک سیلندر خالی است. سیلندر خالی یک شیء جدید بی جان جدید و بدون ارزش اجتماعی را ارائه می دهد. فعالیت عمومی، اولویت احتمالی برای قسمت خاصی از دستگاه (وسط یا یکی از اتاق های کناری) و اکتشاف سیلندر اندازه گیری می شود. مرحله جامعه پذیری (۱۰ دقیقه): پس از دوره عادت، درهای کشویی بسته شده و موش آزمایشگاهی در محفظه میانی محصور می شود. موش (غریبه) ناآشنایی را در یکی از سیلندرها قرار داده و در یکی از اتاق های کناری قرار می گیرد. سیلندر در محفظه دیگر خالی است. پس از قرار دادن موش غریبه، درها باز می شوند و موش آزمایشگاهی به هر سه اتاق دسترسی دارد. افزایش زمان سپری شده در محفظه و در محیط اطراف سیلندر با موش غریبه نشانگر ترجیح محرک اجتماعی در مقایسه با قفس خالی است. مرحله تبعیض اجتماعی (۵ دقیقه): مجدداً، موش آزمایشگاهی به اتاق میانی محدود می شود. موش ناشناخته دیگری (غریبه جدید) در سیلندری قرار دارد که در خلال آزمایش اجتماعی بودن خالی بود. موش غریبه اول در موقعیت خود در سیلندر و محفظه خود قرار دارد. درهای کشویی باز شده و موش آزمایشگاهی به محفظه های جانبی دسترسی پیدا می کند. انتظار می رود موش آزمایشگاهی زمان بیشتری را با غریبه جدید بگذراند تا غریبه قدیمی. افزایش زمان صرف شده با غریبه جدید اندازه گیری توانایی تمایز موش آزمایشگاهی و شاخصی برای حافظه کوتاه مدت است (۸ و ۹). آزمایش تشخیص شیء جدید (Novel object recognition) در یک جعبه پلکسی گلاس با ابعاد $40 \times 40 \times 38$ سانتی متر انجام شد و اعمال حیوانات توسط یک دوربین فیلم برداری که قبلاً در بالای جعبه تعبیه شده است، ثبت شد. آزمایش شامل سه مرحله عادت، یادگیری یا اکتساب و مرحله تست بود. در ابتدا در روز اول مرحله عادت صورت پذیرفت که در آن حیوان به مدت ۱۵ دقیقه در جعبه قرار داده می شد بدون آنکه شیء در آن قرار داده شود تا حیوان به محیط عادت نماید. در مرحله اکتساب، هر حیوان به صورت جداگانه به مدت ۳ دقیقه در جعبه گذاشته شد که در آن دو کپی از یک شیء در دو گوشه قرار داده شده است. در این حالت حیوان در مدت مذکور به صورت آزادانه اشیا را مورد بررسی قرار می دهد. بعد از یک تأخیر ۲۴ ساعتی (جهت بررسی حافظه بلند مدت)، مرحله تست صورت می پذیرفت و مجدداً حیوان در جعبه قرار داده شد با این تفاوت که یکی از اشیا توسط یک شیء جدید جایگزین شد. انتظار می رود که حیوانات بنا بر خصوصیات ذاتی خود مدت

یافته‌های این آزمون نشان می‌دهند که تزریق هورمون تستوسترون باعث افزایش میزان ارتباط موش‌های مشاهده‌گر با موش جدیدتر (غریبه دو) نسبت به موش آشنا (غریبه یک) می‌شود ($P < 0.05$) (شکل ۲).
تأثیر هورمون تستوسترون بر حافظه تشخیص شی جدید در موش‌های هم‌خانواده مشاهده‌گردید.

می‌دهد که موش‌های گروه درد، تمایلی به تعامل بیشتر با موش جدید ندارند و تفاوت بین ارتباط با موش غریبه یک و غریبه دو مشاهده نمی‌شود. در مقابل، تجزیه و تحلیل نتایج این مرحله حاکی از وجود تفاوت معنادار بین میزان ارتباط در گروه‌های کنترل با موش جدیدتر (غریبه دو) نسبت به موش آشنا (غریبه یک) است که نشان‌دهنده حافظه اجتماعی دست نخورده و تمایلات بیشتر به برقراری روابط اجتماعی جدید است. از طرف دیگر



شکل ۲- اثر تجویز تستوسترون بر روی حافظه اجتماعی. (a) بررسی اجتماع‌پذیری در گروه‌های مطالعه (b) حافظه اجتماعی در گروه‌های مورد مطالعه (***) $P < 0.001$ و * $P < 0.05$ در مقایسه با اتاقک خالی)

می‌دهند که تجویز حلال و هورمون تستوسترون در گروه‌های مشاهده‌گر درد اثر معناداری روی فعالیت حرکتی نداشتند. یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مدت زمان حضور در مرکز در آزمون زمینه باز در گروه درد در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.001$). از طرف دیگر مدت زمان حضور در مرکز در آزمون زمینه باز در موش‌های مشاهده‌گر درد هم عضو خانواده که تستوسترون دریافت کرده بودند نسبت به گروه حلال افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$) (شکل ۴b).

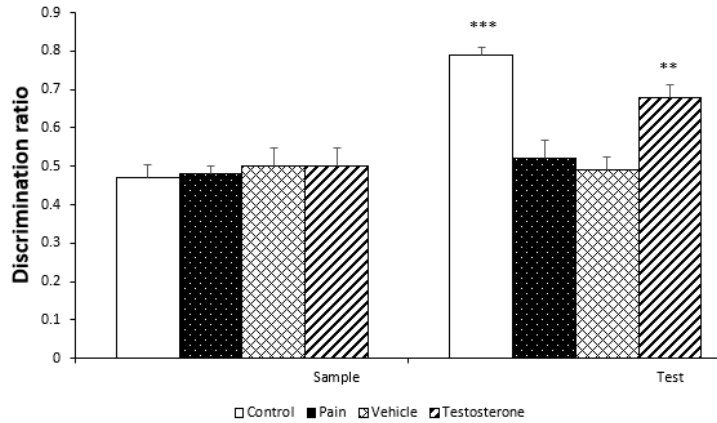
به علاوه مدت زمان حضور در محیط در آزمون زمینه باز در گروه درد نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.001$) و این در حالی است که نتایج آماری نشان داد که تجویز تستوسترون به‌طور معنی‌داری باعث کاهش حضور در محیط در آزمون زمینه باز در موش‌های مشاهده‌کننده درد می‌شود ($P < 0.05$) (شکل ۴c). همچنین

تجزیه و تحلیل آماری نشان می‌دهد که موش‌های گروه مشاهده‌گر درد در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلال حافظه تشخیص شی جدید به‌واسطه ترجیح مشابه بین شی آشنا و شی جدید بودند ($P < 0.001$). از طرف دیگر نتایج نشان داد که تجویز تستوسترون باعث بهبود اختلال حافظه تشخیص شی جدید در مقایسه با گروهی که حلال دریافت کرده بودند به‌واسطه شاخص افزایش ترجیح معنی‌دار نسبت به شی جدید شد ($P < 0.05$) (شکل ۳).

تأثیر هورمون تستوسترون بر حرکت و رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های هم‌خانواده مشاهده‌گردید.

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه در شکل ۴a نشان می‌دهد که میزان فعالیت حرکتی و مسافت طی شده در گروه درد نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است ($P < 0.05$). از طرف دیگر یافته‌ها نشان

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که فعالیت حرکتی عمودی (کاوشگری) و نیز گرومینگ در گروه درد افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت. از طرف دیگر یافته‌های این آزمون نشان داد که گروهی که تستوسترون دریافت کرده بودند، میزان فعالیت حرکتی عمودی و نیز گرومینگ نسبت به گروهی که حلال دریافت کرده بود، کاهش معنی‌داری داشتند ($P < 0.05$) (شکل ۳، b, c, ۴).



شکل ۳- اثر تزریق تستوسترون بری روی حافظه تشخیص شی جدید (***) $P < 0.001$ و ** $P < 0.01$

بحث

اضطرابی را افزایش داد و به اختلال در یادگیری و حافظه فضایی، ۲۴ ساعت و ۷ روز بعد از آخرین مشاهده منجر شد (۲۰).

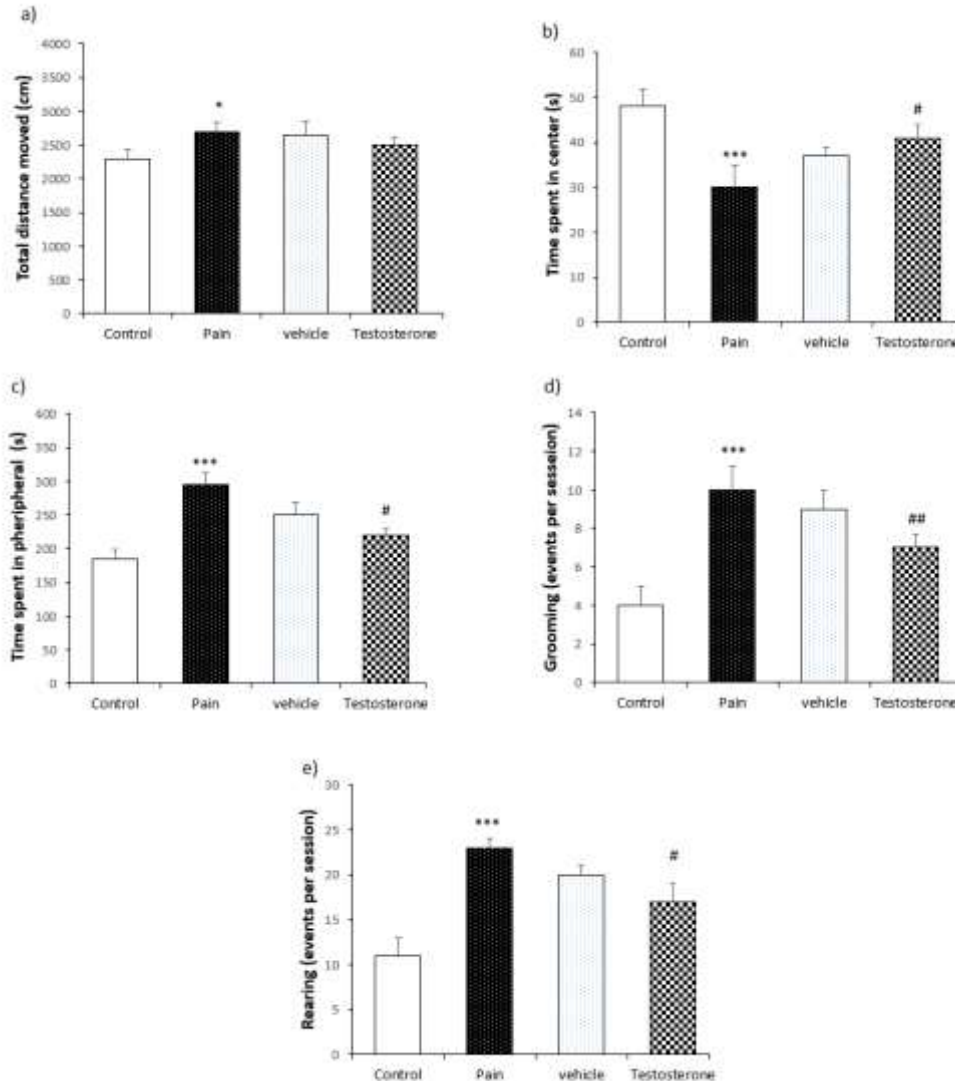
همچنین در مطالعه حاضر نشان داده شد که تزریق تستوسترون باعث بهبود تعاملات اجتماعی در موش‌های مشاهده‌گر درد شد. در همین زمینه مطالعات مختلف حاکی از نقش تستوسترون در بروز رفتارهای اجتماعی است (۲۱). در مطالعه حاضر نشان داد شد که تزریق هورمون تستوسترون منجر به کاهش اختلال حافظه تشخیص شی جدید را به دنبال مشاهده درد کشیدن هم خانواده می‌شود. در همین زمینه یافته‌های تحقیق ابراهیم‌زاده و همکاران نشان داد که تجویز تستوسترون (۲mg/kg) باعث بهبود حافظه تشخیص شی جدید و افزایش سطح BDNF در موش‌های گنادکتومی دیابتی شد (۲۲).

آزمون تشخیص شی جدید یک ارزیابی ساده حافظه است که در آن نیازی به هیچ انگیزه خارجی، پاداش یا تنبیه نمی‌باشد و تنها بر رفتار ذاتی جستجوگری جوندگان تکیه دارد. لذا نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر حاکی از نقش تستوسترون در بهبود حافظه اجتماعی و القای همدلی در موش‌های گنادکتومی شده است. تستوسترون هورمونی است که در بروز هیجان و عواطف نقش مهمی را دارد. گیرنده‌های تستوسترون در نواحی مختلفی که در هیجان‌ات و عواطف نقش دارند نظیر آمیگدال، هیپوکمپ و هیپوتالاموس توزیع گسترده‌ای دارند و باعث تغییرات مورفولوژیک و فعالیت مدارهای عصبی در این نواحی می‌شود (۲۳).

مطالعه حاضر به منظور بررسی تأثیر مشاهده درد کشیدن موش هم‌خانواده در موش‌های مشاهده‌گر بر رفتارهای اجتماعی و حافظه اجتماعی، حافظه تشخیص شی جدید و همچنین رفتار شبه اضطرابی طراحی شد. همچنین نقش هورمون جنسی تستوسترون بر همدردی در موش‌های مشاهده‌گر درد کشیدن در موش هم‌خانواده بررسی شد. به طور کلی یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که در موش‌های گروه درد که متحمل درد شدند رفتارهای اجتماعی و حافظه اجتماعی مختل شد. همچنین حافظه تشخیص شی جدید نیز در گروه درد نسبت به گروه کنترل تخریب شده و رفتارهای شبه اضطرابی نیز در این گروه نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. از سوی دیگر، تزریق تستوسترون در موش‌های مشاهده‌گر درد هم‌خانواده باعث بهبود عملکردهای شناختی و کاهش اضطراب در این موش‌ها شد.

در مطالعه حاضر تأثیر مشاهده درد کشیدن موش هم‌خانواده در موش‌های مشاهده‌گر باعث تخریب عملکردهای شناختی و بروز رفتارهای شبه اضطرابی گردید. در موافقت با مطالعه حاضر، محمدی و همکاران نشان دادند که مشاهده درد عضو هم‌خانواده باعث بروز اختلالات در رفتارهای شناختی می‌گردد. مطالعه فوق نشان داد مشاهده درد کشیدن موش هم‌خانواده منجر به کاهش آستانه درد در موش مشاهده‌کننده ۲۴ ساعت و ۷ روز بعد از پایان آزمایش شد. همچنین مشاهده درد کشیدن یک فرد هم خانواده، رفتار شبه

در مطالعه حاضر تأثیر مشاهده درد کشیدن موش هم‌خانواده در موش‌های مشاهده‌گر باعث تخریب عملکردهای شناختی و بروز رفتارهای شبه اضطرابی گردید. در موافقت با مطالعه حاضر، محمدی و همکاران نشان دادند که مشاهده درد عضو هم‌خانواده باعث بروز اختلالات در رفتارهای شناختی می‌گردد. مطالعه فوق نشان داد مشاهده درد کشیدن موش هم‌خانواده منجر به کاهش آستانه درد در موش مشاهده‌کننده ۲۴ ساعت و ۷ روز بعد از پایان آزمایش شد. همچنین مشاهده درد کشیدن یک فرد هم خانواده، رفتار شبه



شکل ۴- اثرات تزریق تستوسترون بروی رفتارهای شبه اضطرابی (* در مقایسه با گروه کنترل و # در مقایسه با گروه vehicle)

است اما در مقابل مطالعاتی نیز نشان می‌دهد که تستوسترون اثرات منفی بر روی حافظه و یادگیری دارد. برای مثال، امامیان و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داده‌اند که تزریق درون هیپوکمپی تستوسترون باعث تخریب یادگیری و حافظه و همچنین افزایش سلول‌های آستروسیتی در موش‌های ویستار شد (۲۷).

در میان شاخص‌های رفتاری، اضطراب بیشترین حساسیت را به تستوسترون دارد. مطالعه‌ای که اخیراً به چاپ رسیده است نشان داد که اثرات ضد اضطرابی تستوسترون وابسته به دوز است و احتمالاً توسط ۵-آلفا ردوکتاز میانجی‌گری می‌شود که تستوسترون را به دی‌هیدرو تستوسترون کاهش می‌دهد. در این مطالعه نشان داده شده است که تستوسترون چه درون‌زاد و چه برون‌زاد، اضطراب را در ماز Elevated plus کاهش می‌دهد (۲۸). در

در همین زمینه مطالعات بالینی ارتباط سطح بالای هورمون تستوسترون با افزایش واکنش‌های هیجانی در مواجهه با تصاویر با بار هیجانی را در مردان نشان داده‌اند (۲۴). از طرف دیگر، نقش تستوسترون در عملکردهای شناختی نظیر حافظه در مطالعات مختلفی نشان داده شده است. مطالعات مختلف نشان از نقش هیپوکمپ و فاکتورهای رشدی نظیر BDNF در فرآیندهای حافظه و یادگیری دارد و تستوسترون می‌تواند به‌واسطه اثر بر روی گیرنده‌های هیپوکمپ اثرات خود را اعمال کند (۲۵). برای مثال، فیض‌اله و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داده‌اند که تزریق درون مغزی تستوسترون باعث بهبود عملکردهای رفتاری و حافظه فضایی در مدل موشی مالتیپل اسکروزیس شده است (۲۶). اگرچه مطالعات مختلفی حاکی از بهبود عملکردهای شناختی نظیر حافظه و یادگیری به‌دنبال تجویز تستوسترون

7. Hajali V, Sheibani V, Ghazvini H, Ghadiri T, Valizadeh T, Saadati H, et al. Effect of castration on the susceptibility of male rats to the sleep deprivation-induced impairment of behavioral and synaptic plasticity. *Neurobiology of Learning and Memory* 2015;123:140-8. doi: 10.1016/j.nlm.2015.05.008
8. Ter Horst JP, van der Mark M, Kentrop J, Arp M, van der Veen R, de Kloet ER, et al. Deletion of the forebrain mineralocorticoid receptor impairs social discrimination and decision-making in male, but not in female mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014;8:26. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00026
9. Khodamoradi M, Tirgar F, Ghazvini H, Rafeaie R, Tamijani SMS, Karimi N, et al. Role of the cannabinoid CB1 receptor in methamphetamine-induced social and recognition memory impairment. *Neuroscience Letters* 2022;779:136634. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136634
10. Barker GR, Bird F, Alexander V, Warburton EC. Recognition memory for objects, place, and temporal order: a disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. *J Neurosci* 2007;27:2948-57. doi: 10.1523/jneurosci.5289-06.2007
11. Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:673-704. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.01.005
12. d'Isa R, Brambilla R, Fasano S. Behavioral methods for the study of the Ras-ERK pathway in memory formation and consolidation: passive avoidance and novel object recognition tests. *Methods Mol Biol* 2014;1120:131-56. doi: 10.1007/978-1-62703-791-4_9
13. Nawa H, Yamada K. Experimental schizophrenia models in rodents established with inflammatory agents and cytokines. *Methods Mol Biol* 2012;829:445-51. doi: 10.1007/978-1-61779-458-2_28
14. Sanavi MA, Ghazvini H, Zargari M, Ghalehnoei H, Hosseini-Khah Z. Effects of clozapine and risperidone antipsychotic drugs on the expression of CACNA1C and behavioral changes in rat 'Ketamine model of schizophrenia. *Neurosci Lett* 2022;770:136354. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136354
15. Shahveisi K, Hadi SM, Ghazvini H, Khodamoradi M. Role of cannabinoid CB1, receptor in object recognition memory impairment in chronically rapid eye movement sleep-deprived rats. *Chinese Medical Sciences Journal* 2023;38:29-37. doi: 10.24920/004087
16. Ghazvini H, Tirgar F, Khodamoradi M, Akbarnejad Z, Rafeaie R, Tamijani SMS, et al. Ovarian hormones prevent methamphetamine-induced anxiety-related behaviors and neuronal damage in ovariectomized rats. *Neuroscience Letters* 2021;746:135652. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135652
17. Ghalehnoei H, Ghazvini H, Mellati A, Seyedhosseini Tamijani SM, Rafeaie R, Elyasi L, et al. Effects of estrogen and progesterone on behavioral impairment and neuronal death in ovariectomized rats induced by methamphetamine. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2020;30:1-12. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.057
18. Khalifeh S, Khodamoradi M, Hajali V, Ghazvini H, Eliasy L, Kheradmand A, et al. Naloxone ameliorates spatial memory deficits and hyperthermia induced by a neurotoxic methamphetamine regimen in male rats. *Galen Med J* 2019;8:e1182. doi: 10.31661/gmj.v8i0.1182
19. Galeh TM, Ghazvini H, Sarvi S, Mohammadi M, Asgarian-Omran H, Hajizadeh F, et al. Controversial effects of diverse types of toxoplasma gondii on the anxiety-like behavior and cognitive impairments in the animal model of alzheimer's disease. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences* 2022;16. doi: 10.5812/ijpbs-122961
20. Mohammadi F, Kohlmeier KA, Jedd S, Ahmadi-Zeidabadi M, Shabani M. Affective dimensions of pain and region-specific involvement of nitric oxide in the development of empathic hyperalgesia. *Scientific Reports* 2020;10:1-12. doi: 10.1038/s41598-020-66930-w

همین زمینه و در موافقت با مطالعه حاضر نشان داده شده است که تجویز تستوسترون در موش‌های کوچک آزمایشگاهی باعث کاهش اضطراب در تست ماز Elevated plus و همچنین بهبود عملکردهای رفتاری شد (۲۹). در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مشاهده درد کشیدن در موش‌های نر هم‌خانواده باعث کاهش آستانه درد و اختلال عملکردهای شناختی به خصوص عملکردهای مبتنی بر حافظه اجتماعی می‌شود. همچنین یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که تزریق تستوسترون می‌تواند تا حدودی باعث بهبود حافظه اجتماعی شده و اضطراب را کاهش داده و آستانه تحمل درد را افزایش دهد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با کد اخلاق IR.SHMU.REC.1400.097 در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود مورد تأیید قرار گرفت و نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تعارض منافع

بنا به اظهار نویسندگان، در این مقاله هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی و نظارت بر طرح: علی طالبی، حامد قزوینی
جمع‌آوری اطلاعات: فاطمه رحیمی شورمستی، حسین شعبانی، ناصر مقربیان
آنالیز آماری: سیده معصومه سیدحسینی
نگارش مقاله: فاطمه رحیمی شورمستی، صبا نیکنام‌فر، مهدی خدامرادی، راحله رفایی

References

1. Jolliffe D, Farrington DP. Examining the relationship between low empathy and bullying. *Aggressive Behavior* 2006;32:540-50. doi: 10.1002/ab.20154
2. Roth-Hanania R, Busch-Rossnagel N, Higgins-D'Alessandro A. Development of self and empathy in early infancy: implications for atypical development. *Infants & Young Children* 2000;13:1-14. doi: 10.1097/00001163-200013010-00004
3. Hashemi T, Khalilzad Behrouzian S, Abbasi M, Gender N. Comparison of alexithymia and theory of mind in university students. *Social Cognition* 2013;1:6-13. doi: 20.1001.1.23223782.1391.1.2.1.5
4. Rieffe C, Ketelaar L, Wiefferink CH. Assessing empathy in young children: construction and validation of an empathy questionnaire (EmQue). *Personality and Individual Differences* 2010;49:362-7. doi: 10.1016/j.paid.2010.03.046
5. Ghazvini H, Shabani M, Asadi-Shekaari M, Khalifeh S, Esmailpour K, Khodamoradi M, et al. Estrogen and progesterone replacement therapy prevent methamphetamine-induced synaptic plasticity impairment in ovariectomized rats. *Addiction & Health* 2016;8:145-56. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.057
6. Nayebe AM, Pourrabi S, Hossini S. Testosterone ameliorates streptozotocin-induced memory impairment in male rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 2014;35:752-7. doi: 10.1038/aps.2014.6

21. Zavvari F, Karimzadeh F. A review on the behavioral tests for learning and memory assessments in rat. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam* 2017;5:110-24. doi: [10.18869/acadpub.shefa.5.4.110](https://doi.org/10.18869/acadpub.shefa.5.4.110)
22. Ebrahimzadeh M, Shahabi P, Mohaddes G, Babri S, Mohammadi M, Moslem A, et al. Effect of testosterone on memory and BDNF levels of hippocampus in gonadectomized diabetic rats. *Biosci Biotechnol Res Asia* 2015;12:2433-40. doi: [10.13005/bbra/1921](https://doi.org/10.13005/bbra/1921)
23. King HM, Kurdziel LB, Meyer JS, Lacreuse A. Effects of testosterone on attention and memory for emotional stimuli in male rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:396-409. doi: [10.1016/j.psyneuen.2011.07.010](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.010)
24. Van Honk J, Tuiten A, Verbaten R, van den Hout M, Koppeschaar H, Thijssen J, et al. Correlations among salivary testosterone, mood, and selective attention to threat in humans. *Hormones and Behavior* 1999;36:17-24. doi: [10.1006/hbeh.1999.1521](https://doi.org/10.1006/hbeh.1999.1521)
25. Khodamoradi M, Ghazvini H, Esmacili-Mahani S, Shahveisi K, Farnia V, Zhaleh H, et al. Genistein attenuates seizure-induced hippocampal brain-derived neurotrophic factor overexpression in ovariectomized rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2018;89:43-50. doi: [10.1016/j.jchemneu.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.03.002)
26. Feizollah S, Khezri S. Protective effect of testosterone on cognitive deficits induced by ethidium bromide in experimental model of multiple sclerosis. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications* 2015;73:561-8.
27. Emamian S, Naghdi N, Sepehri H, Jahanshahi M, Sadeghi Y, Choopani S. Learning impairment caused by intra-CA1 microinjection of testosterone increases the number of astrocytes. *Behav Brain Res* 2010;208:30-7. doi: [10.1016/j.bbr.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.004)
28. Celec P, Ostatníková D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front Neurosci* 2015;9:12. doi: [10.3389/fnins.2015.00012](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00012)
29. Raynaud J, Schradin C. Experimental increase of testosterone increases boldness and decreases anxiety in male African striped mouse helpers. *Physiology & Behavior* 2014;129:57-63. doi: [10.1016/j.physbeh.2014.02.005](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.005)



Effects of Testosterone Hormone on Cognitive Functions and Anxiety-Like Behaviors in the Animal Model of Empathy

Ali Talebi (Ph.D.)^{1,2}, Fatemeh Rahimi Shourmasti (Ph.D. Student)³, Saba Niknamfar (Ph.D.)³, Mehdi Khodamoradi (Ph.D.)⁴, Seyedeh Masoumeh Seyedhosseini (Ph.D.)³, Raheleh Rafeiee (Ph.D.)³, Hossein Shabani (M.D.)⁵, Nasser Mogharabian (M.D.)^{1,2}, Hamed Ghazvini (Ph.D.)^{3,6*}

1- School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

2- Sexual Health and Fertility Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

3- Dept. of Neuroscience, School of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

4- Substance Abuse Prevention Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

5- Dept. of Occupational Medicine, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

6- Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Received: 24 April 2023, Accepted: 25 September 2023

Abstract:

Introduction: Empathy is one of the special cognitive functions that play an important role in the evolution of social behaviors and the formation of social memory. Testosterone have neuroprotective effects against cognitive and behavioral disorders and may be very important in the development of social and cognitive behaviors. Therefore, this study investigated the role of testosterone hormone in social behaviors, novel object recognition memory, and anxiety-like behaviors in a rat model of empathic pain.

Methods: In this study, 32 gonadectomized male rats were divided into four groups: control, pain, observer + vehicle (castor oil), and observer + testosterone. The emotional pain experienced by a family member who received five formalin injections was socially transferred to the observing rat within the same family through observation. The observation groups received vehicle or testosterone before observing the suffering of mice. Then, social memory, novel object recognition memory, and anxiety-like behaviors were tested.

Results: The results indicated that in the pain group, both social memory and novel object recognition memory were impaired compared to the control group, and anxiety-like behaviors were increased. Conversely, testosterone injection partially improved social memory and novel object recognition memory deficits, and reduced anxiety-like behaviors compared with the observer+vehicle group.

Conclusion: In conclusion, empathy causes anxious behavior and social and novel object recognition memory impairments. Furthermore, testosterone hormones can play a protective role against cognitive and behavioral damages caused by empathy in rats.

Keywords: Empathy, Testosterone, Social memory, Novel object recognition memory, Anxiety.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: H. Ghazvini, Email: hghazvini1@gmail.com

Citation: Talebi A, Rahimi Shourmasti F, Niknamfar S, Khodamoradi M, Seyedhosseini SM, Rafeiee R, Shabani H, Mogharabian N, Ghazvini H. Effects of testosterone hormone on cognitive functions and anxiety-like behaviors in the animal model of empathy. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2024;18(4):12-20.

