



بررسی اثرات آتوموکستین بر آستروگلیوز در هیپوکمپ موش‌های مبتلا به PTSD و تحت تابش امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه

زینب صفرزاده‌قمی^۱، کتانه ابراری^{۱*}

۱- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، حصارک، کرج، البرز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۰۶، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۸

چکیده

مقدمه: این مطالعه با هدف بررسی اثرات محافظ نوروئی آتوموکستین بر اختلالات رفتاری و تغییرات هیستوپاتولوژیک هیپوکمپ در مدل رت PTSD تحت مواجهه طولانی با امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه (EMW) انجام شد.

مواد و روش‌ها: بیست و یک رت نر ویستار به سه گروه بدون تیمار (Naive)، کنترل (PTSD+EMW+SAL) و درمان (PTSD+EMW+ATX) تقسیم شدند. گروه‌های کنترل و درمان به مدت ۴۴ روز متوالی در معرض EMW قرار گرفتند و در روز ۳۰ با روش تک استرس طولانی مدت (SPS) مبتلا به PTSD شدند. از روزهای ۳۰ تا ۴۰، سالیین و آتوموکستین به صورت درون صفاقی یک روز در میان (۶ نوبت) تجویز شد. ارزیابی‌های رفتاری شامل آزمون میدان باز، ماز معلوم‌های مرتفع و ماز وای شکل در روزهای ۴۱ تا ۴۳ انجام شد. سپس بافت هیپوکمپ برای بررسی‌های ایمنو هیستوشیمی و بافت‌شناسی نمونه برداری شد. گروه Naive بدون دریافت EMW و SPS تزریق سالیین و ارزیابی‌های مشابه را دریافت کرد.

نتایج: مواجهه با EMW در حیوانات PTSD موجب تشدید اضطراب و کاهش رفتارهای اکتشافی شد، در حالی که آتوموکستین این اختلالات را به طور معنی داری بهبود داد. رنگ‌آمیزی H&E کاهش تعداد نوروها در ناحیه CA1 هیپوکمپ گروه کنترل را نشان داد. همچنین، ایمنو هیستوشیمی GFAP افزایش آستروگلیوز را آشکار کرد که هر دو تغییر با درمان آتوموکستین کاهش یافتند.

نتیجه‌گیری: آتوموکستین آسیب هیپوکمپ ناشی از EMW و فعالیت بیش از حد آستروگلیا در مدل PTSD را کاهش می‌دهد. این یافته‌ها پتانسیل آتوموکستین را به عنوان عامل محافظ نوروئی مؤثر بر بقای نوروها و هموستازی گلیال، و ارزش درمانی آن در اختلال عملکرد هیپوکمپ ناشی از استرس و عوامل محیطی نشان می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: آستروگلیوز، هیپوکمپ، اختلال استرس پس از سانحه، امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه، آتوموکستین.

*نویسنده مسئول: گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، حصارک، کرج، البرز، ایران، کدپستی: ۳۷۵۵۱۳۱۹۷۹، تلفن: ۰۲۶۳۴۵۱۳۰۰۹، نمابر: ۰۲۶۳۴۵۱۳۰۰۹، Email: k.abrari@khu.ac.ir

ارجاع: صفرزاده‌قمی زینب، ابراری کتانه. بررسی اثرات آتوموکستین بر آستروگلیوز در هیپوکمپ موش‌های مبتلا به PTSD و تحت تابش امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۲۱(۱):۱۴۰۵-۱۹.



مقدمه

اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) یک وضعیت روان پزشکی ناتوان کننده است که در برخی افراد پس از رویدادهای شدید تروماتیک مانند جنگ، خشونت جنسی یا از دست دادن ناگهانی یک عزیز ایجاد می شود (۱). این اختلال با خاطرات مکرر و مزاحم، افزایش تحریک پذیری، اجتناب و بی حسی هیجانی مشخص می شود که به طور قابل توجهی کیفیت زندگی را کاهش داده و یکی از مشکلات عمده بهداشت عمومی در سطح جهان به شمار می آید (۲). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهند که با وجود اینکه حدود ۷۰٪ افراد در طول زندگی خود تجربه تروما دارند، تنها تقریباً ۵/۶ درصد آن ها به این اختلال مبتلا می شوند، که نشان دهنده تعامل پیچیده بین شدت تروما و آسیب پذیری فردی است (۱ و ۳).

تحقیقات نورویولوژیک به طور مداوم نشان داده اند که اختلال فوق در تنظیم نواحی کلیدی مغز مرتبط با ترس و تنظیم هیجانات، از جمله هیپوکمپ، قشر پیش پیشانی و آمیگدال، در بروز اختلال استرس پس از سانحه نقش دارد. به ویژه کاهش حجم هیپوکمپ و قشر پیش پیشانی مشاهده شده است که با اختلال در کنترل مهارى آمیگدال، فعالیت بیش از حد آمیگدال را موجب می شود و به اضطراب پاتولوژیک و پاسخ های ترسی اغراق شده کمک می کند (۴).

فراتر از تغییرات نورونی، شواهد نوظهور نقش حیاتی آستروسیت ها-که پرشمارترین سلول های گلیال در سیستم عصبی مرکزی هستند در حفظ تعادل سیناپسی، تنظیم التهاب عصبی و حمایت از عملکرد نورون ها را برجسته می کند (۵ و ۶). تغییرات مورفولوژی آستروسیت ها، بیان غیرطبیعی پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال (GFAP) و افزایش ترشح سیتوکین های پیش التهابی در مدل های اختلال استرس پس از سانحه گزارش شده است، که نشان می دهد اختلال عملکرد آستروسیت ها به کاهش توانایی های شناختی و هیجانی کمک می کند (۱۰-۶).

همزمان، استفاده گسترده از تلفن های همراه نگرانی هایی را در مورد اثرات طولانی مدت عصبی مواجهه مزمن با امواج الکترومغناطیسی ایجاد کرده است. مطالعات تجربی نشان می دهند که مواجهه با امواج الکترومغناطیسی می تواند استرس اکسیداتیو ایجاد کند، یکپارچگی نورون ها را مختل نماید و عملکرد آستروسیت ها را تغییر دهد (۷، ۱۱ و ۱۲)، به ویژه در هیپوکمپ که ناحیه ای بسیار آسیب پذیر نسبت به استرس و آسیب های ناشی از امواج الکترومغناطیسی است. با این حال، تأثیر ترکیبی این اختلال و مواجهه طولانی با امواج الکترومغناطیسی بر آستروسیت های هیپوکمپ هنوز روشن نیست.

آتوموکستین که یک بازدارنده انتخابی بازجذب نوراپی نفرین (NRI) است و برای درمان اختلال نقص توجه و بیش فعالی (ADHD) به کار می رود،

اخیراً به دلیل اثرات محافظ نورونی و ضدالتهابی مورد توجه قرار گرفته است. این دارو با افزایش سیگنال دهی کاتکول آمینرژیک در قشر پیش پیشانی، عملکرد اجرایی و انعطاف پذیری شناختی را بهبود می بخشد (۱۳ و ۱۴). مطالعات تجربی همچنین نشان می دهند که آتوموکستین نورون زایی هیپوکمپ را ترویج می دهد و به حفظ یکپارچگی آستروسیت ها در شرایط استرس کمک می کند (۱۵ و ۱۶).

تاکنون، هیچ مطالعه ای به طور سیستماتیک تأثیر آتوموکستین بر اختلالات ناشی از ترکیب اختلال استرس پس از سانحه و مواجهه مزمن با امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه را بررسی نکرده است. برای پر کردن این خلأ علمی، مطالعه حاضر به بررسی اثرات تعدیلی آتوموکستین بر فعال سازی آستروسیت های هیپوکمپ، اختلالات شناختی و رفتارهای مرتبط با اضطراب در مدل رت دچار اختلال استرس پس از سانحه تحت تابش طولانی مدت امواج تلفن همراه می پردازد. هدف این تحقیق کشف مکانیسم های سلولی است که می توانند راهنمای درمانی جدید برای اختلالات وابسته به استرس باشند، به ویژه آن هایی که توسط عوامل محیطی تشدید می شوند.

مواد و روش ها

این مطالعه بر روی ۲۱ رت نر بالغ و بیستار با وزن ۱۸۰-۲۲۰ گرم انجام شد که از مؤسسه تحقیقات رویان، استان البرز تهیه گردید. پس از یک دوره تطبیق یک هفته ای برای سازگاری با محیط آزمایشگاه، آزمایش ها آغاز شدند. در طول مطالعه، حیوانات به صورت آزاد به غذا و آب دسترسی داشتند. دمای محیط نگهداری حیوانات در 22 ± 3 درجه سانتی گراد بود و چرخه ۱۲ ساعته روشن/خاموش نور حفظ شد. تمام مراحل تجربی مطابق با دستورالعمل های سازمانی برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و توسط کمیته اخلاق دانشگاه خوارزمی تأیید گردید (IR.KHU.REC.1403.176).

حیوانات به طور تصادفی به سه گروه هرکدام شامل هفت رت تقسیم شدند: بدون تیمار (Naive)، کنترل (PTSD+EMW+SAL) و درمان (PTSD+EMW+ATX)، جدول زمانی برای هر گروه در ادامه آمده است. حیوانات گروه بدون تیمار به مدت ۳۰ روز در مرکز نگهداری حیوانات نگهداری شدند و همزمان با دیگر گروه ها، تزریقات داخل صفاقی سالین دریافت کردند. ارزیابی های رفتاری در پایان این دوره انجام شد و پس از آن نمونه برداری از بافت هیپوکمپ برای تجزیه و تحلیل های ایمنو هیستوشیمی و بافت شناسی صورت گرفت.

گروه کنترل و درمان به مدت ۴۴ روز متوالی در معرض امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه (EMW) قرار گرفتند. برای این منظور از تلفن همراه سامسونگ Galaxy A14 4G (ساخت ۲۰۲۳) با فرکانس های بین ۱۸۰۰ تا ۲۶۰۰ مگاهرتز روی شبکه LTE و نرخ جذب خاص سر (SAR)

تا ۴۰، حیوانات گروه‌های کنترل و درمان به‌ترتیب سالی و آتومو کستین را به‌صورت یک روز در میان و به حالت درون صفاقی دریافت کردند (۶ نوبت). پس از مرحله تزریق، ارزیابی‌های رفتاری شامل آزمون میدان باز (Open Field Test, OFT)، ماز بعلاوه‌ای مرتفع (Elevated Plus Maze, EPM) و ماز وای شکل (Y-Maze) انجام شد (۱۸).

پس از ارزیابی رفتاری، حیوانات قربانی شده و مغز آن‌ها خارج و در فرمالین بافر شده ۱۰٪ تثبیت گردید (۱۹). حداکثر ظرف ۴۸ ساعت، نمونه‌های بافت هیپوکمپ برای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) و ایمونوهیستوشیمی GFAP مورد آزمایش قرار گرفتند (شکل ۱). تابش امواج تلفن همراه در گروه‌های کنترل و درمان تا پایان مراحل آزمایش وجود داشت.

کپسول‌های ۴۰ میلی گرمی آتومو کستین (شرکت تهران دارو) ابتدا در ۵۰٪ اتانول حل شده و سپس با نرمال سالی رقیق شدند. دوز مناسب داخل صفاقی (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) برای هر حیوان به‌صورت جداگانه محاسبه و مطابق با آن تزریق شد.

برابر با ۰/۴۶۱ وات بر کیلوگرم استفاده شد. حیوانات در یک محفظه جداگانه قرار گرفتند و تلفن همراه بین قفس‌ها مستقر شد. آن‌ها روزانه در معرض ۵۰ تماس تلفنی، هر کدام به مدت یک دقیقه با فاصله ۱۵ ثانیه بین تماس‌ها، قرار گرفتند. در طول دوره مواجهه، اتصال اینترنت تلفن همراه فعال باقی ماند، در حالی که صدای زنگ تلفن همراه قطع شده بود.

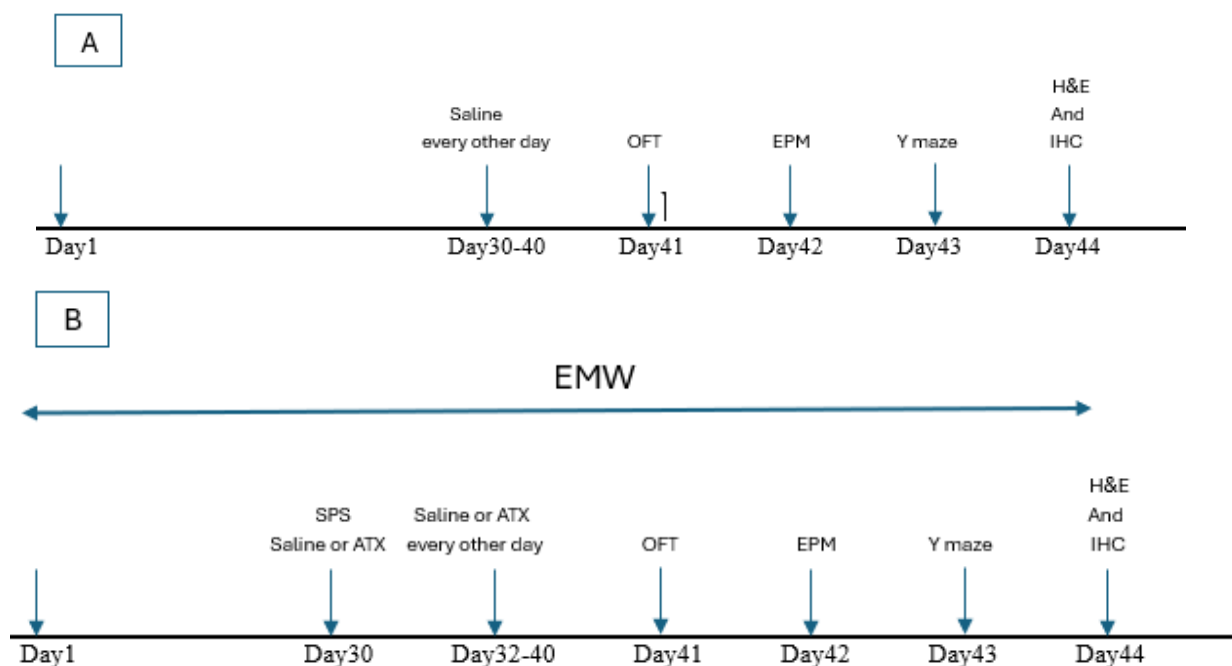
پس از ۳۰ روز مواجهه با امواج الکترومغناطیسی، اختلال استرس پس از سانحه با استفاده از مدل تک استرس طولانی مدت (Single Prolonged Stress, SPS) القا شد، که شامل سه مرحله متوالی است (۱۷):

۱- استرس مقیدکننده به مدت ۲ ساعت.

۲- شنای اجباری به مدت ۲۰ دقیقه.

۳- بیهوشی با دی‌اتیل اتر.

پس از انجام مراحل فوق، حیوانات گروه‌های کنترل و درمان به ترتیب تزریقات داخل صفاقی سالی ۰/۶ درصد (۱/۵ میلی لیتر) یا آتومو کستین با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. این تزریقات یک روز در میان و در مجموع طی شش جلسه انجام شد (۱۵). به این شکل که از روزهای ۳۰



شکل ۱- جدول زمانی آزمایش‌ها در گروه (A) بدون تیمار و گروه‌های کنترل و درمان (B)

اختصارات: آتومو کستین (ATX)، آزمون میدان باز (OFT)، ماز بعلاوه‌ای مرتفع (EPM)، ایمونوهیستوشیمی (IHC)، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین (H&E)، مدل تک استرس طولانی مدت (SPS) و امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه (EMW).

جلوگیری کند. کف میدان از دیواره‌ها از نظر بصری متمایز بود و با استفاده از یک شبکه به ۱۶ مربع مساوی تقسیم شده بود. منطقه مرکزی به چهار مربع مرکزی اختصاص داده شد. تمامی موش‌ها جداگانه به آرامی از گوشه‌ای

آزمون میدان باز برای ارزیابی رفتار اکتشافی و پاسخ‌های شبه اضطراب در رت‌ها استفاده شد. این دستگاه شامل یک میدان مربع شکل به ابعاد ۷۲ × ۷۲ سانتی‌متر بود که با دیواره‌های کدر محصور شده بود تا از فرار حیوان

برای تهیه مقاطع بافت هیپوکمپ، نمونه‌ها توسط دستگاه پردازشگر بافت اتوماتیک آماده شدند و مراحل مختلف پاساژ بافتی از جمله آبگیری، شفاف‌سازی و آغشتگی به پارافین بر روی نمونه‌ها انجام گرفت. پس از خارج کردن آن‌ها از دستگاه، مرحله قالبگیری با استفاده از دستگاه paraffin dispenser انجام شد. سپس با استفاده از دستگاه میکروتوم نیمه اتوماتیک، از بلوک‌های بافتی برش‌های سریال ۵ میکرونی تهیه شده و بر روی لام چسبانده شد. طبق استاندارد رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین مناطق CA1، CA3 و DG هیپوکمپ مشخص شدند. با استفاده از میکروسکوپ نوری ساختار بافت‌شناسی هیپوکمپ و تعداد نورون‌های پیرامیدال مورد بررسی قرار گرفت. حداقل ۱۰ میدان دید (HPF 10) به صورت تصادفی از مقاطع بافتی هر یک از نمونه‌ها شمارش گردید و میانگین آن‌ها به عنوان یک نمونه تحلیل شد. هر HPF در عدسی ۴۰× معمولاً چیزی حدود ۰/۲ میلی‌متر مربع (mm^2) است.

با استفاده از میکروتوم، از بافت‌های مغزی برش‌های ۲ میکرونی تهیه و اسلایدها در دمای ۲۴ درجه سانتی‌گراد خشک شدند. مراحل مقدماتی و معمول ایمونوهیستوشیمی از جمله زدودن پارافین، بازایی آنتی‌ژن و مسدود کردن جایگاه‌های غیر اختصاصی انجام گرفت. سپس به نمونه‌ها آنتی‌بادی اولیه اضافه شد و نمونه‌ها با PBS و آب مقطر شستشو داده شدند. کیت تشخیص در سه مرحله و هر کدام به مدت ۱۵ دقیقه، به لام‌ها (آنتی‌بادی ثانویه، پلیمر و DAB) افزوده شد. آنتی‌بادی مونوکلونال (Anti-GFAP Rabbit Monoclonal Antibody) از شرکت Biorbyt با کد [orb547156] تهیه گردید. در نهایت لامل‌گذاری انجام شده و نمونه‌ها آماده بررسی زیر میکروسکوپ شدند (۲۴ و ۲۵).

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین بیان شدند. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها، تفاوت بین گروه‌ها با استفاده از تجزیه و تحلیل واریانس یکطرفه و سپس آزمون تکمیلی توکی بررسی شدند. انجام گرفت. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

در طول آزمون ۵ دقیقه‌ای میدان باز، دو شاخص مورد ارزیابی قرار گرفت: زمان صرف شده در مربع مرکزی و تعداد دفعات ورود به مربع مرکزی (شکل ۲). تجزیه و تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تکمیلی توکی کاهش معنی‌دار هر دو شاخص در گروه کنترل نسبت به گروه بدون تیمار را نشان داد ($P < 0.05$). درمان با آتوموکستین منجر به افزایش معنی‌دار تعداد ورود

وارد میدان آزمایش شدند و به هر موش به مدت ۵ دقیقه اجازه داده شد آزادانه محیط را کاوش کند. سپس شاخص‌های رفتاری زیر ثبت و تحلیل شدند: تعداد دفعات ورود به ناحیه مرکزی، مدت‌زمان حضور در ناحیه مرکزی (۲۰).

برای ارزیابی رفتارهای شبه‌اضطرابی از آزمون ماز بعلاوه‌ای مرتفع استفاده شد. این دستگاه شامل دو بازوی باز (بدون دیواره) و دو بازوی بسته (دارای دیواره‌های جانبی و انتهایی) بود که به شکل علامت بعلاوه (+) قرار گرفته و ۵۰ سانتی‌متر بالاتر از سطح زمین نصب شده بود (۲۱).

هر موش روی سکوی مرکزی، رو به یکی از بازوهای باز قرار داده شد و به مدت ۵ دقیقه اجازه داشت آزادانه در ماز کاوش کند. شاخص‌های رفتاری زیر ثبت شدند: درصد ورود به بازوهای باز (OAE) و درصد زمان سپری‌شده در بازوهای باز (OAT).

برای حذف سرخ‌های بویایی، پس از هر نوبت آزمایش و پیش از آزمون حیوان بعدی، دستگاه با یک پارچه مرطوب تمیز شد.

شاخص‌های اضطراب به صورت زیر محاسبه شدند:

- درصد زمان حضور در بازوهای باز = $(\text{OAT} \%)$ (مدت‌زمان سپری‌شده در بازوهای باز ÷ کل زمان حضور در تمام بازوها) $\times 100$
- درصد ورود به بازوهای باز = $(\text{OAE} \%)$ (تعداد دفعات ورود به بازوهای باز ÷ کل تعداد ورود به تمام بازوها) $\times 100$ (۲۲).

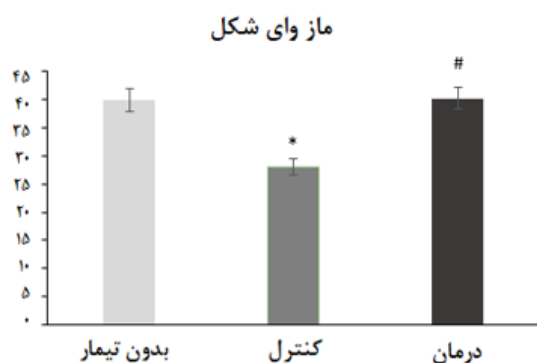
آزمون ماز وای شکل

دستگاه ماز وای شکل شامل سه بازوی یکسان با ابعاد $50 \times 32 \times 16$ سانتی‌متر است که با زاویه ۱۲۰ درجه از یک سکوی مرکزی منشعب شده و شکلی مشابه حرف «Y» ایجاد می‌کند. بازوها به ترتیب بازوی شروع (A)، بازوی آشنا (B) و بازوی جدید (C) نام‌گذاری شدند. برای تسهیل تشخیص فضایی، نشانه‌های بصری متمایزی روی دیواره‌های داخلی هر بازو قرار داده شد.

آزمون در دو مرحله اجرا شد: در مرحله اول، بازوی C مسدود بود و حیوان در بازوی A قرار داده شد. موش به مدت ۱۵ دقیقه به طور آزادانه بازوهای A و B را کاوش کرد. پس از فاصله زمانی ۴ ساعته، مرحله دوم آغاز شد که در آن بازوی C باز شد و حیوان امکان دسترسی به هر سه بازو را داشت. در این مرحله، تعداد ورودها به بازوی C، تعداد کل ورودها به تمام بازوها و نسبت درصدی این دو شاخص ثبت و محاسبه شد تا توانایی تشخیص ناحیه جدید فضایی ارزیابی گردد (۲۳).

پس از تکمیل ارزیابی‌های رفتاری، حیوانات با تزریق مخلوط کتامین-زایلین بیهوش شده و سپس با گیوتین قربانی شدند. مغز کامل به دقت استخراج و در محلول فرمالین با بافر خنثی ۱۰٪ به مدت حداکثر ۴۸ ساعت فیکس شد. پس از آن، قطعات بافت مغزی برای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین و تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی آماده شدند.

کمتری به بازوی جدید وارد شد ($P < 0.05$). درمان با آتومو کستین این شاخص را نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش داد ($P < 0.05$) (شکل ۴).



شکل ۴- درصد ورود به بازوی جدید نسبت به کل تعداد ورودها در آزمون ماز وای شکل.

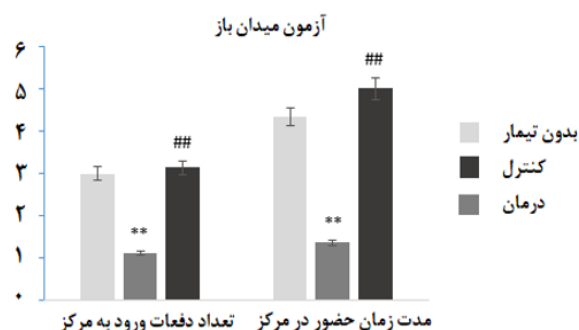
تعداد در هر گروه ۷ سر. * $P < 0.05$ نسبت به گروه بدون تیمار، # $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل

شکل ۵- الف نتایج شمارش سلولها در مناطق مختلف هیپوکمپ را نشان می دهد. در هر گروه تجربی، ۲ تا ۳ نمونه مورد بررسی قرار گرفت؛ برای هر نمونه، ده بخش بافتی و در هر بخش ده میدان دید از هر نمونه شمارش شد و میانگین این میدانهای دید به عنوان یک داده در نظر گرفته شد. مقادیر به طور میانگین گزارش شده اند. نمونه تصاویر رنگ آمیزی شده H&E در بزرگنماییهای ۴۰× و ۱۰۰× در شکل ۵ ب ارائه شده است.

تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه برای شمارش سلولها در ناحیه CA1 تفاوت معنی داری بین گروهها نشان داد گروه کنترل، کاهش معنی داری در تعداد سلولها نسبت به گروه بدون تیمار داشت ($P < 0.05$), در حالی که درمان با آتومو کستین تعداد سلولها را نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش داد ($P < 0.05$). در مقابل، تحلیل آنالیز واریانس یک طرفه برای نواحی CA3 و DG تفاوت معنی داری بین گروهها نشان نداد.

تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه برای تعداد سلولهای (+GFAP) مثبت GFAP در هیپوکمپ تفاوت معنی داری بین گروههای تجربی نشان داد. گروه کنترل تعداد قابل توجهی بیشتری از آستروسیت های رنگ آمیزی شده با GFAP نسبت به گروه بدون تیمار داشت، به طوری که میانگین درصد سلولهای GFAP+ از ۱۴/۱۷ درصد در گروه بدون تیمار به ۲۸/۶۶ درصد در گروه کنترل افزایش یافت. درمان با آتومو کستین تعداد آستروسیت های GFAP+ را نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش داد و میانگین آن به ۲۲/۷۵ درصد رسید (شکل ۶- الف).

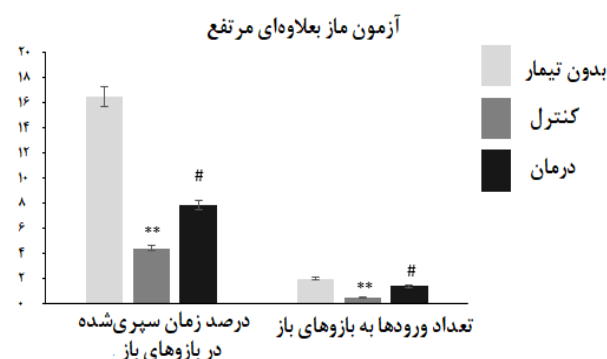
به مربع مرکزی و زمان صرف شده در مرکز نسبت به گروه کنترل شد ($P < 0.01$).



شکل ۲- مدت زمان حضور در مربع مرکزی و تعداد دفعات ورودها به مربع مرکزی در آزمون میدان باز

تعداد در هر گروه ۷ سر. ** $P < 0.01$ نسبت به گروه بدون تیمار-### $P < 0.01$ نسبت به گروه کنترل.

آزمون ماز بعلاوه ای مرتفع (Elevated Plus Maze Test) شکل ۳ نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه برای درصد زمان صرف شده در بازوهای باز و تعداد دفعات ورود به بازوهای باز در گروههای تجربی را نشان می دهد. آزمون تکمیلی توکی نشان داد که گروه کنترل در هر دو شاخص کاهش معنی دار نسبت به گروه بدون تیمار نشان داد ($P < 0.01$). درمان با آتومو کستین هر دو شاخص را نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش داد ($P < 0.05$).

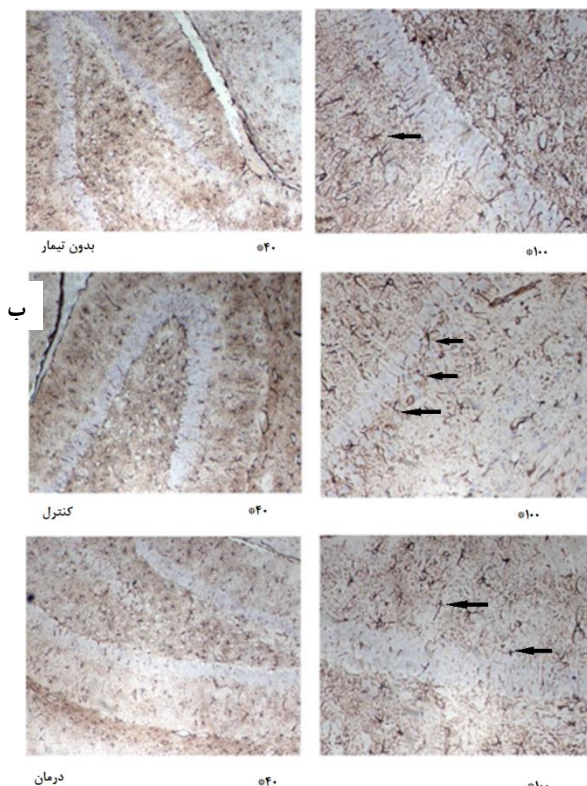
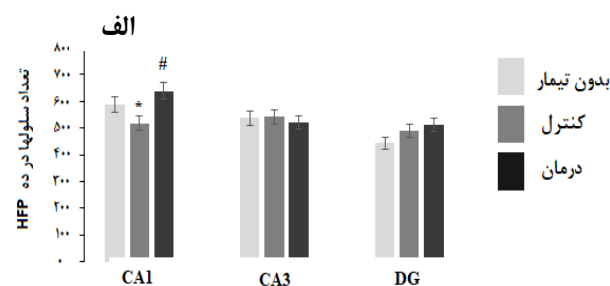


شکل ۳- درصد زمان سپری شده در بازوهای باز و تعداد ورودها به بازوهای باز در آزمون ماز بعلاوه ای مرتفع

تعداد در هر گروه ۷ سر. ** $P < 0.01$ نسبت به گروه بدون تیمار، # $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل.

درصد دفعات ورود به بازوی جدید نسبت به کل دفعات ورود به بازوها در آزمون ماز وای شکل با استفاده از تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه تحلیل شد و تفاوت معنی داری بین گروهها نشان داده شد. آزمون تکمیلی توکی نشان داد که گروه کنترل نسبت به گروه بدون تیمار به طور معنی داری دفعات

تصاویر نمونه ایمونوهیستوشیمی GFAP از بخش‌های هیپوکمپ با بزرگنمایی ۴۰× و ۱۰۰× در شکل ۶- ب ارائه شده‌اند.

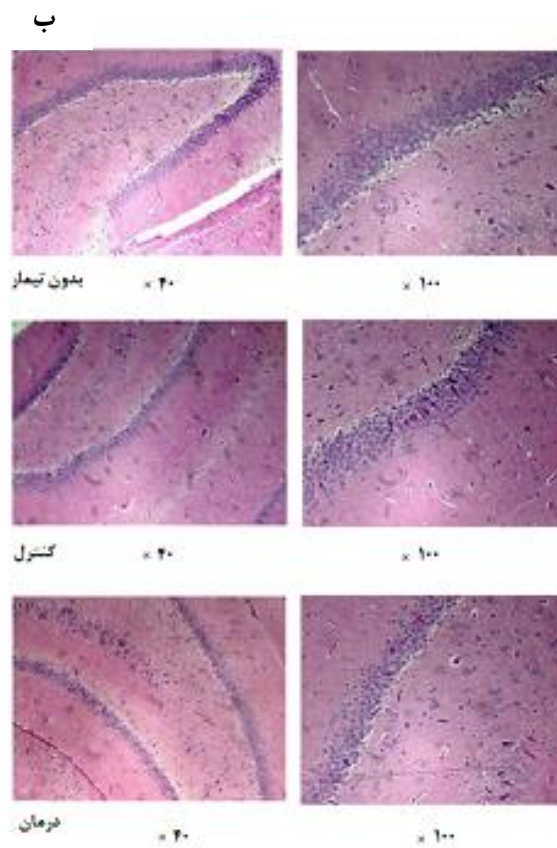


شکل ۶- الف- ایمونوهیستوشیمی GFAP سلول‌های GFAP* در هیپوکمپ با فلش مشکی نشان داده شده‌اند.

ب- تصاویر میکروسکوپی از گروه‌های مختلف آزمایش در بزرگنمایی‌های ۱۰۰× و ۴۰×.

** $P < 0.01$ نسبت به گروه بدون تیمار، # $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل با القای بیماری منجر به رفتارهای اضطرابی قابل توجه، اختلالات شناختی و تغییرات آستروسیتی در هیپوکمپ شد. قابل توجه است که آتوموکستین بسیاری از این اختلالات را بهبود بخشید.

در آزمون میدان باز، حیوانات کنترل رفتار اکتشافی کاهش‌یافته‌ای نشان دادند، به‌طوری که تعداد دفعات ورود و زمان صرف شده در ناحیه مرکزی کمتر بود که نشان‌دهنده افزایش اضطراب است. به‌طور مشابه، در آزمون ماز بعلاوه‌ای مرتفع، گروه کنترل زمان کمتری را در بازوهای باز صرف کرد و دفعات ورود کمتری به بازوهای باز نسبت به گروه بدون تیمار داشت که بیانگر افزایش سطح اضطراب است. رفتارهای اضطرابی مشاهده شده در مطالعه ما با تحقیقات پیشین در زمینه اختلال استرس پس از سانحه و قرارگیری مزمن در معرض امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه همسو است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که اختلال استرس پس از سانحه، به ویژه وقتی با مدل تک استرس طولانی مدت القا می‌شود، منجر به برانگیختگی بیش از حد و کاهش رفتار اکتشافی می‌شود که احتمالاً ناشی از اختلال در مدار آمیگدال-هیپوکمپ-قشر پیش‌پیشانی است (۴). به‌طور مشابه، قرارگیری مزمن در



شکل ۵- الف- نتایج شمارش سلول‌ها در مناطق مختلف هیپوکمپ. ب- تصاویر رنگ‌آمیزی شده با همتوکسیلین و ائوزین از مناطق مختلف هیپوکمپ (CA3, DG, CA1) در دو بزرگنمایی ۱۰۰× و ۴۰×.

* $P < 0.05$ نسبت به گروه بدون تیمار، # $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل

بحث

این مطالعه اثرات محافظتی آتوموکستین را در برابر تغییرات رفتاری و بافتی ناشی از قرارگیری مزمن در معرض امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه و اختلال استرس پس از سانحه در مدل موش صحرایی بررسی کرد. یافته‌ها نشان می‌دهند که قرارگیری مزمن در معرض امواج الکترومغناطیسی همراه

GFAP⁺ در گروه کنترل این یافته‌ها را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که واکنش آستروسیت‌ها ممکن است به اختلالات رفتاری و شناختی مشاهده شده کمک کند. این نتایج نشان می‌دهد که تغییرات گلیال نه تنها در تغییرات نورونی، بلکه در نوروپاتولوژی استرس و آسیب‌های محیطی نقش دارد (۳۰).

درمان با آتومو کستین نتایج رفتاری را در تمامی آزمون‌ها به‌طور معنی‌داری بهبود داد. این دارو فعالیت در میدان باز را افزایش داد، کاهش بازوهای باز در ماز علاوه‌ای مرتفع را ارتقا داد و عملکرد حافظه فضایی در ماز وای شکل را بازگرداند. در سطح سلولی، آتومو کستین جمعیت نورونی در CA1 را حفظ کرده و فعال‌سازی بیش از حد آستروسیت‌ها را کاهش داد، که با کاهش بیان GFAP مشاهده شد.

آتومو کستین، یک مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی نفرین، عمدتاً برای درمان اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی (ADHD) استفاده می‌شود، اما نشان داده شده که می‌تواند علائم نوروسایکولوژیک مرتبط با استرس را نیز تعدیل کند. با افزایش انتقال نورآدرنرژیک در قشر پیش‌پیشانی، آتومو کستین می‌تواند عملکرد اجرایی را بهبود دهد، تکانشگری را کاهش دهد و پاسخ‌های احساسی را تنظیم کند. مطالعات اخیر پیشنهاد کرده‌اند که آتومو کستین ممکن است ویژگی‌های محافظ نورونی و ضدالتهابی داشته باشد (۱۳ و ۱۴). برای مثال، نشان داده شده که آتومو کستین التهاب عصبی را کاهش داده و عملکرد شناختی را در مدل موش دچار آسیب تروماتیک مغزی بهبود می‌بخشد و همچنین واکنش آستروسیتی را تضعیف می‌کند.

همچنین نشان داده شده است که نوراپی نفرین نقش کلیدی در پاسخ به استرس دارد و تنظیم این سیستم می‌تواند بر تعاملات گلیال - نورونی تأثیر بگذارد (۲۵). در مطالعه ما، آتومو کستین تعداد آستروسیت‌های GFAP⁺ را به‌طور معنی‌داری کاهش داد و اختلالات رفتاری ناشی از قرارگیری در معرض امواج الکترومغناطیسی و استرس ناشی از اختلال استرس پس از سانحه را از بین برد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اثرات مفید این دارو ممکن است نه تنها از طریق تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی، بلکه از طریق حفاظت از عملکرد آستروسیت‌ها نیز واسطه‌گری شود.

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی همراه بود که باید به آنها اشاره کرد. نخست، ما فقط از موش‌های نر استفاده کردیم، در حالی که شیوع PTSD و پاسخ به امواج الکترومغناطیسی ممکن است تحت تأثیر جنسیت قرار گیرد. بنابراین، تعمیم یافته‌ها به جنس ماده نیاز به بررسی جداگانه دارد. دوم، دوز واحد آتومو کستین (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر اساس مطالعات پیشین انتخاب شد، در حالی که اثرات وابسته به دوز این دارو در شرایط استرس ترکیبی به‌طور سیستماتیک ارزیابی نشده است. سوم، اثرات طولانی‌مدت آتومو کستین یا احتمال بازگشت علائم پس از قطع دارو در تحقیق حاضر

معرض امواج الکترومغناطیسی باعث بروز رفتارهای مرتبط با اضطراب، استرس اکسیداتیو و آسیب هیپوکمپ شده است (۷، ۱۱ و ۱۲). یافته‌های ما بیش‌تر تأیید می‌کنند که همزمانی آسیب مغزی و عوامل محیطی مانند امواج الکترومغناطیسی می‌تواند اضطراب را به‌طور مضاعف تشدید کرده و کنترل هیجانات را از طریق اختلال عملکرد هیپوکمپ مختل کند.

در آزمون ماز وای شکل، حیوانات کنترل، حافظه کاری فضایی مختل‌شده‌ای نشان دادند، به‌طوری که درصد ورود به بازوی جدید کاهش یافت. این اختلالات شناختی نیز نشان می‌دهند که قرارگیری در معرض امواج الکترومغناطیسی و استرس می‌تواند فرآیندهای حافظه وابسته به هیپوکمپ را مختل کند. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که قرارگیری مزمن در معرض تابش تلفن همراه باعث اختلال در یادگیری فضایی و حافظه کاری می‌شود (۱۱). به‌طور مشابه، مدل‌های استرس مزمن و اختلال استرس پس از سانحه با کاهش نورون‌ز، نقص انعطاف‌پذیری سیناپسی و کاهش حجم هیپوکمپ مرتبط هستند که همگی به اختلالات حافظه منجر می‌شوند (۴، ۲۶ و ۲۷). یافته‌های ما با این شواهد همسو هستند و نشان می‌دهند که هیپوکمپ یک هدف آسیب‌پذیر مشترک در برابر استرس‌های محیطی و مغزی است.

تحلیل بافت‌شناسی با استفاده از رنگ‌آمیزی هاتوکسلین و اتوزین کاهش معنی‌داری در تعداد نورون‌های هرمی ناحیه CA1 در گروه کنترل نشان داد. این از دست رفتن نورونی احتمالاً پایه رفتاری اختلالات مشاهده شده است. در مقابل، تغییرات معنی‌داری در نواحی CA3 یا DG مشاهده نشد، که نشان‌دهنده آسیب‌پذیری منطقه‌ای خاص نسبت به استرس‌های ترکیبی است.

مهم‌تر اینکه، ایمونوهیستوشیمی GFAP افزایش قابل‌توجهی در تعداد آستروسیت‌های GFAP⁺ در هیپوکمپ حیوانات کنترل نشان داد، که بیانگر آستروگلیوز و التهاب عصبی است. فعال‌سازی آستروسیت‌ها یک نشانگر شناخته شده پاسخ‌های استرسی سیستم عصبی مرکزی است و در پاتوفیزیولوژی اختلال استرس پس از سانحه و تغییرات مغزی مرتبط با امواج الکترومغناطیسی نقش دارد.

آستروسیت‌ها، فراوان‌ترین سلول‌های گلیال در سیستم عصبی مرکزی، نقش حیاتی در حفظ هموستازی نورونی، تنظیم انتقال سیناپسی و تعدیل پاسخ‌های التهابی دارند. شواهد نشان می‌دهند که آستروسیت‌ها به‌طور فعال در پاتوفیزیولوژی اختلالات مرتبط با استرس، از جمله اختلال استرس پس از سانحه، دخیل هستند (۶ و ۲۸). همچنین، قرارگیری در معرض امواج الکترومغناطیسی نیز با فعال‌سازی و افزایش آستروسیت‌ها همراه بوده است، که احتمالاً از طریق استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری تأثیر خود را می‌گذارد (۷ و ۲۹). در مطالعه ما، افزایش قابل‌توجه آستروسیت‌های

می‌شوند، تأکید می‌کند. تحقیقات بیشتری لازم است تا مسیرهای مولکولی درگیر به‌طور دقیق مشخص شده و پتانسیل آتوموکستین برای درمان بالینی بیماران اختلال استرس پس از سانحه در معرض امواج الکترومغناطیسی، بررسی شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه انجام‌شده در دانشگاه خوارزمی است. نویسندگان از دانشکده علوم زیستی، آزمایشگاه مرکزی و معاونت پژوهشی دانشگاه خوارزمی واحد کرج و تمامی افرادی که در اجرای این پژوهش و فراهم‌سازی لازم همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

تمامی روش‌های تجربی شامل حیوانات، توسط کمیته اخلاق دانشگاه خوارزمی مورد تأیید قرار گرفت. و مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مؤسسه ملی سلامت (NIH) انجام شد. (IR.KHU.REC.1403.176 کد تأیید)

تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند که هیچ‌گونه منافع مالی یا روابط شخصی شناخته‌شده‌ای که ممکن است بر کار گزارش‌شده در این مقاله تأثیر گذاشته باشد، ندارند.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول: جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل نتایج و نگارش پیش‌نویس اولیه مقاله.

نویسنده دوم: ایده‌پردازی، نظارت بر پژوهش، اعتبارسنجی نتایج و بازبینی و ویرایش نهایی مقاله.

تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

حمایت مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از سوی سازمان‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

کد اخلاق

IR.KHU.REC.1403.176

References

- Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, et al. Trauma and PTSD in the WHO world mental health surveys. *Eur J Psychotraumatol* 2017;8:1353383. doi: 10.1080/2008198.2017.1353383
- Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:263-78. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/jshein
- Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2017;47:2260-74. doi: 10.1017/S0033291717000708

مشخص نشده است. چهارم، مکانیسم‌های مولکولی دقیق زیربنای کاهش آستروسیت‌های GFAP⁺ توسط آتوموکستین، مانند نقش مسیرهای NF- κ B، NLRP3 اینفلامازوم یا فاکتورهای نوروتروفیک، در این مطالعه اندازه‌گیری نشد. پنجم، ما تأثیر آتوموکستین را بر سطح نوراپی نفرین مغزی یا سایر انتقال‌دهنده‌ها به‌طور مستقیم سنجش نکردیم (۳۱). بر اساس یافته‌های ما و دانش موجود، مکانیسم زیر برای اثرات محافظتی آتوموکستین پیشنهاد می‌شود. آتوموکستین با افزایش سطح نوراپی نفرین در شکاف سیناپسی (از طریق مهار بازجذب) باعث تحریک گیرنده‌های آدرنژیک $\alpha 2$ و β واقع بر آستروسیت‌ها و نورون‌های هیپوکمپ می‌شود. فعال‌سازی این گیرنده‌ها می‌تواند از یک سو، آستروگلیوز واکنشی را از طریق مهار مسیرهای پیش‌التهابی مانند NF- κ B و کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ($IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$) سرکوب کند. از سوی دیگر، نوراپی نفرین ممکن است بقای نورونی را از طریق افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک (مانند BDNF) و کاهش استرس اکسیداتیو تقویت نماید. در مطالعه ما، کاهش بیان GFAP و حفظ نورون‌های ناحیه CA1 توسط آتوموکستین با این فرضیه همسو است. شواهد قبلی نیز نشان داده‌اند که نوراپی نفرین می‌تواند مستقیماً آزادسازی سیتوکاین‌ها از آستروسیت‌های فعال‌شده را مهار کرده و یکپارچگی سد خونی-مغزی را بهبود بخشد. بنابراین، اثرات مفید آتوموکستین احتمالاً از طریق تعدیل دوگانه (کاهش التهاب آستروسیتی و محافظت نورونی) در هیپوکمپ، که به‌طور ویژه در برابر عوامل استرس‌زای محیطی آسیب‌پذیر است، اعمال می‌شود. البته تأیید این مکانیسم نیازمند مطالعات بیشتری با استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده آدرنژیک و سنجش‌های مستقیم سیتوکاین و نوروتروفین می‌باشد.

این مطالعه شواهد محکمی ارائه می‌دهد که قرارگیری مزمن در معرض امواج الکترومغناطیسی تلفن همراه باعث تشدید رفتارهای شبیه اضطراب و اختلالات شناختی در مدل موش صحرایی دچار اختلال استرس پس از سانحه می‌شود. این اثرات مخرب با تغییرات قابل توجه در یکپارچگی سلولی هیپوکمپ همراه است، از جمله افزایش فعال‌سازی آستروسیت‌ها و کاهش نورون‌ها، به‌ویژه در زیرمنطقه CA1.

مهم‌تر اینکه، درمان با آتوموکستین به‌طور مؤثری این اختلالات رفتاری و بافتی را کاهش داد و پتانسیل آن را به عنوان یک عامل محافظ نورونی نشان داد. کاهش آستروسیت‌های GFAP⁺ پس از تجویز آتوموکستین، نقش حیاتی تعدیل عملکرد آستروسیت‌ها در کاهش اختلالات هیپوکمپی ناشی از امواج الکترومغناطیسی و استرس را برجسته می‌کند. به‌طور کلی، یافته‌های ما به اهمیت هدف‌گیری التهاب عصبی ایجاد شده توسط آستروسیت‌ها و مدارهای هیپوکمپ جهت بهبود عملکردهای شناختی و احساسی در اختلالات مرتبط با استرس که توسط عوامل محیطی تشدید

4. Fenster RJ, Lebois LAM, Ressler KJ, Suh J. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:535-51. doi: 10.1038/s41583-018-0039-7
5. Stogsdill JA, Harwell CC, Goldman SA. Astrocytes as master modulators of neural networks: Synaptic functions and disease-associated dysfunction of astrocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2023;1525:41-60. doi: 10.1111/nyas.15004
6. Li H, Tofigh AM, Amirfakhraei A, Chen X, Tajik M, Xu D, Motevalli S. Modulation of astrocyte activity and improvement of oxidative stress through blockage of NO/NMDAR pathway improve posttraumatic stress disorder (PTSD)-like behavior induced by social isolation stress. *Brain Behav* 2022;12:e2620. doi: 10.1002/brb3.2620
7. Ammari M, Brillaud E, Gamez C, Lecomte A, Sakly M, Abdelmelek H, de Seze R. Effect of a chronic GSM 900 MHz exposure on glia in the rat brain. *Biomed Pharmacother* 2008;62:273-81. doi: 10.1016/j.biopha.2008.03.002
8. Li B, Zhang D, Verkhatsky A. Astrocytes in Post-traumatic Stress Disorder. *Neurosci Bull* 2022;38:953-65. doi: 10.1007/s12264-022-00845-6
9. Xia L, Zhai M, Wang L, Miao D, Zhu X, Wang W. FGF2 blocks PTSD symptoms via an astrocyte-based mechanism. *Behav Brain Res* 2013;256:472-80. doi: 10.1016/j.bbr.2013.08.048
10. Ortiz-Valladares M, Amezcua-Cárdenas D, Pedraza-Medina R, Peregrino-Ramírez C, Rojas-Cobian E. Long-term intermittent fasting induces region- and sex-specific changes in astrocyte morphology and expression and anxiety-like behaviors in CD-1 Mice. *Behav Brain Res* 2025;115745. doi: 10.1016/j.bbr.2025.115745
11. Sharma A, Sharma S, Shrivastava S, Singhal PK, Shukla S. Mobile phone induced cognitive and neurochemical consequences. *J Chem Neuroanat* 2019;102:101684. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.101684
12. Gupta SK, Patel SK, Tomar MS, Singh SK, Mesharam MK, Krishnamurthy S. Long-term exposure of 2450 MHz electromagnetic radiation induces stress and anxiety like behavior in rats. *Neurochem Int* 2019;128:1-13. doi: 10.1016/j.neuint.2019.04.001
13. Park JH, Shin BN, Chen BH, Kim IH, Ahn JH, Cho JH, et al. Neuroprotection and reduced gliosis by atomoxetine pretreatment in a gerbil model of transient cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 2015;359:373-80. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.028
14. Khodoruth MAS, Ouanes S, Khan YS. A systematic review of the use of atomoxetine for management of comorbid anxiety disorders in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2022;128:104275. doi: 10.1016/j.ridd.2022.104275
15. Salman A, El Beltagy M, Shatarat A, Alzghoul L, Oweis L, Al Antary N, et al. Atomoxetine improves hippocampal cell proliferation but not memory in Doxorubicin-treated adult male rats. *Vet Med Sci* 2020;6:1017-24. doi: 10.1002/vms3.276
16. Pantoni MM, Carmack SA, Hammam L, Anagnostaras SG. Dopamine and norepinephrine transporter inhibition for long-term fear memory enhancement. *Behav Brain Res* 2020;378:112266. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112266
17. Lisieski MJ, Eagle AL, Conti AC, Liberzon I, Perrine SA. Single-prolonged stress: a review of two decades of progress in a rodent model of post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:196. doi: 10.3389/fpsy.2018.00196
18. Mohseni F, Ghorbani Behnam S, Rafeaie R. A Review of the historical evolutionary process of dry and water maze tests in rodents. *Basic and Clinical Neuroscience Journal* 2020;11:389-402. doi: 10.32598/bcn.11.4.1425.1
19. Rafeaie R, Kalalian moghaddam H, Mohseni F. Ethical considerations and challenges associated with euthanasia in laboratory animal research. *J Med Ethics Hist Med* 2024;17. doi: 10.18502/jmehm.v17i11.18663
20. shafia s, Ahmadi Veshki2 M, Mohammadi M, Seyedpour P. Effects of moderate treadmill exercise on anxiety and serum corticosterone and igf-1 levels in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2022;31:1-16. doi: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.13.9
21. Mohseni F, Khaksari M, Rafeaie R, et al. Apelin 13 improves anxiety and cognition via hippocampal increases BDNF expression and reduction cell death in neonatal alcohol exposed rats. *Int J Pept Res Ther* 2021;27:1351-62. doi: 10.1007/s10989-021-10173-4
22. Eslimi D, Oryan S, Nasehi M, Zarindast MR. Effects of opioidergic systems upon anxiolytic-like behaviors induced in cholestatic rats. *Eur J Pharmacol* 2011;670:180-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.024
23. Reddy NR, Krishnamurthy S. Repeated olanzapine treatment mitigates PTSD like symptoms in rats with changes in cell signaling factors. *Brain Res Bull* 2018;140:365-77. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.06.003
24. Mohseni F, Garmabi B, Khaksari M. Apelin-13 attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against ethanol neurotoxicity in the neonatal rat hippocampus. *Neuropeptides* 2021;87:102130. doi: 10.1016/j.npep.2021.102130
25. Rafeaie R, Mohseni F. Neuroprotective effects of erythropoietin in fetal alcohol spectrum disorder: BDNF upregulation, reduced astrogliosis, and anxiety relief. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2025;86:917-27. doi: 10.15288/jsad.24-00389
26. Wang Z, Neylan TC, Mueller SG, Lenoci M, Truran D, Marmar CR, et al. Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:296-303. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.205
27. Niu W, Duan Y, Kang Y, Cao X, Xue Q. Propofol improves learning and memory in post- traumatic stress disorder (PTSD) mice via recovering hippocampus synaptic plasticity. *Life Sci* 2022;293:120349. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120349
28. Lee DH, Lee JY, Hong DY, Lee EC, Park SW, Lee MR, Oh JS. Neuroinflammation in post- traumatic stress disorder. *Biomedicine* 2022;10. doi: 10.3390/biomedicine10050953
29. Tsoy A, Saliev T, Abzhanova E, Turgambayeva A, Kaiyrylkyzy A, Akishev M, et al. The effects of mobile phone radiofrequency electromagnetic fields on β -amyloid-induced oxidative stress in human and rat primary astrocytes. *Neuroscience* 2019;408:46-57. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.058
30. Sugama S, Kakinuma Y. Noradrenaline as a key neurotransmitter in modulating microglial activation in stress response. *Neurochem Int* 2021;143:104943. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104943
31. Adabi R, Mohseni F, Masoudi A, Rafeaie R. Coenzyme Q10 mitigates anxiety- and depression-like behaviors in a fetal alcohol spectrum disorder model by suppressing hippocampal astrocytic reactivity, oxidative stress, and neuronal cell death. *J Stud Alcohol Drugs* 2026. doi: 10.15288/jsad.25-00290
32. Mohseni F, Rafeaie R. Ethical issues in sex based animal research: sex based exclusion and euthanasia of female laboratory animals as an ethical concern. *Journal of Applied Animal Ethics Research* 2026;1-5. doi: 10.1163/25889567-bja10071





Atomoxetine Suppresses Astrogliosis in Rats with PTSD and Exposed to Mobile Phone Electromagnetic Waves

Zeinab Safarzadeh Ghomi (M.Sc.)¹, Kataneh Abrari (Ph.D.)^{1*}

1- Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Hesarak, Karaj, Alborz, Iran.

Received: 7 February 2026, Accepted: 26 April 2026

Abstract:

Introduction: This study investigated the neuroprotective effects of atomoxetine on behavioral and hippocampal histopathological impairments in a rat model of PTSD under prolonged exposure to EMW.

Methods: Twenty-one adult male Wistar rats were allocated to three groups: Naive, control (PTSD+EMW+SAL), and treatment (PTSD+EMW+ATX). The control and treatment groups were exposed to mobile phone electromagnetic waves (EMW) for 44 successive days, with PTSD induced by the single-prolonged stress (SPS) method on day 30. From days 30 to 40, rats received intraperitoneal saline or atomoxetine injections (six times, every other day). Behavioral assessments, including the Open Field Test, Elevated Plus Maze, and Y-Maze, were carried out on days 41–43, followed by hippocampal tissue collection for immunohistochemical and histological analyses. Naive animals received saline injections without EMW exposure or SPS induction and underwent the same behavioral and histological evaluations.

Results: The results of the behavioral tests showed that EMW exposure in PTSD animals exacerbated anxiety disorders and reduced exploratory behaviors. Atomoxetine significantly improved these behavioral deficits. Neuronal counting of H&E-stained hippocampal sections revealed that control animals had a significant reduction in the number of neurons in the CA1 region. GFAP immunohistochemistry revealed a marked increase in astrogliosis. Both alterations were significantly attenuated by atomoxetine treatment.

Conclusion: Atomoxetine attenuates EMW -induced hippocampal injury and astroglial hyperactivity in PTSD rat models, underscoring its potential as a neuroprotective agent that targets both neuronal survival and glial homeostasis. These results suggest the therapeutic value of atomoxetine in hippocampal dysfunction induced by stress and EMW-induced hippocampal dysfunction.

Keywords: Astrogliosis, Hippocampal, Posttraumatic stress disorder, Cellular phone waves, Atomoxetine.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: K. Abrari, Email: k.abrari@khu.ac.ir

Citation: Safarzadeh Ghomi Z, Abrari K. Atomoxetine suppresses astrogliosis in rats with ptsd and exposed to mobile phone electromagnetic waves. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2026;21(1):19-28.

