مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۹، شهریور ۱۳۹۹، ۵۷۸-۵۶۹

اثر هایپرسین بر رفتارهای شبه اوتیسمی در مدل حیوانی جدایی از مادر: یک مطالعه تجربی

صدیقه خانجانی جلودار[۱]، محمدرضا بیگدلی[۲]، اکبر حاجی زاده مقدم[۳]

دریافت مقاله: ۹۹/۱/۲۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۹/۲۰/۲۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۹/٤/۲٤ پذیرش مقاله: ۹۹/٤/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: استرس ناشی از جدایی مادر در روزهای اولیه تولد سبب القاء رفتارهای اوتیستیک می‌شود. هایپرسین دارای خواص زیستی متعدد از جمله خواص ضد افسردگی و ضدالتهابی می‌باشد. لذا هدف این مطالعه تعیین اثر هایپرسین بر رفتارهای اوتیسمی القاء شده در مدل حیوانی جدایی از مادر در موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نژاد ویستار به دو گروه کنترل و جدایی از مادر تقسیم شدند. موش های صحرایی در گروه‌های جدایی از مادر روزانه به مدت یک‌ساعت در روزهای اول تا نهم پس از تولد از مادر جدا می‌شدند. گروه جدا شده از مادر به چهار زیرگروه اوتیسم، فلوکستین، هایپرسین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و هایپرسین (۵۰ میلی-گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. تیمارها در روز ۳۴- ۲۱ پس از تولد به موش‌های صحرایی گاواژ شد. در انتهای روز ۳۴ تمامی تست‌های رفتاری (تست گرومینگ، زمینه باز، تعامل اجتماعی و زمینه باز) از موش‌های صحرایی گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و تست تعقیبی Tukey استفاده شد.

یافته‌ها: در فرزندان موش صحرایی که از مادر جدا بوده‌اند، نقص در تعاملات اجتماعی (p=۰/۰۰۷)، رفتارهای تکراری (p=۰/۰۰۱) و اضطراب (p=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. این درحالی‌ست که هایپرسین سبب کاهش شاخص رفتارهای تکراری (p=۰/۰۱۱)، اضطراب (p=۰/۰۰۱) و نقص در تعاملات اجتماعی (p=۰/۰۳۱) در مدل جدایی از مادر می‌شود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که جدایی از مادر سبب بروز رفتارهای شبه اوتیسمی می‌شود و هایپرسین به دلیل خواص ضدافسردگی، توانایی بهبود رفتارهای شبه اوتیسمی را دارد.

واژه‌های کلیدی: هایپرسین، جدایی از مادر، رفتارهای شبه اوتیسمی، موش صحرایی

۱-دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه زیست جانوری، دانشکده علوم و زیست فناوری، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- استاد فیزیولوژی گروه زیست جانوری، دانشکده علوم و زیست فناوری، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۳- (نویسنده مسئول) دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.
تلفن: ۰۱۱-۳۵۳۰۲۴۵۳، دورنگار: ۰۱۱-۳۵۳۰۲۴۵۰، پست الکترونیکی: a.hajizadeh@umz.ac.ir

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

مقدمه

اختلالات طیف اوتیسم، اختلال تکامل عصبی است که در سال های اول زندگی ظاهر می‌شود و شیوع آن در پسران ۴ برابر بیش‌تر از دختران است [۱]. از مهم‌ترین علائم اوتیسم، نقص در تعاملات اجتماعی، اضطراب، افسردگی همراه با رفتارهای تکراری می‌باشد. مطالعات نشان داده که سطوح بالای تغییرات رفتارهای تکراری و کاهش تعاملات اجتماعی بدلیل تغییرات در سطوح ناقلین عصبی مانند دوپامین، سروتونین و گابا می‌باشد [۲]. علت عمده وقوع اوتیسم شامل تعامل پیچیده میان عوامل محیطی و ژنتیکی می‌باشد [۳]. امروزه مطالعات گسترده نشان داده اند که فیزیولوژی و تکامل عصبی نوزادان تحت تاثیر رابطه مادر و فرزند در دوران اولیه پس از تولد می باشد. بنابراین استرس ناشی از جدایی مادر و فرزند در دوران اولیه پس از تولد ممکن است منجر به نقص در فرآیند نوروژنز و بروز اختلالات رفتارهای عاطفی و احساسی نوزاد می‌شود [۴]. بنابراین مطالعات متعدد نشان دادند که جدایی از مادر در مدل حیوانی منجر به بروز نقص یادگیری و رفتارهای شبه اوتیسم هم‌چون رفتارهای تکراری، افسردگی و اختلالات اجتماعی می‌شود. افسردگی یکی از اختلالات ذهنی رایج است که احتمالاً براساس وقوع عوامل استرس‌زا در مغز به وجود می‌آید و به شدت با نقص یادگیری درارتباط است. با این وجود مکانیسم دقیق و عوامل به وجود آمدن آن به تحقیقات بیش‌تر نیاز دارد [۵]. از طرفی مطالعات گزارش کردند ترکیبات ضد افسردگی مانند فلوکستین تا حدودی توانایی بهبود رفتارهای اوتیسمی را دارند [۶]. هایپرسین *Hypericum perforatum* یکی از مهم‌ترین ترکیبات فعال موجود در گیاه می‌باشد. هایپرسین دارای خواص بیولوژیکی متعدد از جمله ضد میکروبی [۷]، ضد التهابی [۸]، ضد افسردگی [۹] می‌باشد. در واقع در مطالعات متعدد هایپرسین به عنوان ترکیب طبیعی، تثبیت کننده قوی خلق و خوی معرفی شده است. هایپرسین در درمان بیماری های نورولوژیک، درد عصبی و افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. هم‌چنین در درمان بیماران آلزایمری به عنوان داروی خوراکی مؤثر بوده است [۱۰]. از آنجایی که هایپرسین به خوبی از سد خونی- مغزی عبور می‌کند و نسبت به داورهای شیمیایی دارای عوارض جانبی کم‌تر می‌باشد، در این مطالعه به بررسی اثر هایپرسین بر رفتارهای اضطرابی، تعاملات اجتماعی، افسردگی و رفتارهای تکراری ناشی از جدایی مادر پرداخته شده است. هدف از این مطالعه، تعیین اثر هایپرسین بر رفتارهای شبه اوتیسمی در مدل حیوانی جدایی از مادر در موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۷ در دانشگاه مازندران به انجام گردید. تمامی حیوانات براساس منشور اخلاق زیستی دانشگاه مازندران با کد اخلاق (IR.UMZ.REC.1397.0100) نگه‌داری شدند. به موش صحرایی نر و ماده نژاد ویستار اجازه جفت‌گیری داده شد. موش‌های باردار در قفس‌های پلاستیکی و در دمای ۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۱۰ ±۵۰ درصد و با چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ساعته نگه‌داری شدند.

فرزندان متولد شده به دو گروه کنترل و اوتیسم تقسیم شدند. در گروه کنترل، در تمامی ۲۱ روز پس از تولد، نوزادان در کنار مادر نگه‌داری شدند و تحت هیچ‌گونه تیماری قرار نگرفتند. موش‌ها در گروه اوتیسم در روز ۱ تا ۹ پس از تولد به مدت ۶۰ دقیقه در یک جعبه پلاستیکی (به قطر ۹سانتی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

متر و عمق ۸ سانتی متر، دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد) فاقد بستر پوشالی جدا از مادر، نگه‌داری می‌شدند. فرآیند جدایی از مادر در ساعت ۱۲-۹ صبح انجام می‌گرفت [۱۱]. بعد از اتمام دوره شیردهی، نوزادان جدا شده از مادر به ۴ گروه اوتیسم، فلوکستین، هایپرسین ۱۰و هایپرسین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. در گروه‌های اوتیسم تیمار به ترتیب فلوکستین (غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هایپرسین (۱۰و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به مدت ۱۴روز در ساعت ۱۰تا ۱۲ به روش گاواژ دریافت می‌کردند [۱۲]. تمامی گروه‌ها در روزهای۳۶-۳۴ پس از تولد، توسط تست های رفتاری مورد آزمون قرار گرفتند [۲۴].

ابتدا، تست تعامل اجتماعی(Social Interaction test) در دستگاه سه اتاقه انجام شد. این تست به مدت ۵ دقیقه در فضای مستطیل شکلی با ابعاد ۱۹*۴۳ سانتی‌متر که با دیواره هایی با ارتفاع ۲۲ سانتی‌متر به سه قسمت تقسیم شده بود انجام گرفت. دو محفظه سیمی با درب قابل جدا شدن که موش غریبه و آشنا در آن قرار می‌گرفت، در دو اتاقک جانبی قرار داشت. موش مورد آزمون به منظور سازگاری با محیط به مدت ۵ دقیقه در اتاقک خالی قرار داده می‌شد. در روز آزمون هر موش به مدت ده دقیقه با دوربین دیجیتال (Nicon D3500) مورد بررسی قرار می‌گرفتند و مدت زمان گذرانده شده در هر اتاقک ثبت می‌شد [۱۳]. شاخص تعاملات اجتماعی با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{Sociability} = \frac{\text{مدت زمان سپری شده در اتاقک موش غریبه}}{\text{مدت زمان سپری شده در اتاقک خالی}}$$

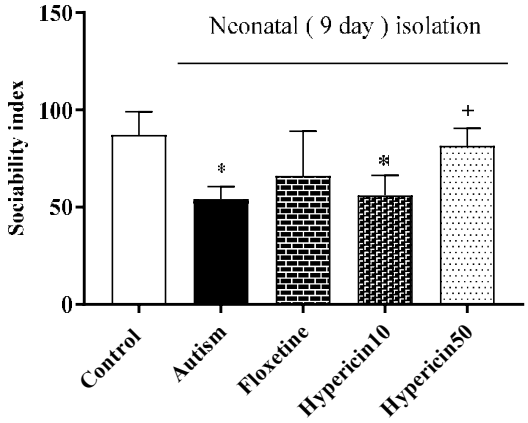
آزمون زمینه باز (Open field) در اتاقی با نور استاندارد و در سکوت انجام گرفت. حیوانات ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه پیش از شروع آزمون به اتاق انتقال داده می‌شوند تا به فضای اتاق عادت کنند. اتاقک تست ۴ ضلعی با ابعاد ۴۰*۱۰۰*۱۰۰ سانتی‌متر است. هر آزمون ۱۵ دقیقه به طول می‌انجامد و مدت زمانی که موش در وسط صفحه قرار دارد و شاخص فعالیت حرکتی (line crossing)، مشاهده و به وسیله کورنومتر (مدل ps-1000ساخت شرکت pursun چین) و به صورت دستی شمارش و ثبت شد [۱۴].

تست گرومینگ (Self-Grooming) در اتاقک زمینه بازی با ابعاد ۶۰سانتی‌متر *۶۰ سانتی‌متر انجام شد. به منظور فرآیند سازش‌پذیری حیوانات به مدت ۵ دقیقه در اتاقک زمینه باز، قرار گرفتند. ۲۴ساعت بعد از عادت پذیری، حیوانات به مدت ۱۵ دقیقه در اتاقک تست قرار داده شده و پارامترهای گرومینگ شامل مدت زمان لیسیدن دست، پاها و اندام تناسلی اندازه‌گیری شد [۱۴]. در ابتدا برای ارزیابی توزیع نرمال داده‌ها از تست Shapiro–Wilk استفاده شد ($P<۰/۰۵$). سپس برای تجزیه و تحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و در صورت معنی‌دار شدن از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. تمامی نتایج به صورت (انحراف معیار ± میانگین) بیان شدند. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism نسخه ۸ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها ($P<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

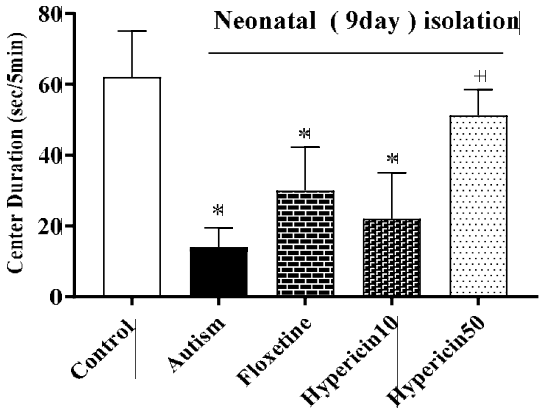
نتایج

شاخص تعاملات اجتماعی در گروه اوتیسم به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است (p=۰/۰۰۷). در گروه دریافت کننده هایپرسین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، شاخص تعاملات اجتماعی به طور معنی‌داری نسبت به گروه اوتیسم افزایش یافته است (p=۰/۰۳).



نمودار ۱- اثر هایپرسین بر شاخص تعاملات اجتماعی در موش مدل جدایی از مادر. (انحراف معیار ± میانگین) ، (آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه، Tukey). *P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل، +P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه اوتیسم.

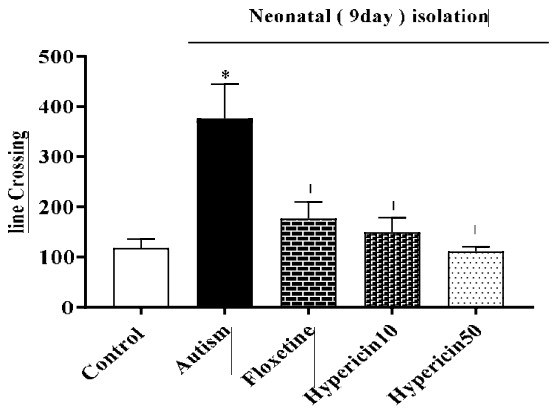
نمودار ۲ نشان دهنده مدت زمان ماندن در مرکز در تست زمینه باز می‌باشد. مدت زمان ماندن درمرکز در گروه اوتیسم به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است (p=۰/۰۰۱). این درحالی است که این زمان در گروه دریافت کننده هایپرسین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری نسبت به گروه اوتیسم افزایش یافته است (p=۰/۰۰۱).



نمودار ۲- اثر هایپرسین بر مدت زمان ماندن در مرکز در موش مدل جدایی از مادر (انحراف معیار ± میانگین) ، (آزمون تحلیل واریانس یکطرفه، Tukey). *P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل، +P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه اوتیسم.

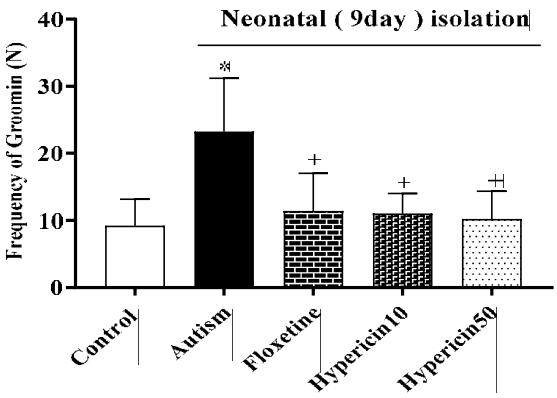
شاخص فعالیت حرکتی (line crossing) محاسبه شده در تست زمینه باز در نمودار ۳ به نمایش گذاشته شده است. در گروه اوتیسم به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داده است (p=۰/۰۰۱). این درحالی است که این شاخص در گروههای دریافت کننده فلوکستین و هایپرسین با دوز ۱۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری نسبت به گروه اوتیسم کاهش یافته است (p=۰/۰۰۱).

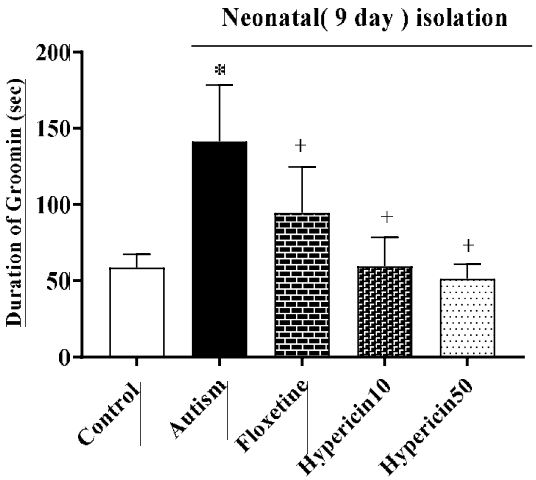
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]



نمودار ۳- اثر هایپرسین بر فعالیت حرکتی در موش مدل جدایی از مادر (انحراف معیار ± میانگین) ، (آزمون تحلیل واریانس یکطرفه، Tukey). P<۰/۰۵*،در مقایسه با گروه کنترل، P<۰/۰۵ +در مقایسه با گروه اوتیسم.

نمودار ۴ نشان دهنده مدت زمان و تعداد دفعات گرومینگ می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، مدت زمان و تعداد دفعات گرومینگ به طور معنی‌داری در گروه اوتیسم نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (p=۰/۰۰۳)،(p=۰/۰۰۱). درحالی‌که این دو شاخص در گروه‌های دریافت کننده فلوکستین (p=۰/۰۱۵)، (p=۰/۰۳۸)، هایپرسین در دوز ۱۰(p=۰/۰۰۲)، (p=۰/۰۱۱) و ۵۰ (p=۰/۰۰۱)، (p=۰/۰۰۶) نسبت به گروه اوتیسم کاهش معنی‌داری داشته اند.





نمودار ٤- اثر هایپرسین بر (الف) تعداد دفعات (ب) مدت زمان گرومینگ در موش مدل جدایی از مادر (انحراف معیار ± میانگین)، (آزمون تحلیل واریانس یکطرفه، Tukey). P<۰/۰۵*،در مقایسه با گروه کنترل، P<۰/۰۵ +در مقایسه با گروه اوتیسم.

بحث

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که موش‌های صحرایی جوانی که در شرایط جدایی از مادر در روزهای ۱ تا ۹ تولد قرار گرفتند، رفتارهای شبه اوتیسم مانند اختلال تعامل اجتماعی، رفتارهای تکراری و افسردگی/ اضطراب نشان می‌دهند. مطالعات پیشین نشان داده است که بروز این رفتارهای ناهنجار همراه با تغییر نورون‌زایی در نواحی مختلف مغز از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

جمله هیپوکمپ می‌باشد [۱۱]. علاوه بر این در این مطالعه مشاهده شده است که تجویز هایپرسین بلافاصله بعد از جدایی از مادر سبب بهبود رفتارهای اوتیستیک می‌شود. درمجموع این مطالعه نشان می‌دهد که فرآیند جدایی از مادر می‌تواند سبب القاء رفتارهای شبه اوتیسم شود، این درحالی است که هایپرسین می‌تواند پتانسیل درمان مؤثر بر افسردگی و رفتارهای اوتیستیک ناشی از فرآیند جدایی از مادر داشته باشد.

از آنجایی که بیماری‌های انسانی مثل اوتیسم از تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی به وجود می‌آیند، ایجاد مدل حیوانی بسیار دشوار است. اما مدل جدایی از مادر به طور گسترده‌ای به عنوان مدل حیوانی برای مطالعه تغییرات طولانی مدت شامل اختلالات یادگیری، کاهش حساسیت به درد و افزایش افسردگی / اضطراب مورد قبول می‌باشد [۱۵، ۱۱]. این مطالعه نیز در راستای مطالعات پیشین [۱۷-۱۶] تأیید شد که مدل جدایی از مادر به عنوان یک مدل قابل قبول برای ارائه رفتارهای شبه اوتیسمی می‌باشد. در این مطالعه مشاهده شد که جدایی از مادر سبب افزایش اضطراب، افسردگی و رفتارهای تکراری می‌شود. علاوه براین مطالعات ما نشان داد که جدایی از مادر منجر به بروز اختلال در تعامل اجتماعی نیز می‌گردد. در راستای این مطالعه، Wu و همکارانش نشان دادند که جدایی از مادر سبب بروز اختلال افسردگی، اضطراب و تعاملات اجتماعی می‌شود که همراه با اختلال در نورون‌زایی در موش‌های بالغ می‌باشد [۱۱]. مطالعات متعدد، بروز رفتارهای اوتیستیک را در مدل جدایی از مادر به همراه کاهش نورون‌زایی در نواحی مختلف مغز گزارش کرده‌اند [۱۹-۱۸].

Račekov و همکاران گزارش کرده‌اند که جدایی از مادر در روزهای اولیه پس از تولد سبب تغییر در پلاستیسیته و کاهش نورون زایی در قسمت‌های مختلف مغز نوزادان می‌شود که این کاهش نورون‌زایی در نوروپاتوژنز اوتیسم دخیل می‌باشد [۱۸]. khalaj و همکارانش نشان دادند که افزایش فاکتورهای التهابی سبب بروز رفتارهای اوتیستیک می‌شود. هم‌چنین مطالعات اخیر تغییرات اپی‌ژنتیک را در بروز رفتارهای اوتیستیک مرتبط دانسته‌اند. بنابراین تحقیقات بیش‌تر برای بررسی عوامل اپی‌ژنتیک در بهبود و کاهش استرس ناشی از جدایی مادر لازم است [۲۰-۲۱].

علاوه بر این مطالعات متعدد توانایی هایپرسین به عنوان تثبیت کننده خلق و خوی را در درمان افسردگی گزارش کرده‌اند و هم‌چنین هایپرسین را به عنوان ترکیب ضد افسردگی طبیعی قوی معرفی کرده‌اند. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ گزارش شده است که هایپرسین با اثر ضدالتهابی و سرکوب فاکتورهای التهابی، دارای پتانسیل درمانی در بیماری تحلیل عصبی مانند آلزایمر می‌باشد [۱۲]. براساس این شواهد علمی در این مطالعه به بررسی اثر هایپرسین بر درمان اوتیسم پرداخته شد. براساس داده‌های این مطالعه مشاهده شد که هایپرسین توانایی بهبود ویژگی‌های اوتیستیک مانند نقص در رفتارهای اجتماعی، افزایش اضطراب، رفتار تکراری گرومینگ و افسردگی در مدل حیوانی جدایی از مادر دارد. همچنین مشاهده شده است که تفاوت معنی‌داری در بین گروه هایپرسین و فلوکستین به عنوان داروی افسردگی مشاهده نشده است. در راستای این مطالعه Zhang و همکارانش نشان دادند که هایپرسین توانایی بهبود اختلالات یادگیری در مدل

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

آلزایمر را دارد که این ویژگی به توانایی هایپرسین در کاهش سیتوکین‌های التهابی در هیپوکمپ نسبت داده‌اند [۱۲]. هم‌چنین گزارش شده است که هایپرسین سبب مهار تولید فاکتورهای های التهابی مانند اینترلوکین -۱۲ و اینترلوکین-۱ می‌شود. Tusevski و همکارانش نشان دادند، خاصیت ضد افسردگی هایپرسین از طریق افزایش نوروترانسمیترها مانند دوپامین و سروتونین میانجی می‌شود [۲۳]. در این مطالعه نیز احتمالا هایپرسین از طریق تعدیل نوروترانسمیترها و مهار التهاب القاء شده در مدل اوتیسم سبب بهبود و مهار رفتارهای اوتیستیک در مدل حیوانی جدایی از مادر شده است. به دلیل طی کردن دوران بارداری و پیر شدن مادر، در این مطالعه از نوزادان مادرهای متفاوت استفاده شد که از محدودیت‌های مطالعه می باشد، هم‌چنین پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی از تست‌های بالینی و ژنتیکی برای یررسی بیشتر و دقیقتر مکانیسم اثرات هایپرسین بر نوزادان مدل حیوانی جدایی از مادراستفاده شود.

نتیجه‌گیری

به طورکلی مطالعه حاضر نشان داده است که ایزولاسیون فرزندان و استرس جدایی از مادر در دوره بحرانی پس از تولد می‌تواند سبب بروز رفتارهای اوتیستیک شود، هایپرسین توانایی تعدیل رفتارهای اوتیسمی نظیر افسردگی و اضطراب و نقص در تعامل اجتماعی را دارد. هرچند مکانیسم دقیق اثر هایپرسین بر مدل اوتیسم نیاز به مطالعات بیش‌تر در آینده دارد، احتمالاً هایپرسین از طریق مهار التهاب و تعدیل نوروترانسمیترها سبب بهبود رفتارهای اوتیسمی شده است.

تشکر و قدردانی

از حمایتهای معاونت علمی پژوهشی دانشگاه شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از حمایت های بی دریغ جناب دکتر محمد نبوی در تهیه هایپرسین و جناب آقای علی اسلامی در مراحل عملی آزمایش، نهایت تشکر و قددردانی به عمل می‌آید.

References

[1] Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, Park BY, Snyder NW, Schendel D, Volk H, Windham GC. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual review of public health* 2017 20(38): 81-102.

[2 Juruena MF, Eror F, Cleare AJ, Young AH. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *In Anxiety Disorders* 2020 (pp. 141-53).

[3]Zhang R, Zhou J, Ren J, Sun S, Di Y, Wang H, An X, Zhang K, Zhang J, Qian Z, Shi M. *Transcriptional and splicing dysregulation in the prefrontal cortex in valproic acid rat*

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]

[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

model of autism. Reproductive Toxicology 2018 1(77): 53-61.

[4] Javaheri ES, Bigdeli MR, Zibaii MI, Dargahi L, Pouretemad HR. Optogenetic Stimulation of the Anterior Cingulate Cortex Ameliorates Autistic-Like Behaviors in Rats Induced by Neonatal Isolation, Caudate Putamen as a Site for Alteration. *Neuromolecular Medicine* 2019; 21(2): 132-42.

[5] Kambali MY, Anshu K, Kutty BM, Muddashetty RS, Laxmi TR. Effect of early maternal separation stress on attention, spatial learning and social interaction behaviour. *Experimental brain research* 2019; 237(8): 1993-2010.

[6] March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292(7): 807-20.

[7] Yow CM, Tang HM, Chu ES, Huang Z. Hypericin-mediated photodynamic antimicrobial effect on clinically isolated pathogens. *Photochemistry and Photobiology* 2012; 88(3): 626-32.

[8] Kang BY, Chung SW, Kim TS. Inhibition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by parthenolide, a predominant sesquiterpene lactone in Tanacetum parthenium: involvement of nuclear factor-κB. *Immunology Letters* 2001; 77(3): pp:159-63.

[9] Zhai XJ, Chen F, Chen C, Zhu CR, Lu YN. LC–MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015; (169): 363-9.

[10] Saroya AS, Singh J. Neuropharmacology of Genus Hypericum: Hypericin and Hyperforin. In Pharmacotherapeutic Potential of Natural Products in Neurological Disorders *Springer* 2018 (pp. 17-41).

[11] Wu X, Bai Y, Tan T, Li H, Xia S, Chang X, Zhou Z, Zhou W, Li T, Wang YT, Dong Z. Lithium ameliorates autistic-like behaviors induced by neonatal isolation in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014 26(8):234.

[12] Zhang M, Wang Y, Qian F, Li P, Xu X. Hypericin inhibits oligomeric amyloid β42-induced inflammation response in microglia and ameliorates cognitive deficits in an amyloid β injection mouse model of Alzheimer's disease by suppressing MKL1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016 2; 481(1-2): 71-6.

[13] Ha S, Park H, Mahmood U, Ra JC, Suh YH, Chang KA. Human adipose-derived stem cells ameliorate repetitive behavior, social deficit and anxiety in a VPA-induced autism mouse model. *Behavioural Brain Research* 2017; 15(317): 479-84.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

[14] Won H, Lee HR., Gee HY, Mah W, Kim JI, Lee J, Park SG. Autistic-like social behaviour in Shank2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function. Nature 2012; 486(7402): 261.

[15] Rincel M, Darnaudéry M. Maternal separation in rodents: a journey from gut to brain and nutritional perspectives. *Proceedings of the Nutrition Society* 2020; 79(1): 113-32.

[16] Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Frontiers in Neurology* 2015; 26(6)107.

[17] Tan T, Wang W, Xu H, Huang Z, Wang YT, Dong Z. Low-frequency rTMS ameliorates autistic-like behaviors in rats induced by neonatal isolation through regulating the synaptic GABA transmission. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2018; 28(12)46.

[18] Toda T, Gage FH. Adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell and Tissue Research* 2018; 373(3): 693-709.

[19] Račeková E, Lievajová K, Danko J, Martončíková M, Flešárová S, Almašiová V, Orendáčová J. Maternal separation induced alterations of neurogenesis in the rat rostral migratory stream. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2009; 29(6-7): 811-9.

[20] Kambali MY, Anshu K, Kutty BM, Muddashetty RS, Laxmi TR. Effect of early maternal separation stress on attention, spatial learning and social interaction behaviour. *Experimental Brain Research* 2019 1;237(8): 1993-2010.

[21] Marco EM, Valero M, de la Serna O, Aisa B, Borcel E, Ramirez MJ, Viveros MP. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology* 2013; 1(68)223-31.

[22] Kang BY, Chung SW, Kim TS. Inhibition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by parthenolide, a predominant sesquiterpene lactone in Tanacetum parthenium: involvement of nuclear factor-κB. *Immunology Letters* 2001;77(3): 159-63.

[23] Tusevski O, Krstikj M, Stanoeva JP, Stefova M, Simic SG. Phenolic profile and biological activity of Hypericum perforatum L.: Can roots be considered as a new source of natural compounds?. *South African Journal of Botany* 2018; 1(117) 301-10.

[24] Khalaj, R., Moghaddam, A.H. and Zare, M. Hesperetin and it nanocrystals ameliorate social behavior deficits and oxido-inflammatory stress in rat model of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2018; 69: pp.80-7.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]
[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]

The Effect of Hypericin on Autism Like Behavior in Maternal Separation Animal Model: An Experimental Study

S. Khanjani Jelodar[1], M. Bigdeli[2], A. Hajizadeh Moghaddam[3]

Received: 16/04/2020 Sent for Revision: 09/05/2020 Received Revised Manuscript:13/05/2020 Accepted: 20/05/2020

Background and Objectives: The stress caused by maternal separation in the early days after birth induces autistic behaviors. Hypericin has many biological properties, including antidepressant and anti-inflammation. Therefore, this study aimed at determining hypericin effect on autism behaviors that induced by maternal separation model.

Materials and Methods: In this experimental study, Wistar rats were divided into two control and maternal separation groups. The rats in the maternal separation group were subjected to individual separation from their mother for 1 h per day (postnatal day1-9). The maternal separation group was divided into 4 subgroups: Autism, fluoxetine, hypericin (10mg/kg), hypericin (50mg/kg). Treatment was gavaged in pups on postnatal day 21-34. In the end of day 34, neurobehavioral tests (grooming, social interaction and open field test) were carried out. Statistical analysis and between group comparison were performed using one-way ANOVA followed by Tukey's test.

Results: In the pups subjected to individual isolations from their mother, social deficits (p=0.007), excessive repetitive behavior (p=0.001), and anxiety (p=0.001) were increased. Whereas, hypericin could reduce repetitive behaviors index (p=0.011), anxiety (p=0.001) and social interaction deficits (p=0.031) in the maternal isolation autism rat model.

Conclusion: These findings indicated that maternal separation may produce autistic-like behaviors, and hypericin through antidepressant effect may be a potential therapeutic agent against autistic-like behavior.

Key word: Hypericin, Maternal separation, Autistic-like behaviors, Rat

Funding: This study did not have any funds.**Conflict of interest**: None declared.

Ethical approval: The animal experiments were approved by the Institutional Animal Ethics Committee (IR.UMZ.REC.1397.0100), which follows the principles of the University of Mazandaran for the Use of Animals.

How to cite this article: Khanjani Jelodar S, Bigdeli M, Hajizadeh Moghaddam A. The Effect of Hypericin on Autism Like Behavior in Maternal Separation Animal Model: An Experimental Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 19 (5): 569-78. [Farsi]

1- PhD Student of Physiology, Dept. of Animal Science, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0003-0902-5514

2-Prof.of Physiology, Dept. of Animal Science, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran,ORCID: 0000-0003-4331-1047

3- Associate Prof. of Physiology, Dept. of Animal Science, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran, ORCID: 0000-0002-0843-8440

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.6.4.7]

[DOI: 10.29252/jrums.19.6.569]