



بررسی تغییرات رفتاری - شناختی تزریق والپروئیک اسید در دوران بارداری بر نوزادان موش صحرایی، القاء مدل حیوانی بیماری اوتیسم :

هانیه نیک فرجام<sup>۱</sup>، علی مقیمی<sup>۲</sup>، محمود حسینی<sup>۳</sup>، ناصر مهدوی شهری<sup>۴</sup>، محمد امین عدالت منش<sup>۵</sup>

۱-دانشجو گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

۲-عضو هیات علمی گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

۳-عضو هیات علمی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴-عضو هیات علمی گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

۵-دانشجو گروه فیزیولوژی، دانشکده، دانشگاه علوم و تحقیقات فارس

مقدمه: بیماری اوتیسم، یک اختلال تکاملی عصبی است و با علائمی نظیر ضعف در برقراری ارتباطات اجتماعی، انجام رفتارها و حرکات کلیشه ای تکراری و ضعف در ارتباطات کلامی و غیر کلامی، مشخص می شود که اتیولوژی آن به میزان ناچیزی درک شده است. بدین منظور نیاز به ایجاد مدل های حیوانی معتبر جهت شناخت بهتر این بیماری وجود دارد. والپروئیک اسید، دارویی ضد صرع است که می تواند دارای اثرات ترانژنیک و ریسک تولد نوزادان اتیستیک باشد. از این رو می تواند به عنوان القاگر مدل اوتیسم در رت ها به کار گرفته شود. روشها: ۱۲ روز پس از بارداری، والپروئیک اسید (VPA, 500mg/kg) به صورت درون صفاقی، به رت های گروه تست و PBS نیز به گروه کنترل تزریق شد. پس از به دنیا آمدن نوزادان، تعداد و وزن هر یک مشخص گردید. جهت ارزیابی ابتلای نوزادان به اوتیسم، تست های رفتاری، شامل ارزیابی رفتارهای اجتماعی (Social interaction test)، تست رفتارهای تکراری (Y-Maze)، تست تحمل درد (Hot Plate)، تست اضطراب (Elaveted Plus Maze)، و تست های سنجش حافظه (Passive avoidance) انجام شدند. یافته ها: یافته های این پژوهش، کاهش معنی داری در رفتارهای اجتماعی، افزایش رفتارهای کلیشه ای تکراری، افزایش آستانه تحمل درد، افزایش میزان ترس و اضطراب، و افزایش حافظه مبتنی بر ترس را در گروه تست، در مقایسه با گروه کنترل، طی آزمون های مختلف نشان داده اند. با افزایش سن، تفاوتی در بروز پاسخ های رفتاری مشاهده نشد. نتیجه گیری: بر اساس این نتایج، تجویز والپروئیک اسید در دوران بارداری، می تواند ریسک تولد نوزادان مبتلا به اوتیسم را تشدید نماید. مدل والپروئیک اسید می تواند به عنوان یک مدل حیوانی معتبر جهت مطالعات رفتاری، شناختی و مولکولی بیماری اوتیسم به شمار رود.

واژگان کلیدی: بیماری اوتیسم، مدل حیوانی، والپروئیک اسید، ارزیابی های رفتاری شناختی

**Behavioral-cognitive alterations of valproic acid injection, during pregnancy in wistar rat infants, animal model of autism :**

Haniyeh Nikfarjam<sup>1</sup>, Ali Moghimi<sup>2</sup>, Mahmood Hosseini<sup>3, 4, 5</sup>

**Introduction:** Autism is a neurodevelopmental disorder and characterized by impairments in social interactions, stereotyped-repetitive behaviors and movements, and deficits in verbal and nonverbal communication that its etiology is poorly understood. For this reason, we need the valid animal models to better understanding of this disorder. Valproic acid (VPA), an anticonvulsant drug, has teratogenic effects and highly risk in autistic disorder. Therefore VPA could be used as a benefit inducer for rat model of autism. **Methods:** 12 days after gestation, VPA (500 mg/kg ) were injected to VPA treated pregnant rats, while vehicle treated rats received PBS intraperitoneally. In zero postnatal day (PD0), we determined numbers and weight of pups in each groups. for evaluation of behavioral alterations, several tests, such as social interaction test (social behavior), Y-maze (stereotyped-repetitive behaviors and movements), hot plate (nociception and tactile threshold), elevated plus maze (anxiety), Morris water maze and passive avoidance test (spatial memory and fear conditioned memory, respectively) were done in PD30 and PD60. **Result :** we observed significant decrease in social behaviors, increase of stereotyped-repetitive behaviors and movements, increase of nociceptive threshold, increase of fear and anxiety, and increase of fear conditioned memory in VPA rats compared to controls. There is no significant differences between PD30 and PD60. **Conclusions:** according to our results, Rats Prenatally Exposed to VPA, could be increased the risk of autism. Our results support the validity of the proposed VPA animal model of autism and its usefulness for behavioral, cognitive and molecular studies.

**Keywords:** *Autism, Animal model, Valproic Acid, Behavioral Cognitive Evaluations*