

Original article

Studying the Effect of Fluoxetine during Adolescence on Anxiety-like Behaviors and Cognitive Function in Male Rats with Reduced Serotonin Levels in Early Life

Hakimeh Saadati^{1,2*}, Nona Sakhaie³, Farshid Sadegzadeh³

1. Pharmaceutical Sciences Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Physiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Students Research Committee, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* **Corresponding author.** Tel: +984533534687, Fax: +984533534703, E-mail: h.saadati@arums.ac.ir

Article info

Article history:

Received: Oct 4, 2025

Accepted: Nov 2, 2025

Keywords:

Para-chlorophenylalanine

Serotonin

Cognitive Functions

Anxiety-like Behaviors

Fluoxetine

ABSTRACT

Background: Serotonin plays a pivotal role in regulating emotional and cognitive behaviors. Early-life serotonin depletion can have long-term effects on anxiety-like behaviors and memory performance. This study examined the impact of early-life serotonin depletion via parachlorophenylalanine (PCPA) administration and subsequent fluoxetine (FLX) treatment during adolescence on anxiety-like behaviors and cognitive functions in male rats.

Methods: Thirty-two male rat pups were randomly assigned to four groups (n=8 per group): Control group; PCPA group (received 100 mg/kg parachlorophenylalanine subcutaneously from postnatal days 10 to 20); FLX group (treated with fluoxetine from days 21 to 60); PCPA+FLX group (received PCPA from days 10 to 20, followed by fluoxetine from days 21 to 60). Anxiety-like behaviors were assessed using the Open Field (OFT) and Elevated Plus Maze (EPM) tests. Cognitive functions were evaluated through the Passive Avoidance and Novel Object Recognition (NOR) memory tests. Data were analyzed using one-way ANOVA and expressed as Mean $\pm$ SEM.

Results: Neonatal PCPA treatment (100 mg/kg) increased anxiety-like behaviors and impaired performance in the Novel Object Recognition and Passive Avoidance tests. Adolescent fluoxetine treatment mitigated anxiety-like behaviors and improved passive avoidance memory but had no significant effect on novel object recognition memory.

Conclusion: Early-life serotonin depletion induces persistent effects on anxiety-like behaviors and cognitive performance. Fluoxetine treatment during adolescence can ameliorate some of these effects, with efficacy depending on the specific behavior and neural circuits involved. These findings have clinical implications for treating anxiety and cognitive disorders in individuals with early-life serotonin deficiencies. Future studies should investigate sex-dependent effects and underlying molecular mechanisms.

How to cite this article: Saadati H, Sakhaie N, Sadegzadeh F. Studying the Effect of Fluoxetine during Adolescence on Anxiety-like Behaviors and Cognitive Function in Male Rats with Reduced Serotonin Levels in Early Life. J Ardabil Univ Med Sci. 2025;25(3):

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Extended Abstract

Background: The neonatal stage is a critical period of neuronal development, essential for understanding the causes and developmental issues, as well as mental disorders such as stress, depression, and cognitive impairment in adulthood. Studies have shown that exposure to harmful chemical agents in early life can have long-term effects on behavior, as this period is a sensitive time for neural network development. Adolescence also represents a dynamic period of brain maturation characterized by extensive synaptic remodeling, myelination, and refinement of monoaminergic circuits, rendering it a second critical window of vulnerability and opportunity for psychopharmacological intervention. Among monoamines, serotonin (5-HT) plays a pivotal role in modulating prefrontal-hippocampal connectivity, cognitive flexibility, and emotional regulation functions, frequently impaired in neurodevelopmental impairments such as anxiety, depression, and attention-deficit/hyperactivity disorder.

The neurotransmitter serotonin is an important brain neurotransmitter that is present during development and throughout an individual's life. In fact, serotonin plays two critical roles in the brain. First, during development, it acts as a neurotrophic growth factor, promoting the maturation of the serotonergic system and the nervous system, contributing to vital processes, such as cell proliferation, migration, myelination, synaptogenesis, and dendritic growth. Its secondary role is as a neurotransmitter in the developed brain that regulates cognitive functions, attention, emotions, sleep, pain, and irritability. Additionally, serotonin plays a fundamental role in regulating the stress response system, or the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with changes in this axis leading to anxiety disorders and depression. Several documents have indicated that disorders in the serotonergic system, as a key developmental factor, contribute to mental impairments such as schizophrenia, anxiety, mood disorders, and autism. In addition, a reduction in serotonin during early life, between 10-20 days after birth, using tryptophan hydroxylase inhibitors or para-chlorophenylalanine (PCPA), leads to

reduced synaptic density and impairments in spatial memory in the adult brain. Early-life 5-HT depletion produces lasting deficits in anxiety regulation and cognitive flexibility, recapitulating endophenotypes of stress-related and neurodevelopmental disorders.

Fluoxetine (FLX), a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), a commonly used antidepressant, is usually prescribed for treating mental disorders in adolescents. In fact, FLX is the only antidepressant approved by the FDA for pediatric major depressive disorder (ages 8–17) and obsessive-compulsive disorder (ages 7–17), yet its neurodevelopmental impact during adolescence remains incompletely understood. Prior animal studies have shown that treatment with fluoxetine during adolescence triggers lasting cognitive abnormalities and alters hippocampal and cerebral neuroplasticity, changes that persist into adulthood. Subsequent administration of FLX is studied for its potential to modulate long-term behavioral and cognitive outcomes. Research indicates that FLX can exert both protective and adverse effects, depending on timing, dosage, and the specific model. Preclinical and clinical evidence reveal a dual-faced profile of adolescent FLX: low-to-moderate doses (5–10 mg/kg in rodents; 10–20 mg/day in humans) exert anxiolytic, pro-cognitive, and neuroplastic effects. Conversely, high doses cause cognitive impairment and apoptosis of the dentate gyrus. Consequently, the present study aims to evaluate the impacts of adolescent FLX administration (5mg/kg) on cognitive functions and anxiety-like behaviors following early life serotonin depletion.

Methods: In the present work, we studied the effects of adolescent treatment with FLX following postnatal (PND 10–20) administration of para-chlorophenylalanine (PCPA, 100mg/kg, s.c.) on anxiety-like behavior and cognitive functions. Thirty-two male pups were selected for present work and allocated into four groups (n=8 per group): Control group; PCPA group (received 100 mg/kg PCPA subcutaneously from postnatal days 10 to 20); FLX group (treated with fluoxetine 5mg/kg from days 21 to 60); PCPA+FLX group (received PCPA from days 10 to 20, followed by fluoxetine from days 21 to 60). Fluoxetine hydrochloride was dissolved in sterile distilled water and prepared fresh

daily to minimize degradation. The solution was protected from light and maintained at room temperature until administration. The target doses (5mg/kg body weight) were selected based on previously validated oral administration protocols; however, to confirm accurate drug administration, fluoxetine was administered by gavage. Open field test (OFT) and elevated plus maze (EPM) were used to assess anxiety-like behaviors. Cognitive functions were evaluated through the passive avoidance and novel object recognition (NOR) memory tests.

Results: Early-life serotonin depletion, induced by p-chlorophenylalanine (PCPA; 100 mg/kg, i.p., postnatal days 10-20), increased anxiety-like behaviors. Specifically, PCPA-treated animals displayed increased grooming and fecal boli, decreased rearing frequency, reduced time spent in the central zone of the open-field test, and lowered percentage of open-arm time in the elevated plus-maze.

Concurrently, cognitive functions were impaired. In the novel object recognition task, the discrimination ratio decreased significantly.

In the passive-avoidance paradigm, step-through latency diminished, whereas time spent in the dark compartment and the number of dark-compartment entries both increased.

Adolescent fluoxetine administration (5 mg/kg/day, oral, postnatal days 21-60) decreased the anxiety-like behaviors and restored passive-avoidance memory to control levels. However, fluoxetine did not significantly improve novel object recognition memory.

Conclusion: Manipulation of the serotonergic system in early life has lasting effects on anxiety-like behaviors and cognitive function. Fluoxetine treatment during adolescence can ameliorate some of these effects, with effectiveness depending on the specific behavior and neural circuits involved. These results have clinical implications for the treatment of anxiety and cognitive impairment in individuals with early-life serotonin deficiency. These findings carry direct clinical implications for early SSRI intervention in children with developmental serotonin vulnerability.

بررسی اثر فلوکستین در دوره نوجوانی بر رفتارهای شبه اضطرابی و عملکرد شناختی در موش‌های صحرایی نر با کاهش سروتونین در اوایل زندگی

حکیمه سعادت^{۱*}، نونا سخایی^۲، فرشید صادق‌زاده^۳

۱. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۳۴۶۸۷ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۳۴۷۰۳ پست الکترونیک: h.saadati@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سروتونین نقش کلیدی در تنظیم رفتارهای عاطفی و شناختی ایفا می‌کند. کاهش سروتونین در اوایل زندگی می‌تواند اثرات طولانی‌مدتی بر رفتارهای شبه اضطرابی و عملکرد حافظه داشته باشد. این مطالعه اثر تزریق پاراکلروفنیل‌آلانین (PCPA) برای کاهش سروتونین در اوایل زندگی و درمان بعدی با فلوکستین (FLX) در دوره نوجوانی را بر رفتارهای شبه اضطرابی و عملکرد شناختی در موش‌های صحرایی نر بررسی کرد.

روش کار: سی و دو نوزاد موش صحرایی نر به صورت تصادفی به چهار گروه (هر گروه ۸ موش) تقسیم شدند: گروه کنترل؛ گروه PCPA (دریافت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم پاراکلروفنیل‌آلانین به صورت زیرجلدی از روزهای ۱۰ تا ۲۰ پس از تولد)؛ گروه FLX (درمان با فلوکستین از روزهای ۲۱ تا ۶۰)؛ گروه PCPA+FLX (دریافت PCPA از روزهای ۱۰ تا ۲۰ و سپس فلوکستین از روزهای ۲۱ تا ۶۰). رفتارهای شبه اضطرابی با استفاده از آزمون‌های میدان باز (Open Field) و ماز بعلاوه مرتفع (EPM) و عملکرد شناختی با آزمون‌های حافظه اجتنابی غیرفعال (Passive Avoidance) و تشخیص شیء جدید (Novel Object Recognition, NOR) ارزیابی شدند. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که درمان با PCPA (دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در دوره نوزادی باعث افزایش رفتارهای شبه اضطرابی، اختلال در حافظه تشخیص شیء جدید، و نقص در حافظه اجتنابی غیرفعال شد. درمان با فلوکستین در دوره نوجوانی رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه اجتنابی غیرفعال را تعدیل کرد، اما اثر معنی‌داری بر حافظه تشخیص شیء جدید نداشت.

نتیجه گیری: کاهش سروتونین در اوایل زندگی اثرات پایداری بر رفتارهای شبه اضطرابی و عملکرد حافظه دارد. درمان با فلوکستین می‌تواند برخی از این اثرات را بهبود بخشد، اما اثربخشی آن به نوع رفتار و مدار عصبی درگیر بستگی دارد. این یافته‌ها پیامدهای بالینی برای درمان اختلالات اضطرابی و شناختی در افرادی با نقص اولیه سروتونین دارند. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده اثرات وابسته به جنسیت و مکانیسم‌های مولکولی را بیشتر بررسی کنند.

واژه‌های کلیدی: پاراکلروفنیل‌آلانین، سروتونین، اعمال شناختی، رفتارهای شبه اضطرابی، فلوکستین

دریافت: ۱۴۰۴/۷/۱۲ پذیرش: ۱۴۰۴/۸/۱۱

مقدمه

مرحله نوزادی یک مرحله تکامل نورونی مهمی می‌باشد که برای فهمیدن علل و مشکلات تکاملی، اختلالات روانی مانند استرس و افسردگی در دوران زندگی بزرگسالی مهم می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که قرارگیری در معرض عوامل شیمیایی مضر در اوایل دوران زندگی می‌تواند اثر طولانی مدت در رفتار داشته باشد چون این دوره زمان حساس برای پیشرفت شبکه‌های عصبی می‌باشد [۱،۲]. نوروترانسمیتر سروتونین (۵-هیدروکسی‌ترپتامین) یک نوروترانسمیتر مهم در مغز می‌باشد که در دوره تکامل و در سراسر دوران زندگی در مغز فرد وجود دارد. سروتونین یکی از انتقال‌دهنده‌های عصبی اصلی مونوآمین است که از اسید آمینه ضروری آل-تریپتوفان در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، به‌ویژه در هسته‌های رافه، ساخته می‌شود. هسته‌های رافه سروتونین را به سایر بخش‌های CNS ارسال می‌کنند [۳-۵]. در حقیقت سروتونین دو نقش کلیدی در مغز دارد اول: در طول مدت دوره تکامل به عنوان فاکتور رشد عمل کرده و باعث رشد سیستم سروتونرژیک و تکامل سیستم عصبی می‌شود و در دوره تکامل در فرایندهای حیاتی مانند تقسیم سلولی، تمایز، مهاجرت، میلینه شدن، سیناپتوژنیز و رشد دندریتی نقش دارد. نقش دوم آن به عنوان نوروترانسمیتر در مغز بالغ می‌باشد که در تنظیم شناخت، توجه، عواطف، درد، خواب و تحریک پذیری نقش دارد. همچنین سروتونین در تنظیم سیستم پاسخ استرسی یا محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال و سیستم لوکوس سرونلوس نقش اساسی دارد و تغییر در فعالیت این محور باعث اختلالات اضطرابی و افسردگی می‌شود [۶،۷]. مطالعات نشان داده‌اند که اختلال در سیگنال سروتونینی به عنوان یک فاکتور تکاملی کلیدی باعث اختلالات روانی مانند اسکیزوفرنی، اختلالات خلقی، اضطراب و اوتیسم می‌شود [۸].

سروتونین در طیف وسیعی از عملکرد فرآیندهای سلولی عصبی، از جمله تقسیم، تمایز، مهاجرت و سیناپتوژنیز نقش دارد. این نوروترانسمیتر همراه با فاکتورها و نوروترانسمیترهای دیگر سازمان‌دهی مناسب نورون‌ها را در CNS تنظیم می‌کند [۴،۹،۱۰]. نتایج کارهای قبلی نشان می‌دهد که سروتونین می‌تواند شبکه‌های مغزی را شکل داده و عملکردهای عصبی پایه‌ای گسترده‌ای مانند رفتار و عملکردهای شناختی را در دوره‌های رشد تغییر دهد [۱۱،۱۲]. مطالعات دارویی و ژنتیکی نقش مهم سروتونین را در سازمان‌دهی دقیق کورتکس مغزی و سایر نواحی CNS در طول توسعه، به‌ویژه در اوایل زندگی، تأیید می‌کنند [۱۳-۱۶، ۱۰]. شواهد فزاینده همچنین نشان می‌دهند که کاهش سروتونین تأثیرات مضر بر توسعه CNS دارد [۱۷، ۱۸] و منجر به تغییرات ظریف در تعداد زواید دندریتیک نورون‌های هیپوکامپ می‌شود [۷]. می‌توان گفت تغییر در سطوح فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز (BDNF) و تغییر در ادغام اینترنورون‌ها در صفحه کورتیکال از جمله عملکردهایی است که سروتونین در آن نقش اساسی دارد [۱۰، ۱۲، ۱۳]. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) از جمله فلوکستین یکی از رایج‌ترین داروهای ضدافسردگی است که با افزایش سطح سروتونین در مغز عمل می‌کند. مطالعات نشان می‌دهند که این دارو نه تنها بر خلق‌وخو تأثیر می‌گذارد، بلکه می‌تواند عملکردهای شناختی (مانند حافظه و یادگیری) و رفتارهای شبه اضطرابی (مانند اجتناب از فضاها یا باز یا افزایش ترس) را نیز تعدیل کند. این اثرات اغلب از طریق مکانیسم‌هایی مانند افزایش نورونز هیپوکامپ، کاهش التهاب، و تنظیم محور HPA (هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال) رخ می‌دهند. با این حال، در برخی شرایط (مانند قرارگیری در دوران نوجوانی)، ممکن است اثرات منفی نیز مشاهده شود [۱۹، ۲۰]. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین از جمله داروهای

موش‌های آزمایشگاهی و درمان دارویی

سی و دو نوزاد موش نر برای این مطالعه انتخاب شدند و به صورت تصادفی در چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (که در آن موش‌ها نرمال سالین ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند)، گروه PCPA (که در آن موش‌ها پارا-کلروفنیل‌آلانین را به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، به صورت زیرجلدی، در روزهای ۱۰-۲۰ پس از تولد دریافت کردند، گروه FLX که در آن موش‌ها با فلوکستین در روزهای ۶۰-۲۱ درمان شدند و گروه PCPA+FLX که در آن موش‌ها PCPA را در روزهای ۲۰-۱۰ و پس از آن فلوکستین را در روزهای ۶۰-۲۱ دریافت کردند (هر گروه شامل ۸ موش بود). گروه‌های تحت درمان، PCPA را ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، زیرجلدی، شماره محصول ۲۶۱۶۸ (Cayman) در روزهای ۲۰-۱۰ برای کاهش سروتونین با حجم ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند. این دارو در سالین استریل نرمال حل شد. دوز استفاده شده از PCPA در این مطالعه بر اساس مطالعات منتشر شده قبلی انتخاب شد [۱۵، ۱۲]. موش‌ها در روز ۲۱ از شیر گرفته شدند و با فلوکستین در روزهای ۶۰-۲۱ درمان شدند. پس از آن، تست‌های رفتاری در روزهای ۶۸-۶۱ (اوایل بزرگسالی) انجام شد. تست‌های رفتاری در فاز روشنایی و بر اساس افزایش سطح استرس، اجرا شدند. موش‌ها به ترتیب در تست‌های میدان باز^۱، شناخت شیء جدید (بین ساعت ۱۰-۸ صبح)، ماز بعلاوه مرتفع (EPM) و اجتناب غیرفعال (بین ساعت ۸ صبح تا ۳ بعدازظهر) مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود: موش‌های صحرایی نر در روز ۱۰ پس از تولد (PND10) با وزن طبیعی در زمان تولد، متولد شده از مادران سالم، فاقد علائم بالینی غیرطبیعی، و نگهداری شده در محیط

پرتجویز هستند و شواهد قابل‌توجهی وجود دارد که این داروها علائم اضطراب و افسردگی را بهبود می‌بخشند. با این حال، بخش عمده‌ای از این تحقیقات روی بزرگسالان انجام شده و اطلاعات نسبتاً کمی درباره خطرات و اثربخشی این داروها در سنین نوجوانی خصوصاً به دنبال کاهش سروتونین وجود دارد. تست‌های گزارش شده در این مقاله به پر کردن این شکاف دانش کمک می‌کنند و اثرات تغییرات رشدی سروتونین را با استفاده از مدل موش صحرایی بررسی می‌کنند.

روش کار

در مطالعه تجربی حاضر، موش‌های ویستار نر و ماده (با سن ۲ تا ۳ ماه) از مرکز پرورش حیوانات مؤسسه پاستور (تهران، ایران) خریداری شدند. حیوانات تحت چرخه منظم ۱۲ ساعته روز و شب (روشنایی از ساعت ۷ صبح تا ۷ عصر)، با دمای کنترل شده (23 ± 1 درجه سانتی‌گراد) و رطوبت (۴۵-۶۰ درصد) پرورش یافتند و دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند. تمامی حیوانات در این مطالعه تحت این شرایط نگهداری شدند. موش‌های نر و ماده در قفس بزرگی برای جفت‌گیری نگهداری شدند. پس از جفت‌گیری موفق، هر موش ماده باردار به صورت جداگانه در قفس استاندارد نگه داشته شد. زایمان نوزادها به صورت طبیعی انجام شد و روز اول زایمان به عنوان روز پس از تولد (PND0) در نظر گرفته شد. روز بعد از زایمان، نوزاد موش‌ها به تعداد ۱۰ عدد (پنج نر و پنج ماده) در قفس‌ها نگهداری شدند. تمامی مراحل این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، که مطابق با «راهنمای ملی بهداشت NIH برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی» است، انجام شد. در طول آزمایش و تست‌های رفتاری، تلاش شد تا از استرس حیوانات کاسته شود.

^۱ Open Field

کنترل شده. وزن و وضعیت جسمانی. حیوانات روزانه پایش شد و به صورت تصادفی در چهار گروه ۸ تایی قرار گرفتند. معیارهای خروج: مرگ، ناهنجاری مادرزادی، وزن غیرطبیعی، علائم عفونت یا بیماری، واکنش شدید به تزریق، یا از دست رفتن داده. هیچ حیوانی از مطالعه خارج نشد.

تست میدان باز

با استفاده از تمایل طبیعی جوندگان به کاوش در محیط‌ها و فضاهای جدید و برای ارزیابی فعالیت حرکتی ناشی از قرار گرفتن در محیط جدید، حیوانات در تست میدان باز قرار گرفتند. هر موش در یک محفظه مربعی از جنس پلکسی گلاس ($60 \times 60 \times 50$ سانتی‌متر) قرار داده شد. این تست در شرایط کنترل شده دما، سر و صدا و نور انجام شد. در این تست، یک موش به صورت جداگانه در مرکز میدان باز قرار داده شد و اجازه داده شد به مدت ۵ دقیقه آن را کاوش کند. یک دوربین ضبط ویدئو در بالای محفظه مشاهده نصب شده بود تا فعالیت حیوان (سیستم Noldus Ethovision®، نسخه ۵، آمریکا) ثبت شود و تحلیل داده‌ها توسط یک سیستم ردیابی خودکار انجام شد. در طول بررسی ۵ دقیقه‌ای، پارامترهای ثبت شده شامل: مسافت کل طی شده (فعالیت حرکتی)، زمان صرف شده در منطقه مرکز، تعداد ورود به مرکز میدان، فعالیت عمودی (Rearing: تعداد ایستادن روی دو پا)، نظافت (Grooming: مالیدن بدن، دهان و سر با پنجه‌ها) و فرکانس مدفوع بود. پس از پایان هر تست، دستگاه میدان باز با اتانول به طور کامل تمیز شد [۱۳].

ماز مرتفع بعلاوه (EPM)

با توجه به ترس ذاتی جوندگان از فضاهای باز و مرتفع، از دستگاه ماز مرتفع مثبت برای بررسی رفتارهای مشابه اضطراب و فعالیت حرکتی طبق روش توصیف شده در کارهای قبلی استفاده شد [۱۳]. به طور خاص، یک پلتفرم به شکل مثبت در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار دارد. این ماز شامل دو

بازوی بسته ($50 \times 10 \times 40$ سانتی‌متر) و دو بازوی باز (50×10 سانتی‌متر) بود که حول یک مرکز مربعی ۱۰ سانتی‌متری چیده شده است. این بازوها در مقابل یکدیگر قرار دارند. در ابتدای تست، هر موش در مرکز پلتفرم رو به یک بازوی باز قرار داده شد و اجازه داده شد دستگاه را کاوش کند. رفتار و حرکات حیوان به مدت ۵ دقیقه ثبت شد. پارامترهای اندازه‌گیری شده شامل زمان صرف شده و تعداد ورود به هر بازو بود. درصد تعداد ورود به بازوی باز ($100 \times$ بازوهای باز/کل ورودها) و درصد زمان صرف شده در بازوهای باز ماز برای هر موش محاسبه شد. این دو معیار آخر به عنوان شاخص‌های رفتار مشابه اضطراب و تعداد کل ورود به بازوها به عنوان شاخصی برای عملکرد حرکتی پذیرفته شد. در پایان هر تست، حیوان خارج شد و دستگاه با محلول الکل به طور کامل تمیز شد تا هرگونه بوی باقی مانده حذف شود.

حافظه تشخیص شیء جدید

تست تشخیص شیء جدید در محفظه مربعی پلکسی گلاس ($60 \times 60 \times 50$ سانتی‌متر) انجام شد. این تست از سه فاز تشکیل شده است: ۱) عادت‌سازی، در این فاز، موش به مدت ۵ دقیقه به کاوش در میدان باز بدون شیء عادت داده شد. ۲) آموزش، ۳۰ دقیقه پس از فاز عادت‌سازی، موش به مدت ۱۰ دقیقه در محفظه قرار گرفت و دو شیء یکسان (A+A) که از اشیاء سخت هرمی شکل تشکیل شده است در محفظه قرار گرفته بود؛ و ۳) فاز تست، ۲۴ ساعت بعد از آموزش، موش دوباره در محفظه قرار گرفت و یک شیء جدید و یک شیء یکسان قبلی (A+B) در محیط قرار گرفت. پس از آن زمان کل کاوش و شاخص تشخیص (زمان کل صرف شده برای کاوش شیء جدید نسبت به زمان کل صرف شده برای کاوش هر دو شیء $100 \times$) محاسبه شد [۱۳].

بررسی حافظه اجتنابی غیر فعال

در این کار تجربی، از جعبه شاتل برای تست عملکرد اجتناب غیر فعال استفاده شد. این دستگاه از طریق درب گیوتینی به دو محفظه روشن و تاریک با اندازه مشابه (۲۰×۲۰×۳۰ سانتی متر) تقسیم شده بود. هر دو محفظه دارای کف شبکه‌ای از جنس استیل ضدزنگ (قطر ۳ میلی متر و فاصله ۱ سانتی متر) بودند و کف محفظه تاریک به یک ژنراتور شوک متصل بود. تست اجتناب غیر فعال شامل دو آزمایش عادت سازی، یک آزمایش آموزشی و یک تست حافظه پس از ۲۴ ساعت بود.

پس از عادت سازی موش در جعبه شاتل، آزمایش آموزشی انجام شد. در آزمایش آموزشی، هر موش در بخش روشن دستگاه قرار داده شد و ۱۰ ثانیه بعد، درب باز شد. پس از ورود موش به محفظه تاریک، درب گیوتینی بسته شد و یک شوک الکتریکی تک فاز با فرکانس ۵۰ هرتز و جریان ثابت یک میلی آمپر به مدت سه ثانیه به کف پاهای موش اعمال شد. سی ثانیه پس از دریافت شوک، حیوان به قفس بازگردانده شد و آزمایش پس از ۱۲۰ ثانیه تکرار شد و موش هنگام ورود مجدد به محفظه تاریک شوک دیگری دریافت کرد. اگر موش به مدت ۱۲۰ ثانیه در محفظه روشن باقی می ماند، فاز آموزشی پایان می یافت. تعداد آزمایش ها (تعداد ورود به بخش تاریک) به عنوان شاخصی برای کسب مهارت و حافظه کوتاه مدت پذیرفته شد. موش ها ۲۴ ساعت پس از فاز آموزشی برای تست حافظه آزمایش شدند. در فاز تست، حیوان در محفظه روشن رها شد و تأخیر در ورود به محفظه تاریک (STL)، زمان کل صرف شده و تعداد ورود به محفظه تاریک طی ۶۰۰ ثانیه ثبت شد. اگر موش طی ۶۰۰ ثانیه به محفظه تاریک وارد نشد، تست حفظ حافظه پایان می یافت و حداکثر امتیاز ۶۰۰ ثانیه اختصاص داده می شد [۲۱].

روش تجزیه و تحلیل داده ها

ابتدا نرمال بودن توزیع داده ها توسط آزمون کولموگروف اسمیرنف بررسی شد. سپس داده ها توسط آنوای یکطرفه^۱ و تفاوت بین گروهی با استفاده از توکی پست- هوک^۲ و با استفاده از نرم افزار SPSS-24 و Excel-2016 تجزیه و تحلیل شدند. در تمامی مراحل پس از آنالیز $p < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در Open Field در موش های صحرایی نر جوان

آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق داروی پاراکلروفنیل آلانین (PCPA) به منظور کاهش سروتونین در مغز در اوایل زندگی بعد از تولد تعداد Rearing را در دوره جوانی کاهش داد ($p < 0.001$). $F(3,28)=6.506$ در صورتی که مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین میزان Rearing را در گروه PCPA+FLX به طور معناداری ($p=0.001$) افزایش داد (نمودار ۱A).

در این مطالعه همچنین کاهش سروتونین در اوایل زندگی تعداد Grooming را در گروه های PCPA، FLX و PCPA+FLX در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب با $p < 0.05$ ، $p=0.028$ و $p=0.002$ افزایش داد ($F(3,28)=4.17$) (نمودار ۱B).

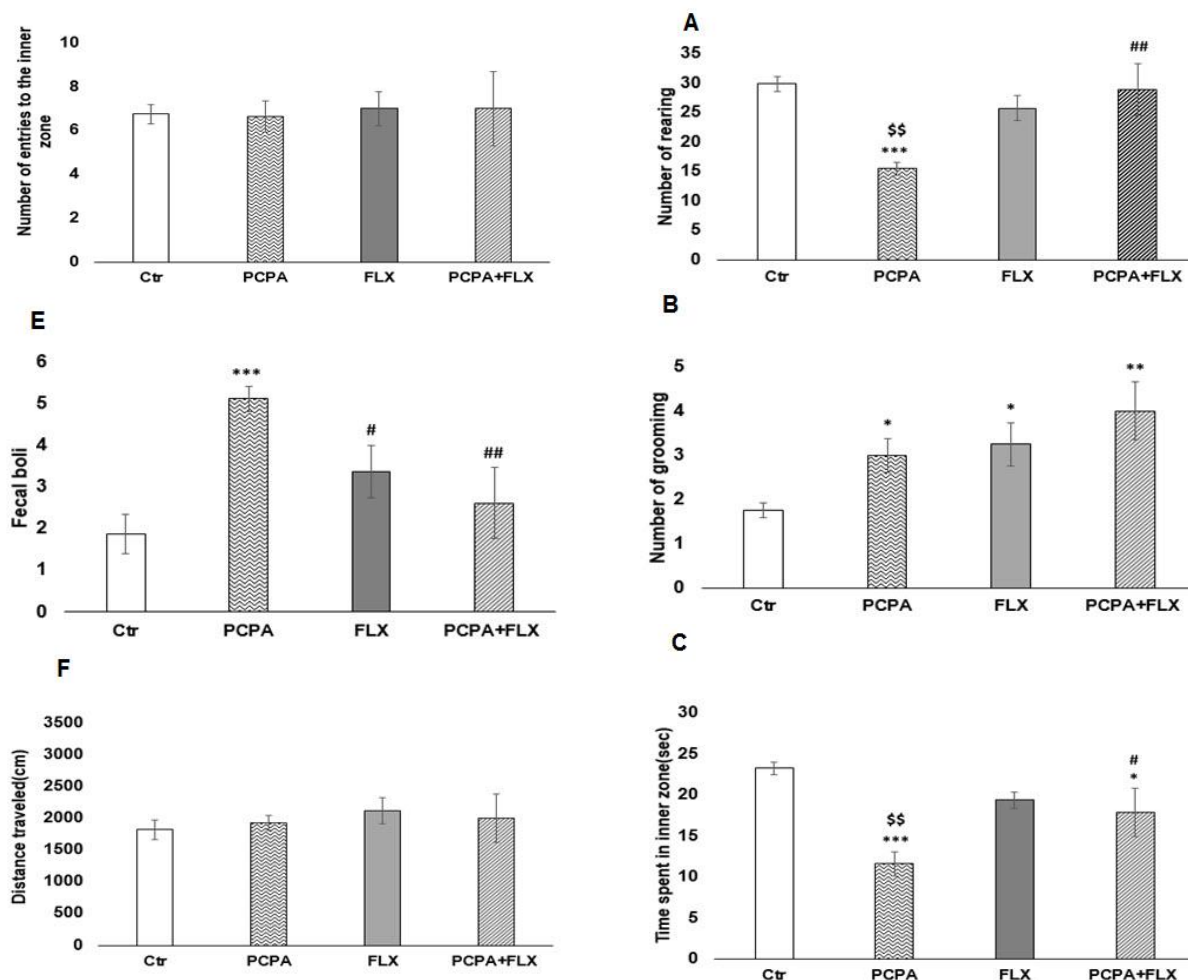
همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کاهش سروتونین در مغز در اوایل زندگی بعد از تولد باعث کاهش زمان سپری شده در منطقه مرکز Open Field با $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل ($F(3,28)=7.585$) شد. در صورتی که مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش

¹ One Way ANOVA

² Tukey Post Hoc

نتایج تست Open Field همچنین نشان داد که کاهش سروتونین در مغز در اوایل زندگی بعد از تولد، میزان دفع را در گروه PCPA در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد ($p < 0.001$)، $F(3,28) = 5.459$ و مصرف فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین میزان دفع را در حیوان کاهش داد ($p = 0.006$) (نمودار ۱E). کاهش سروتونین در مغز در اوایل زندگی بعد از تولد و به دنبال آن مصرف فلوکستین اثر معناداری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت (نمودار ۱F).

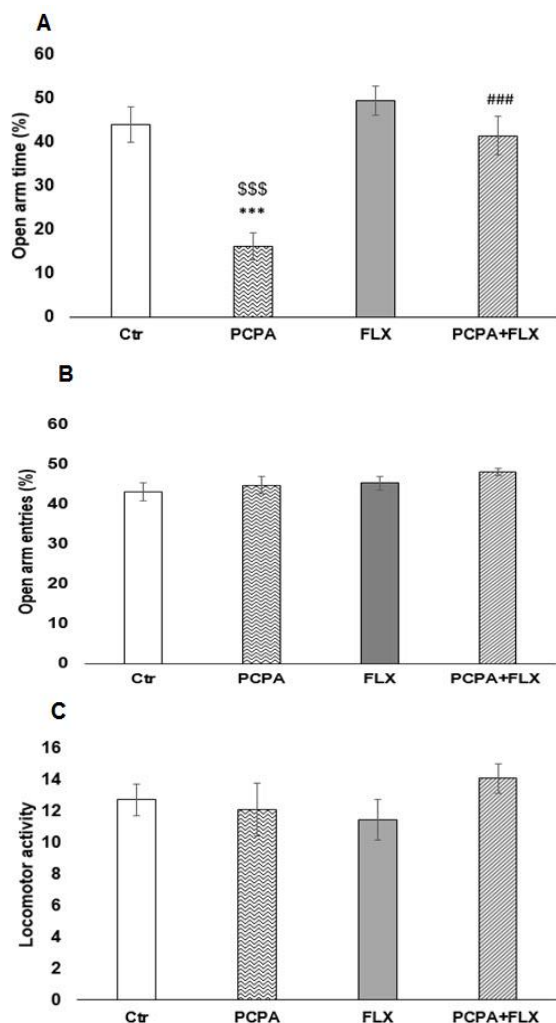
سروتونین زمان سپری شده در منطقه مرکز را در گروه PCPA+FLX به طور معناداری نسبت به گروه PCPA افزایش داد ($p = 0.018$) اما این زمان در گروه PCPA+FLX به سطح گروه کنترل نرسید ($p = 0.039$) (نمودار ۱C). کاهش سروتونین در مغز در اوایل زندگی بعد از تولد و به دنبال آن مصرف فلوکستین اثر معناداری بر دفعات ورود به منطقه مرکز Open Field نداشت (نمودار ۱D).



نمودار ۱. بررسی اثر مصرف فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در Open field در موش‌های صحرایی نر جوان رفتارهای شبه اضطرابی شامل تعداد Rearing (A)، تعداد Grooming (B)، زمان سپری شده در منطقه مرکز (C)، دفعات ورود به منطقه مرکز (D)، دفعات مدفوع (E) و فعالیت حرکتی (F). نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده است. *، ** و *** به ترتیب نشان دهنده سطح معناداری با $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد. # و ## نشان دهنده سطح معناداری با $P < 0.05$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه PCPA می‌باشد. \$\$\$ نشان دهنده سطح معناداری با $P < 0.001$ در مقایسه با گروه FLX می‌باشد.

FLX: فلوکستین PCPA: پاراکلروفیل آلانین Ctr: کنترل

دفعات ورود به منطقه تاریک ($p < 0.008$)
 $F(3,28) = 4.799$ شد در صورتی که مصرف
 فلوکستین این پارامترها را به حالت نرمال برگرداند
 ($p < 0.001$ و $p < 0.002$) (نمودار ۳B-C).



نمودار ۲. تعیین اثر مصرف فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین در
 مغز بر رفتارهای شبه اضطرابی و فعالیت حرکتی موش‌های صحرایی
 نر جوان

درماز مرتفع بعلاوه (EPM). اثر مصرف فلوکستین به دنبال دریافت PCPA
 بر رفتارهای شبه اضطرابی شامل: درصد زمان سپری شده در بازوهای باز
 (A)، درصد دفعات ورود به بازوهای باز (B)، و فعالیت حرکتی (C). نتایج به
 صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده است. *** نشان دهنده سطح معناداری با
 $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد. ### نشان دهنده سطح
 معناداری با $P < 0.001$ در مقایسه با گروه PCPA می‌باشد. \$\$\$ نشان دهنده
 سطح معناداری با $P < 0.001$ در مقایسه با گروه FLX می‌باشد.

فلوکستین: FLX پاراکلروفنیل آلانین: PCPA کنترل: Crt

بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر رفتارهای شبه اضطرابی در EPM در موش‌های صحرایی نر

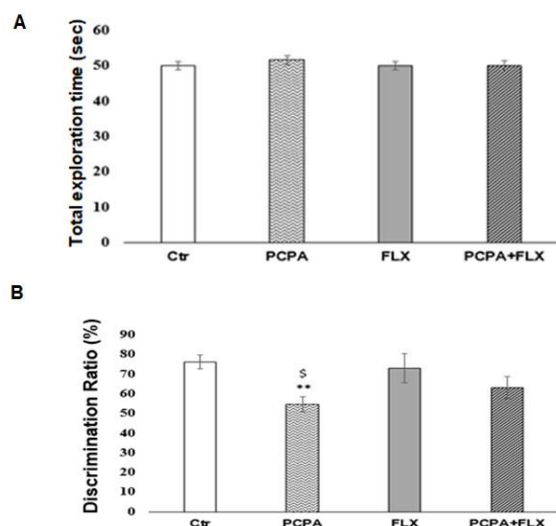
نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق داروی
 پاراکلروفنیل آلانین (PCPA) به منظور کاهش
 سروتونین در مغز در اوایل زندگی بعد از تولد مدت
 زمان سپری شده در بازوهای باز را کاهش داد
 ($F(3,28) = 15.888$, $p < 0.001$). در صورتی که مصرف
 فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش
 سروتونین مدت زمان سپری شده در بازوهای باز را
 در گروه PCPA+FLX به طور معناداری
 ($p < 0.001$) نسبت به گروه PCPA افزایش داده
 است (نمودار ۲A). کاهش سروتونین در مراحل اولیه
 زندگی و به دنبال آن مصرف فلوکستین اثر معناداری
 بر دفعات ورود به بازوهای باز و فعالیت حرکتی
 نداشت (نمودار ۲B-C).

بررسی اثر مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر حافظه اجتنابی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر در شاتل باکس

نتایج مربوط به تست شاتل باکس نشان داد که در
 دوره یادگیری تفاوت معناداری بین گروه‌ها نبود.
 همچنین مقایسه نمودارهای مربوط به تست شاتل
 باکس در دوره بررسی حافظه نشان داد که کاهش
 سروتونین در روزهای ۱۰-۲۰ام زندگی باعث کاهش
 معناداری بر زمان تاخیر (STL)^۱ جهت ورود به منطقه
 تاریک ($F(3,28) = 7.308$, $p < 0.004$) در گروه PCPA
 در مقایسه با گروه کنترل شد در صورتی که مصرف
 فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین این زمان را
 افزایش داده ($p < 0.001$) و حتی آن را به بالاتر از
 گروه کنترل رساند (نمودار ۳A). کاهش سروتونین
 در اوایل زندگی باعث افزایش مدت زمان سپری شده
 در منطقه تاریک ($F(3,28) = 4.572$, $p < 0.009$)

¹ Step Through Latency

که کاهش سروتونین در اوایل زندگی باعث کاهش شاخص تشخیص (کاهش حافظه تشخیص شیء جدید) در مقایسه با کنترل ($F(3,28)=3/312, p<0/009$) شد. در صورتی که مصرف فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین باعث تصحیح این نوع حافظه در گروه PCPA+FLX نشد (نمودار ۴B).

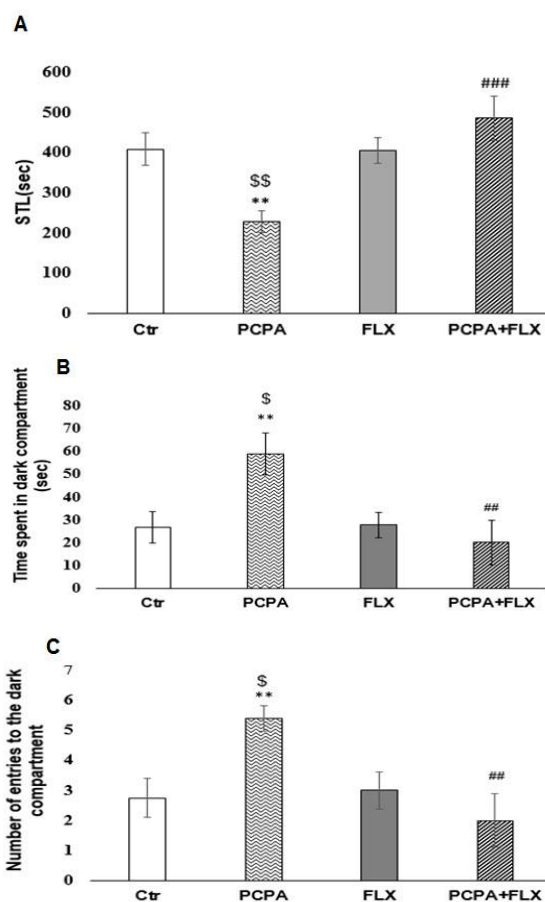


نمودار ۴. بررسی اثر مصرف فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر حافظه تشخیص شیء جدید در موش‌های صحرایی نر جوان. اثر مصرف فلوکستین به دنبال دریافت PCPA بر زمان کل کاوش (A) و شاخص تشخیص (B) نشان داده شده است. ** نشان دهنده سطح معناداری با $P<0.01$ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد. \$ نشان دهنده سطح معناداری با $P<0.05$ در مقایسه با گروه FLX می‌باشد.

فلوکستین: FLX پاراکلروفنیل آلانین: PCPA کنترل: Ctr

بحث

یافته مهم این مطالعه این است که تجویز پاراکلروفنیل آلانین (PCPA) در روزهای ۱۰ الی ۲۰ پس از تولد می‌تواند تغییرات قابل توجهی در عملکرد شناختی و رفتار موش‌های صحرایی نر بالغ ایجاد کند. نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده تأثیرات پیچیده کاهش سروتونین در اوایل زندگی با استفاده از PCPA و مصرف بعدی فلوکستین (FLX) در دوره نوجوانی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی و عملکردهای شناختی در موش‌های صحرایی نر جوان بود. این یافته‌ها بر نقش کلیدی سیستم سروتونرژیک در توسعه عصبی اولیه و



نمودار ۳. بررسی اثر مصرف فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر یادگیری و حافظه اجتنابی غیر فعال در موش‌های نر جوان. اثر مصرف فلوکستین به دنبال کاهش سروتونین در اوایل زندگی بر زمان تأخیر (Step through latency=STL) جهت ورود به منطقه تاریک (A)، مدت زمان سپری شده در منطقه تاریک (B) و دفعات ورود به منطقه تاریک (C) نشان داده شده است. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده است. ** نشان دهنده سطح معناداری با $P<0.01$ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد. ## و ### نشان دهنده سطح معناداری با $P<0.01$ و $P<0.001$ در مقایسه با گروه PCPA می‌باشد. \$ و \$\$ به ترتیب نشان دهنده سطح معناداری با $P<0.05$ و $P<0.01$ در مقایسه با گروه FLX می‌باشد. فلوکستین: FLX پاراکلروفنیل آلانین: PCPA کنترل: Ctr

بررسی اثر کاهش سروتونین در اوایل زندگی و به دنبال آن مصرف فلوکستین در دوره نوجوانی بر حافظه تشخیص شیء جدید در موش‌های نر

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مهارکننده ترپتوفان هیدروکسیلاز در اوایل زندگی و مصرف فلوکستین در دوران نوجوانی اثر خاصی بر زمان کل کاوش ندارد (نمودار ۴A). نتایج کار حاضر نشان داد

تنظیم رفتارهای عاطفی و شناختی تأکید می‌کنند. کاهش سروتونین در مراحل اولیه زندگی، که از طریق مهار سنتز سروتونین توسط PCPA ایجاد شد، منجر به افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی و اختلال در برخی جنبه‌های حافظه گردید، در حالی که درمان با FLX به عنوان یک مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) توانست بخشی از این اثرات را تعدیل کند.

این مطالعه همچنین پیامدهای کاهش سروتونین در دوره بحرانی را بر تغییرات رفتارهای شبه‌اضطرابی در آزمون‌های میدان باز و ماز بعلاوه مرتفع (EPM) بررسی کرد. با توجه به نتایج این آزمون‌ها، کاهش سروتونین در دوره بحرانی، اضطراب را افزایش می‌دهد. نتایج مطالعه دیگری در راستای مطالعه حاضر نشان داده است که تجویز PCPA به مادران باردار نیز باعث تغییرات رفتاری در فرزندان بالغ می‌شود. این یافته نشان‌دهنده تأثیر عمیق کاهش سروتونین در مراحل اولیه رشد (چه در دوران جنینی و چه پس از تولد) بر رفتارهای عاطفی در بزرگسالی است [۲۲]. این مطالعه بر اهمیت سیستم سروتونرژیک در شکل‌گیری مدارهای عصبی در دوره‌های بحرانی رشد تأکید می‌کند. و پیامدهای مهمی برای درک و پیشگیری از اختلالات عاطفی که جنبه تکاملی دارند، می‌تواند داشته باشد. چون اضطراب و سایر اختلالات عاطفی ممکن است زمینه رشدی داشته باشند [۴]. نتایج مطالعه دیگری نشان داد که کمبود سروتونین می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر پاسخ‌ها به موقعیت‌های استرس‌زا تأثیر بگذارد. این نتایج بیان می‌کنند که کمبود سروتونین در اوایل زندگی می‌تواند حساسیت فرد را نسبت به اختلالات روانی افزایش دهد [۲۳]. کاهش غلظت سروتونین در مغز معمولاً در حیوانات و بیمارانی که از استرس و افسردگی رنج می‌برند مشاهده شده است، که نشان‌دهنده اختلال در سیستم سروتونرژیک است [۲۴، ۲۵]. بنابراین، نارسایی در سیستم سروتونرژیک در دوره‌های رشد عصبی منجر

به اختلالات روانی [۲۶] و احتمالاً تأخیر در رشد کلی مغز شده [۴، ۲۷] و بر بلوغ ساختارهای سیستم‌های عصبی که در تنظیم رفتار نقش اساسی دارند، تأثیر می‌گذارد [۲۲]. همچنین، اختلال در هموستاز سروتونین در دوره تکامل منجر به تغییراتی در سیستم‌های نوروترانسمیتری مانند سیستم‌های نوراپی‌نفرینرژیک و گابارژیک می‌شود [۴]. نتایج این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که کاهش سروتونین از طریق PCPA در دوره رشد، حافظه تشخیص شیء جدید و حافظه اجتنابی غیر فعال را کاهش می‌دهد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سروتونین نقش حیاتی در رشد مغز ایفا می‌کند، بنابراین اختلال در سیستم سروتونرژیک در دوره رشد می‌تواند عملکردهای شناختی و پلاستیسته سیناپسی را مختل کند [۲۷، ۲۸]. یافته‌های مطالعه دیگری نشان داد که کاهش سروتونین باعث کاهش قابل‌توجه حافظه کوتاه‌مدت و حافظه کاری می‌شود [۲۹]. در مورد اثرات کاهش سروتونین بر رشد عصبی، ویتالیس و همکاران [۱۸] گزارش کردند که کاهش سروتونین در دوره جنینی، ادغام نورون‌های داخلی برای بلوغ قشری را به تأخیر می‌اندازد. این مطالعه بیان کرد که کاهش سروتونین جنینی می‌تواند بر تمایز سلول‌های هرمی تأثیر بگذارد. با توجه به اینکه در این مطالعه نیز کاهش سروتونین در دوره رشد اتفاق افتاده است، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که سیستم سروتونرژیک نقش مهمی در رشد و بلوغ مغز دارد.

دغدغه مهم بررسی‌شده در مطالعات حاضر این بود که آیا نقص حافظه تشخیص شیء جدید، حافظه اجتنابی غیرفعال و افزایش اضطراب در موش‌های صحرایی با کمبود سروتونین می‌تواند از طریق مصرف فلوکستین بهبود یابد. نتایج نشان داد که کاهش سروتونین در روزهای پس از تولد باعث کاهش شاخص تشخیص در تست حافظه تشخیص شیء جدید، کاهش زمان تأخیر (STL) و افزایش زمان صرف‌شده و تعداد ورودها به محفظه تاریک در

تجویز فلوکستین می‌تواند تراکم خارهای دندریتی را در قشر پیش‌پیشانی میمون‌های جوان افزایش دهد. همچنین، افزایش بیان BDNF مکانیسم احتمالی است که اثرات فلوکستین بر پلاستیسیته خارهای دندریتی را واسطه‌گری می‌کند [۳۵].

نتیجه‌گیری

به طور کلی، این مطالعه نشان می‌دهد که کاهش سروتونین در اوایل زندگی می‌تواند اثرات طولانی‌مدت بر اضطراب و حافظه ایجاد کند، که بخشی از آن‌ها توسط درمان نوجوانی با FLX قابل تعدیل است. این یافته‌ها ارتباط بالینی برای اختلالات روانی مانند اضطراب و افسردگی دارد، جایی که مواجهه اولیه با استرس یا کمبود سروتونین می‌تواند حساسیت به درمان‌های SSRI را تحت تأثیر قرار دهد. با این حال بررسی مکانیسم‌های مولکولی مانند تغییرات در نوروترنزیس یا بیان گیرنده‌های سروتونین می‌تواند درک بهتری از این اثرات را فراهم کند. محدودیت‌های مطالعه شامل عدم ارزیابی اثرات بلندمدت‌تر و تمرکز بر مدل‌های رفتاری خاص است، که پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی با تکنیک‌های جدیدتری تکمیل گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین‌وسیله از تمامی اساتید و همکارانی که در انجام این پژوهش یاری‌رسان بوده‌اند، صمیمانه قدردانی می‌کنند. همچنین، از حمایت‌های ارزشمند معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به دلیل پشتیبانی‌های مادی و معنوی در پیشبرد این تحقیق، نهایت سپاسگزاری و قدردانی را دارند.

تعارض در منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافع در این مطالعه ندارند.

آزمون جعبه شاتل شد، که نشان‌دهنده نقص در حافظه تشخیص شیء جدید و اجتنابی غیر فعال است. مصرف فلوکستین در دوران نوجوانی به دنبال کاهش سروتونین با مصرف PCPA اختلال در حافظه تشخیص شیء جدید را تصحیح نکرد اما توانست حافظه اجتنابی غیر فعال را بهبود بخشد. این بهبود می‌تواند به دلیل نقش سروتونین در تقویت حافظه باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سیستم سروتونرژیک در دوره‌های بحرانی رشد تأثیر متفاوتی بر مدارهای مغزی مرتبط با حافظه دارد. مداخله با فلوکستین در دوره نوجوانی می‌تواند مدارهای احساسی را بهبود بخشد، اما اثرات آن بر مدارهای شناختی (مانند حافظه تشخیص) محدود است. این نتایج بر اهمیت زمان‌بندی مداخلات درمانی و نقش تخصصی سروتونین در انواع حافظه تأکید می‌کنند. چندین مطالعه ارتباط معنی‌داری بین تجویز فلوکستین و عملکردهای شناختی را نشان داده‌اند. یافته‌های قبلی ما نشان داد که تجویز فلوکستین در دوره نوجوانی، حافظه اجتنابی غیرفعال را در بزرگسالی تقویت می‌کند و باعث افزایش بیان ژن BDNF در مغز می‌شود [۳۰]. در صورتیکه حافظه تشخیص شیء جدید را کاهش می‌دهد [۳۱]. یافته‌های مطالعه قبلی نشان می‌دهد که فلوکستین می‌تواند نقص‌های عملکرد شناختی و پلاستیسیته سیناپسی هیپوکامپ را در مدل موشی سندرم داون بهبود بخشد [۳۲]. گزارش شده است که قرار گرفتن حاد در معرض فلوکستین یادگیری اجتناب غیرفعال را مختل نمی‌کند و می‌تواند گزینه بهتری برای درمان افسردگی و سایر اختلالات مرتبط با نقص حافظه باشد [۳۳]. علاوه بر این، مشخص شده است که قشر پیش‌پیشانی داخلی موش‌های تحت درمان با فلوکستین افزایش قابل‌توجهی در نوروترنزیس، تراکم خارهای دندریتی در نورون‌های هرمی و سطوح بیان گیرنده BDNF نشان می‌دهد [۳۴]. به طور مشابه،

References

- 1- Chubakov A, Gromova E, Konovalov G, Sarkisova E, Chumasov E. The effects of serotonin on the morpho-functional development of rat cerebral neocortex in tissue culture. *Brain Res.* 1986;369(1-2):285-97.
- 2 -Whitaker-Azmitia PM, Druse M, Walker P, Lauder JM. Serotonin as a developmental signal. *Behav Brain Res.* 1995;73(1-2):19-29.
- 3 -Hay-Schmidt A. The evolution of the serotonergic nervous system. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 2000;267(1448):1071-9.
- 4 -Pratelli M, Pasqualetti M. Serotonergic neurotransmission manipulation for the understanding of brain development and function: Learning from Tph2 genetic models. *Biochimie.* 2019;161:3-14.
- 5 -Carhart-Harris R, Nutt D. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol.* 2017;31(9):1091-120.
- 6 -Hohmann CF, Walker EM, Boylan CB, Blue ME. Neonatal serotonin depletion alters behavioral responses to spatial change and novelty. *Brain Res.* 2007;1139:163-77.
- 7 -Yan W, Wilson CC, Haring JH. Effects of neonatal serotonin depletion on the development of rat dentate granule cells. *Dev Brain Res.* 1997;98(2):177-84.
- 8 -Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander T. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience.* 2017;342:212-31.
- 9 -Whitaker-Azmitia PM. Chapter 23 - Serotonin and development. In: Müller CP, Cunningham KA, editors. *Handb Behav Neurosci.* 2020;31: 413-35.
- 10 -Lesch K-P, Waider J. Serotonin in the modulation of neural plasticity and networks: implications for neurodevelopmental disorders. *Neuron.* 2012;76(1):175-91.
- 11 -Daubert EA, Condron BG. Serotonin: a regulator of neuronal morphology and circuitry. *Trends Neurosci.* 2010;33(9):424-34.
- 12 -Ghaheiri S, Niapour A, Sakhaie N, Sadegzadeh F, Saadati H. Postnatal depletion of serotonin affects the morphology of neurons and the function of the hippocampus in male rats. *Int J Dev Neurosci.* 2022.<https://doi.org/10.1002/jdn.10174>
- 13 -Saadati H, Sadegzadeh F, Sakhaie N, Panahpour H, Sagha M. Serotonin depletion during the postnatal developmental period causes behavioral and cognitive alterations and decreases BDNF level in the brain of rats. *Int J Dev Neurosci.* 2021;81(2):179-90.
- 14 -Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand K. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology.* 2007;28(5):931-7.
- 15 -Mazer C, Muneyyirci J, Taheny K, Raio N, Borella A, Whitaker-Azmitia P. Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: a possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits. *Brain Res.* 1997;760(1-2):68-73.
- 16 -Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol.* 2013;106:1-16.
- 17 -Khozhai L, Otellin V. Formation of the neocortex in mice developing in conditions of prenatal serotonin deficiency. *Neurosci Behav Physiol.* 2006;36(5):513-7.
- 18 -Vitalis T, Cases O, Passemard S, Callebert J, Parnavelas JG. Embryonic depletion of serotonin affects cortical development. *Eur J Neurosci.* 2007;26(2):331-44.
- 19 -Bougea A, Angelopoulou E, Vasilopoulos E, Gourzis P, Papageorgiou S. Emerging Therapeutic Potential of Fluoxetine on Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12): 6542. <https://doi.org/10.3390/ijms25126542>.
- 20 -Caiaffo V, Oliveira BD, de Sá FB, Evêncio Neto J. Anti-inflammatory, antiapoptotic, and antioxidant activity of fluoxetine. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4(3):e00231.

- 21 -Sadegzadeh F, Sakhaie N, Isazadehfar K, Saadati H. Effects of exposure to enriched environment during adolescence on passive avoidance memory, nociception, and prefrontal BDNF level in adult male and female rats. *Neurosci Lett*. 2020;135133.
- 22 -Vataeva LA, Kudrin VS, Vershinina EA, Mosin VM, Tiul'kova EI, Otellin VA. Behavioral alteration in the adult rats prenatally exposed to para-chlorophenylalanine. *Brain Res*. 2007;1169:9-16.
- 23 -Sachs BD, Rodriguiz RM, Siesser WB, Kenan A, Royer EL, Jacobsen JP, et al. The effects of brain serotonin deficiency on behavioural disinhibition and anxiety-like behaviour following mild early life stress. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(9):2081-94.
- 24 -Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Kawahara R. Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):531-4.
- 25 -Zhou J, Li L, Tang S, Cao X, Li Z, Li W, et al. Effects of serotonin depletion on the hippocampal GR/MR and BDNF expression during the stress adaptation. *Behav Brain Res*. 2008;195(1):129-38.
- 26 -Nordquist N, Oreland L. Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders-a review. *Ups J Med Sci*. 2010;115(1):2-10.
- 27 -Matsukawa M, Nakadate K, Ishihara I, Okado N. Synaptic loss following depletion of noradrenaline and/or serotonin in the rat visual cortex: a quantitative electron microscopic study. *Neurosci*. 2003;122(3):627-35.
- 28 -Fernandez SP, Muzerelle A, Scotto-Lomassese S, Barik J, Gruart A, Delgado-García JM, et al. Constitutive and acquired serotonin deficiency alters memory and hippocampal synaptic plasticity. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42(2):512-23.
- 29 -Hritcu L, Clicinschi M, Nabeshima T. Brain serotonin depletion impairs short-term memory, but not long-term memory in rats. *Physiol Behav*. 2007;91(5):652-7.
- 30 - Sakhaie N, Sadegzadeh F, Dehghany R, Adak O, Hakimeh S. Sex-dependent effects of chronic fluoxetine exposure during adolescence on passive avoidance memory, nociception, and prefrontal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression. *Brain Res Bull*. 2020;162:231-6.
- 31 -Sadegzadeh F, Sakhaie N, Dehghany R, Adak O, Saadati H. Effects of adolescent administration of fluoxetine on novel object recognition memory, anxiety-like behaviors, and hippocampal brain-derived neurotrophic factor level. *Life Sci*. 2020;260:118338.
- 32 -Begenisic T, Baroncelli L, Sansevero G, Milanese M, Bonifacino T, Bonanno G, et al. Fluoxetine in adulthood normalizes GABA release and rescues hippocampal synaptic plasticity and spatial memory in a mouse model of Down Syndrome. *Neurobiol Dis*. 2014;63:12-9.
- 33 -Monleón S, Urquiza A, Carmen Arenas M, Vinader-Caerols C, Parra A. Chronic administration of fluoxetine impairs inhibitory avoidance in male but not female mice. *Behav Brain Res*. 2002;136(2):483-8.
- 34 -Song T, Wu H, Li R, Xu H, Rao X, Gao L, et al. Repeated fluoxetine treatment induces long-lasting neurotrophic changes in the medial prefrontal cortex of adult rats. *Behav Brain Res*. 2019;365:114-24.
- 35 -Golub MS, Hackett EP, Hogrefe CE, Leranath C, Elsworth JD, Roth RH. Cognitive performance of juvenile monkeys after chronic fluoxetine treatment. *Dev Cogn Neurosci*. 2017;26:52-61.