

## التغيرات السلوكية العصبية المرافقة للمعاملة المزمنة بعقار اوميكا-٣ في الجرذان

يمامة زهير صالح<sup>١</sup> و فارس عبد الموجود احمد<sup>٢</sup>

<sup>١</sup> فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والادوية، كلية الطب البيطري، <sup>٢</sup> فرع الفلسفة، كلية طب نينوى، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الإستلام ٨ نيسان ٢٠١٢؛ القبول ١٦ أيلول ٢٠١٢)

### الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة بحث تأثير المعاملة المزمنة لمدة شهرين بعقار اوميكا-٣ على مستوى السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح. اظهرت الدراسة وجود تأثير لعقار اوميكا-٣ بالجرع المختلفة على السلوك العصبي والنشاط الحركي وذلك عند اعطاء العقار عن طريق التجريع بالفم، وتمثل ذلك بسهولة التعامل اليدوي مع الجرذان المعاملة بالجرع ١٠ و ٥٠ و ٢٥٠ و ٥٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، وسجلت الجرذان المعاملة بالجرع ١٠ و ٥٠ و ٢٥٠ و ٥٠٠ و ١٠٠٠ ملغم/كغم وجود انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية مقارنة مع السيطرة. كما سجل ارتفاع معنوي في عدد مرات ادخال الرأس في الثقوب مقارنة مع السيطرة في اختبار الفضول وذلك بالجرع ٥٠ و ٢٥٠ و ٥٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، واطهرت جرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم وجود اطالة في المدة الزمنية اللازمة لتجنب الجرذ حافة المرتفع مع انخفاض مرتبة السباحة، والاطالة في مدة الزمنية لاستدارة الجرذ في اختبار الانتحاء الارضي السالب معنويًا مقارنة مع السيطرة، في حين لم تظهر بقية الجرع أي فرق معنوي مقارنة مع السيطرة. وفي اختبار قياس الاستجابة لعدم الحركة الشدي سجلت كافة الجرع وجود انخفاض معنوي في فترة سكون الحيوان وتجمده عن الحركة مقارنة مع السيطرة. نستنتج من هذه الدراسة ان عقار اوميكا-٣ بالجرع المختلفة المستخدمة في الدراسة له تأثير مفيد تمثل بتهدئة الجرذان وتقليل العصبية والتوتر في الجرذان فضلا عن تطوره للقدرات الذهنية للجرذان عدا الحيوانات المعاملة بجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم حيث اظهرت بعض الاختلافات السلوكية مقارنة مع مجموعة السيطرة.

## Neurobehavioral changes associated with chronic treatment of omega-3 in rats

Y. Z. Saleh<sup>1</sup> and F. A. Ahmed<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, College of Veterinary Medicine,

<sup>2</sup> Department of Physiology, Nineveh College of Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

### Abstract

This study aimed to investigate the effect of chronic use for 2 month with omega-3 on the level of neurobehavioral and motor activity in the open field. The study showed an effect for different doses of omega-3 on the nervous system and behavior when drainage drug by mouth, that are easily hand to deal with the rats dosage with 10, 50, 250, 500 mg/kg of body weight. Rats in doses 10, 50, 250, 500, 1000 mg/kg recorded a significant decrease in number of crossed squares and the number of rearing comparison with the control group. Pocking test recorded significant increase in the number of times introduction of head in the holes compared to the control group in doses of 50, 250, 500 mg/kg of body weight, a dose of 1000 mg/kg showed a prolongation in the time required to avoid animal high edge, with a lower score swimming and stretching in a period of rotation in the negative geotaxis test compared with the control group, while the rest of the doses did not show any significant difference compared with control. In test of tonic immobility response all the doses recorded a significant decrease in the stillness and freeze for rats movement, compared with control group. We concluded that omega-3 has beneficial effect on the level of neurobehavioral and motor activity in the open field activity in addition to development cognitive behavior of animals, except dose 1000 mg/kg Shaw some behavioral difference compare with control group.

Available online at <http://www.vetmedmosul.org/ijvs>

## المقدمة

السلوكية الناتجة عن الاجهاد في اختبار السباحة في الجردان (١٠).

توجد الكثير من البحوث حول تأثير النقص الغذائي للاميكيا-٣ ولكن قلة منها حول تأثير الجرعة العالية المزممة منه على الاداء الحركي والسلوك العصبي داخل الميدان المفتوح في الجردان.

## المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه التجربة ٣٦ من ذكور الجردان البالغة بعمر ٢-٣ شهر وبأوزان تراوحت بين ٣٠٠-٣٥٠ غم وتمت تربية هذه الحيوانات في ظروف مختبرية قياسية في بيت الحيوان التابع لكلية الطب البيطري من حيث درجة الحرارة، وكانت فترة الاضاءة ١٠ ساعات و فترة الظلام ١٤ ساعة وزودت بالماء والعلف المخصص لها خلال فترة التجربة. وتم التجريع الفموي اليومي للجردان بعقار الاميكيا-٣ بواسطة محقنة التجريع الخاصة بذلك وكان حجم الجرعة المعطاة ٢ مل كغم.

## التجارب

### تجربة الاختبارات السلوكية العصبية

قسمت الحيوانات في هذه التجربة عشوائيا الى ٦ مجاميع كل مجموعة مكونة من ٦ حيوانات اعتبرت المجموعة الاولى مجموعة سيطرة جرعت بالماء المقطر فقط والمجموعة الثانية والثالثة والرابعة والخامسة والسادسة على التوالي عوملت بعقار اميكيا-٣ بالجرع ١٠ و ٥٠ و ٢٥٠ و ٥٠٠ و ١٠٠٠ ملغم\كغم بجرعة مفردة يوميا ولمدة شهرين وبواقع ٥ جرعات في الاسبوع تعطى بالتجريع الفموي وبعد انتهاء فترة المعاملة تم اجراء الاختبارات و القياسات السلوكية العصبية على الحيوانات.

### اختبار النشاط الحركي والسلوك العصبي للجردان داخل الميدان المفتوح Open field activity (١٢، ١٣).

استخدم صندوق خشبي مستطيل معد لهذا الغرض ابعاده ٩٠ × ٦٠ × ٣٠ سم قسمت ارضيته الى ٢٤ مربع متساوي طول ضلع المربع حوالي ١٥ سم، تم اخضاع كل حيوان على حدا لهذا الاختبار وحسبت عدد المربعات المقطوعة باطرافه الاربعه وعدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية بعد وضع الحيوان في وسط الصندوق واستغرق الاختبار ٣ دقائق لكل حيوان ويختبر هذا القياس الحركة العامة للجردان داخل الصندوق.

### اختبار الانتحاء الأرضي السالب Negative geotaxis (١٤)

تم احتساب الوقت الذي يستغرقه الحيوان لتصحيح وضع جسمه، حيث يعتمد الاختبار على وضع الحيوان بشكل مقلوب على سطح مائل بزاوية ٤٥ درجة ورأسه للأسفل وبحسب الوقت الذي يستغرقه الحيوان للاستدارة الكاملة ١٨٠ درجة للاعلى، وأقصى مدة زمنية هي ٦٠ ثانية ويقاس هذا الاختبار الوظيفة الدهليزية والنشاط العصبي العضلي للحيوان.

اميكيا-٣ مصطلح يطلق على الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة التي تتكون من ٢٠-٢٢ ذرة كاربون وان اول أصرة مزدوجة في السلسلة تقع بعد ذرة الكاربون الثالثة من نهاية السلسلة، ويستخلص عادة من بعض أنواع الاسماك وخاصة اسماك المياه الباردة واسماك السالمون والسردين والتونة كما انه يستخلص من بعض المصادر النباتية مثل بذور الكتان وفول الصويا واللوز والجوز (١). ويتكون اميكيا -٣ من نوعين مختلفين من الاحماض الدهنية الاساسية وهي (docosahexaenoic acid) (DHA) و (eicosapentaenoic acid) (EPA) (٢) اميكيا-٣ مركب مهم في تركيب الغشاء الخلوي المكون من سلاسل الفوسفوليبيد اساييل (٣). واثبتت البحوث ان هذه الاحماض الدهنية ضرورية في تعزيز القدرات العقلية وتحسين المزاج كما انها ضرورية للدراك والسلوك والذاكرة، وتتأزر مع التركيب الوظيفي للغشاء الخلوي من خلال تداخلها مع الفوسفوليبيدات المكونة لاغشية الخلايا العصبية (٤). وقد وجد من خلال دراسة على ادمغة الناس التي تعاني من الاكتئاب وصعوبة التعلم، ان اغشية الدماغ العصبية لديهم كانت صلبة نتيجة تراكم الكوليسترول فيها مما اثر على وظيفة الدماغ، حيث ان المستقبلات لا تستطيع ان تطفو بحرية خلال هذه الاغشية الصلبة في حين ان اعطاء اميكيا-٣ ساهم في انعكاس هذا التأثير (٥)، كما انه يحسن التواصل العصبي بين الخلايا الدماغية وان نقصه يسبب انقطاع هذا التواصل بين اجزاء الدماغ والجسد، بينما يكون الحامض الدهني EPA اكثر تأثيرا على السلوك والذاكرة وكلاً منهما يولدان مؤيضاات حامية للاعصاب neuroprotective metabolits (٦، ٧).

ان اعطاء الحيوانات الحقلية والدجاج اميكيا-٣ يساهم في إنتاج لحوم صحية وبيض وحليب تحتوي على نسبة عالية من حامض اميكيا-٣ (٨)، كذلك فان مساهمة الأحماض الدهنية من نوع اميكيا-٣ في تكوين غشاء الخلية، يلعب دور مهم في الاستجابة الخلوية للاجهاد، والذي له دور في احداث امراض عديدة مثل السرطان وانفصام الشخصية والامراض العصبية الاخرى (٧). ان تداخل الاحماض الدهنية في تركيب الدماغ ينعكس ذلك على الاداء الحركي والسلوكي للحيوان، حيث لوحظ وجود ارتفاع معنوي في الاداء السلوكي للجردان المعاملة بجرعة ٥٠٠ ملغم /كغم في اختبار الميدان المفتوح. وتشير البحوث الحديثة الى وجود تأثير كبير للاحماض الدهنية الاساسية على الاشكال السلوكية وارتباطها مع حالات الاجهاد التأكسدي (٩)، حيث ان السلوك ممكن ان يكون مزيجا من استجابات تلقائية للمنبهات وافعال موجهة بالمعرفة والتوقع (١٠). ان الاخذ اليومي للاميكيا-٣ بجرعة ٣ غرام لمدة ٣ اشهر قللت الشعور بالغضب والعصبية والعدوانية عند البشر (١١). كما تمتلك تلك الاحماض الدهنية تأثير واضح على وظائف الدماغ، ومواجهة الحالات

### اختبار الفضول Pocking Head (١٥)

تم باحتساب عدد مرات إدخال الرأس في الثقوب، ويجرى الاختبار باستخدام سطح بلاستيكي نصف قطره ٣٠ سم وارتفاعه ٢٠ سم ويحتوي على ١٠ ثقب. مدة الاختبار هي ٣ دقائق لكل حيوان ويقاس الاختبار الفضول ودرجة إمام الحيوان بمحيطه.

### اختبار تجنب حافة المرتفع Cliff avoidance (١٥)

تم وضع الحيوان على حافة مرتفع (طاولة) بارتفاع ١٦٠ سم، ثم تتم مراقبة الحيوان وحساب الوقت اللازم لاستدارة للخلف (أي تجنب السقوط أو عدم التجنب) وكانت أقصى مدة زمنية لكل حيوان وهي ١٢٠ ثانية.

### اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي Tonic response immobility (١٦)

تم مسك الحيوان من الطية الجذبية للرقبة وحساب الفترة الزمنية التي يستغرقها الحيوان بالبداية بالحركة والمقاومة وأقصى مدة زمنية هي ٦٠ ثانية.

### اختبار السباحة Swimming test (١٨، ١٧)

تم قياس مقدار القوة العضلية والشعور بالتعب (fatigability) حيث انه اعتمد على مدى التكامل العصبي والوظيفي في اجزاء الدماغ المختلفة واستخدم حوض سباحة خاص بهذا الاختبار طول اضلاعه ٣٠ x ٦٠. وارتفاعه ٤٠ سم ملئ بالماء (درجة حرارته ٣٧°م) واعتمدت المراتب التالية بهذا الاختبار؛ صفر - الانف تحت الماء، ١ - الانف مع او فوق سطح الماء، ٢ - الانف وقمة الرأس مع او اعلى من مستوى الماء مع بقاء الاذنين في الماء، ٣ - كما في ٢ عدا ان الماء يصل الى منتصف مستوى الاذن، ٤ - كما في ٣ عدا ان الماء يصل الى قاعدة الاذن.

### التحليل الاحصائي

تم عرض البيانات بالمعدل  $\pm$  الخطأ القياسي وحلت البيانات المعلمية باستخدام اختبار One way analysis of variance (ANOVA) ثم اخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الادنى، اما البيانات التي تمثلت بشكل مراتب (Scores) فقد استخدم اختبار مان وتني في تحليلها. استخدم برنامج Past النسخة المطورة في تحليل كافة البيانات، وكان مستوى الاختلاف لجميع الاختبارات عند مستوى احتمالية اقل من ٠,٠٥.

### النتائج

#### نتائج اختبار النشاط الحركي والسلوك العصبي للجرذان داخل الميدان المفتوح

بينت النتائج ان هناك انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة من قبل الحيوانات وفي كافة المجاميع المعاملة بعقار اوميكا-٣ وذلك عند المقارنة مع مجموعة السيطرة (جدول ١)، وسجل ايضا انخفاض معنوي في عدد مرات الوقوف على القوائم

الخلفية مقارنة مع مجموعة السيطرة، عدا مجموعة ١٠٠٠ ملغم/كغم حيث انها سجلت ارتفاع معنوي في عدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية (جدول ١).

جدول ١: عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية في ذكور الجرذان بعد المعاملة بعقار اوميكا-٣ لمدة شهرين.

الجرعة ملغم/كغم	عدد المربعات المقطوعة	عدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية
السيطرة (ماء مقطر)	٣ $\pm$ ٧٥	١,١ $\pm$ ٨,٥
١٠ ملغم/كغم	٢,٩ $\pm$ ٤٨ *	٠,٩ $\pm$ ٥
٥٠ ملغم/كغم	١ $\pm$ ٥٠ *	٠,٧ $\pm$ ٤ *
٢٥٠ ملغم/كغم	٢ $\pm$ ٦٠ *	٠,٥ $\pm$ ٦,٤ *
٥٠٠ ملغم/كغم	٣ $\pm$ ٦٢ *	٠,٥ $\pm$ ٥,٣ *
١٠٠٠ ملغم/كغم	٥ $\pm$ ٥٥ *	١,٩ $\pm$ ١٠,٤ *

القيمة تمثل المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة. \* القيمة تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية  $P < 0.05$ .

### اختبار الفضول Pocking test

سجل في هذا الاختبار عدد مرات إدخال الرأس في ثقوب الصفيحة البلاستيكية المثقبة ولوحظ عدم وجود فرق معنوي بعدد مرات ادخال الرأس في الثقوب عند المقارنة بين مجموعة السيطرة والمجاميع الاخرى المعاملة باوميكا-٣ عدا المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ٢٥٠ و ٥٠٠ ملغم/كغم التي اظهرت وجود زيادة معنوية بعدد مرات ادخال الرأس في الثقوب مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجاميع الاخرى (جدول ٢).

### اختبار تجنب حافة المرتفع

بينت النتائج عدم وجود فرق معنوي في الجرذان المعاملة بعقار اوميكا-٣ بالجرع ١٠ و ٥٠ و ٢٥٠ و ٥٠٠ ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة، بينما سجلت جرعة اوميكا-٣ ١٠٠٠ ملغم/كغم وجود زيادة معنوية في الفترة اللازمة لتجنب حافة المرتفع عند المقارنة مع مجموعة السيطرة والمجاميع الاخرى (جدول ٣).

### اختبار السباحة

لوحظ وجود فرق معنوي تمثل بانخفاض معنوي في مراتب السباحة في ذكور الجرذان المعاملة بالجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم مقارنة مع السيطرة ومع بقية المجاميع، بعد شهرين من المعاملة بعقار اوميكا-٣ حيث لوحظ سباحة الحيوانات المعاملة بهذه الجرعة بحيث يصل الماء لمنتصف مستوى الاذن في حين لم يلاحظ فرق معنوي في بقية المجاميع المعاملة بجرع اوميكا-٣ مقارنة مع السيطرة (جدول ٤).

جدول ٤: مراتب السباحة في ذكور الجرذان بعد شهرين المعاملة بعقار اوميكا-٣.

الجرعة ملغم/كغم	مراتب السباحة
السيطرة (ماء مقطر)	٤
١٠ ملغم/كغم	٥٤
٥٠ ملغم/كغم	٥٤
٢٥٠ ملغم/كغم	٥٤
٥٠٠ ملغم/كغم	٥٤
١٠٠٠ ملغم/كغم	*٣

القيمة تمثل المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة، \* القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، ه- القيمة تختلف معنويًا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ .

جدول ٥: المدة الزمنية اللازمة لاستدارة وتصحيح وضع الجسم في ذكور الجرذان بعد المعاملة بعقار اوميكا-٣ لمدة شهرين.

الجرعة ملغم/كغم	المدة الزمنية لتصحيح وضع الجسم (ثانية)
السيطرة (ماء مقطر)	١ $\pm$ ٣
١٠ ملغم/كغم	١,٥ $\pm$ ٤
٥٠ ملغم/كغم	١ $\pm$ ٣,٥
٢٥٠ ملغم/كغم	١ $\pm$ ٣,٩
٥٠٠ ملغم/كغم	٢ $\pm$ ٤
١٠٠٠ ملغم/كغم	*٠,٥ $\pm$ ٧

القيمة تمثل المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة، \* القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، ه- القيمة تختلف معنويًا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية  $P < 0.05$ .

#### اختبار عدم الحركة الشدي في الجرذان

لوحظ في هذا الاختبار وجود انخفاض معنوي في المجاميع المعاملة باوميكا-٣ بالجرع ١٠ و ٥٠ و ٢٥٠ و ٥٠٠ ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما سجلت الجرعتين ٥٠٠ و ١٠٠٠ ملغم/كغم زيادة معنوية مقارنة مع بقية المجاميع بعد شهرين من المعاملة بينما ازدادت فترة السكون في الحيوانات المعاملة بالجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم مقارنة مع السيطرة (جدول ٦).

جدول ٢: عدد مرات ادخال الرأس في الثقب في ذكور الجرذان بعد المعاملة بعقار اوميكا-٣ لمدة شهرين.

الجرعة ملغم/كغم	عدد مرات ادخال الرأس في الثقب
السيطرة (ماء مقطر)	١ $\pm$ ٤,٢
١٠ ملغم/كغم	٠,٥ $\pm$ ٤
٥٠ ملغم/كغم	١,٧ $\pm$ ٥
٢٥٠ ملغم/كغم	١ $\pm$ ٧ * أ ب ه
٥٠٠ ملغم/كغم	٠,٨ $\pm$ ٧,٥ * أ ب ه
١٠٠٠ ملغم/كغم	٠,٨ $\pm$ ٤

القيمة تمثل المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة، \*القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، أ- القيمة تختلف معنويًا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ١٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، ب- القيمة تختلف معنويًا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ٥٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، ه- القيمة تختلف معنويًا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ .

جدول ٣: المدة الزمنية لتجنب حافة المرتفع في ذكور الجرذان بعد المعاملة بعقار اوميكا-٣ لمدة شهرين.

الجرعة ملغم/كغم	المدة الزمنية لتجنب حافة المرتفع (ثانية)
السيطرة (ماء مقطر)	٠,٢ $\pm$ ٣,٢
١٠ ملغم/كغم	٠,٥ $\pm$ ٤
٥٠ ملغم/كغم	٠,١ $\pm$ ٣,٥
٢٥٠ ملغم/كغم	٠,٦ $\pm$ ٤
٥٠٠ ملغم/كغم	٠,٨ $\pm$ ٣,٨
١٠٠٠ ملغم/كغم	*١ $\pm$ ١٥

القيمة تمثل المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة، \* القيمة تختلف معنويًا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، ه- القيمة تختلف معنويًا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ .

#### اختبار الانتحاء الأرضي السالب

سجل الاختبار وجود زيادة معنوية في الفترة اللازمة لاستدارة الحيوان وتصحيح وضع الجسم في الحيوانات المعاملة بجرعة ١٠٠٠ ملغم/كغم مقارنة مع السيطرة ومع جرعتي ١٠ و ٥٠ ملغم/كغم من اوميكا-٣ بينما لم تسجل بقية الجرع فرق معنوي مقارنة مع السيطرة وذلك بعد شهرين من المعاملة (جدول ٥).

٥٠ ملغم/كغم من اوميكا-٣ والتي لم تسبب تغيير في الفعالية الحركية في اختبار الميدان المفتوح، واختبار التجنب السلبي في ذكور الجرذان البالغة، بينما حسنت هذه الجرعة التوازن الحركي للجرذان (٢٢). تبين في دراسة اخرى ان اعطاء اوميكا-٣ بجرعة ٥٠ ملغم/كغم لذكور واناث الجرذان لمدة ١٥ اسبوع اثر بشكل ايجابي في تحسن المهارات الحركية للمواليد وتشمل التوازن على العصا الدوار، بينما لم يحدث فرق معنوي في اختبار الميدان المفتوح واختبار التجنب السلبي (٢٣)، وربما يعزى سبب هذا الاختلاف لوجود اختلاف في مقدار الجرعة المعطاة في دراستنا الحالية او قد يكون السبب نتيجة الخلل في المسالك الدوبامينية في الجسم المخطط Striatum، حيث وجد ان الجرعة العالية ١٥ مرة اكثر من الاحتياج الفعلي الطبيعي سبب انخفاض في فعالية Monoamine Oxidase (MAO) المسؤول عن تحطيم الدوبامين (٢٢)، وقد يكون ذلك ايضا من ضمن اسباب زيادة عدد مرات الوقوف في الحيوانات المعاملة بالجرع العالية من عقار اوميكا-٣ في دراستنا الحالية، كما وجد في احد الدراسات على البشر ان استخدام جرعة عالية جدا من اوميكا-٣ ادى الى الجنون والعصبية المفرطة ولكن بنسبة قليلة (٢٤).

اختبار الفضول سجل زيادة معنوية بعدد مرات ادخال الرأس في الثقوب في الحيوانات المعاملة بالجرع ٢٥٠ و ٥٠٠ ملغم/كغم من عقار اوميكا-٣ وربما يدل على زيادة القدرات الذهنية في تلك الحيوانات، وتتفق هذه النتيجة مع كون اوميكا-٣ يعمل على اعادة بناء خلايا الحصين Hippocampus (٢٥)، وتتفق هذه النتيجة مع ما لوحظ على الجرذان التي تعاني من نقص اوميكا-٣ من انخفاض القدرات الذهنية في الاختبارات العصبية واعزى ذلك للنقص الحاصل في البناء العصبي لخلايا الحصين، كما ان الاعطاء المزمن له يؤدي الى زيادة في العامل العصبي المشتق من الدماغ Brain derived neurotropic factor (BDNF) وهو يلعب دور في مرونة وبقاء وتطور الجهاز العصبي البالغ كما يعمل على زيادة كثافة الحويصلات الاشتباكية وتلك مرتبطة مع قابلية التعلم (٢٦)، حيث وجد ان اعطاء اوميكا-٣ للجرذان سبب زيادة مكونات الفوسفاتيديل سيرين في الغشاء المخي ولهذا تأثير على تنشيط مختلف الانزيمات مثل البروتين كينيز C ومضخة الصوديوم بوتاسيوم ATPase وتايروسين هيدروكسلايز وتنظيم اخذ الكالسيوم وبالتالي تحويل النواقل العصبية monoamine Vesicular transporter (VMAT2) في ماقبل الاشتباك مسؤول عن دخول الدوبامين وخرنه فضلا عن ذلك فان اعطاء الأوميكا-٣ يحسن الأرواء المخي وذلك بزيادة اخذ الكلوكوز من قبل خلايا المخ، مما يؤدي الى زيادة الادراك وتحسين الذاكرة، كما يعمل على زيادة الأسيتايل كولين في الحصين وبالتالي يحسن الأداء الذهني (٢٨)، كما وجد ان نقص اوميكا-٣ في الغذاء مرتبط مع صعوبة التعلم مع نقص كثافة الحويصلات الاشتباكية (٢٧). ان زيادة الأوميكا-٦ مقابل النقص في اوميكا-٣ تؤدي الى تقليل فعالية 5-nucleotidase بنسبة ٢٠% مع انخفاض بحجم خلايا الحصين (٢٩).

جدول ٦: مدة الاستجابة لعدم الحركة الشدي في الجرذان بعد المعاملة بعقار اوميكا-٣ لمدة شهرين.

الجرعة ملغم/كغم	المدة الزمنية لسكون الحيوان (ثانية)
السيطرة (ماء مقطر)	٣٠ ± ١
١٠ ملغم/كغم	١٤ ± ١,٥ *
٥٠ ملغم/كغم	٣,١٥ ± ١ *
٢٥٠ ملغم/كغم	٣,١٩ ± ١ *
٥٠٠ ملغم/كغم	٤,٢١ ± ١ *
١٠٠٠ ملغم/كغم	٧,٢٥ ± ١ *

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة، \* القيمة تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، أ- القيمة تختلف معنويا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ١٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، ب- القيمة تختلف معنويا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ٥٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ ، ج- القيمة تختلف معنويا مقارنة مع المجموعة المعاملة باوميكا-٣ بجرعة ٢٥٠ ملغم/كغم مستوى احتمالية  $P < 0.05$ .

#### المناقشة

ان دراسة التغييرات السلوكية العصبية الظاهرة على الحيوان ممكن ان تكون مؤشرا لوجود تغيرات ايجابية او سلبية لتأثير مادة معينة على جسم الكائن الحي. خاصة اذا ترافقت مع اختلافات معنوية في المستويات الطبيعية لبعض المتغيرات الكيموحيوية في الجسم.

ان حركات التنقل والتقلصات المتتابعة بعضلات الاطراف تشكل اساس حركة المشي في الثدييات، وتولدها مجموعة من العصبونات في النخاع الشوكي، وهذه الاعصاب تثبط بفعل الياف نازلة من جذع الدماغ ويطن انها تفرز نواقل عصبية (كاتيكولامين) مثل النورابنفرين والدوبامين. ان، حيث يعمل اوميكا-٣ على تحرير مخازن الدوبامين في ماقبل الاشتباك، ويؤدي للتأثير على السلوك نتيجة تنشيط مابعد الاشتباك، او تحويل مستقبلات الدوبامين (١٩). اعطاء زيت السمك للجرذان يؤدي الى زيادة بنسبة ٤٠% في مستوى الدوبامين في القشرة المخية وزيادة في نسبة الارتباط بمستقبلات الدوبامين D2 (٢٠)، وتأكيذا لدور الدوبامين في التأثيرات الحاصلة بينت دراسة سابقة ان نقص اوميكا-٣ يؤثر على نسبة التوازن بين السيروتونين والدوبامين حيث يعمل انحسار في الحويصلات الحاوية على الدوبامين، وزيادة في كثافة السيروتونين في القشرة الجبهية بنسبة ٤٦% وهذا له تأثيرات سلوكية تتمثل باصابة الجرذان بفرط النشاط داخل الميدان المفتوح كما بينته هذه الدراسة (٢١)، وممكن ان يكون ما ذكر سابقا هو سبب الانخفاض المعنوي بعدد المربعات المقطوعة وانخفاض عدد مرات الوقوف مقارنة مع السيطرة، ولا تتفق هذه النتيجة مع ما وجد عند استعمال جرعة

الذي له علاقة بطول فترة سكون الحيوان (تجمده عن الحركة) حيث ان الكورتيزول يفرز كاستجابة لمنبهات الكرب من الدماغ، وهذا يتفق مع بحوث عديدة بينت دور عقار اوميكا-٣ في تقليل مستوى الكورتيزول في الدم (٣٧). نستنتج من هذه الدراسة ان الجرعة المرتفعة تحت المزمدة عقار اوميكا-٣ تمتلك تأثيرات سمية على مستوى السلوك العصبي والنشاط الحركي، بينما الجرعة العلاجية والجرعة الاعلى منها لها تأثيرات مهدئة ومفيدة للجرذان تم كشفها من خلال عدد من الاختبارات السلوكية.

#### شكر وتقدير

تم دعم هذا البحث من قبل كلية الطب البيطري، جامعة الموصل.

#### المصادر

1. Simopolous A. Evolutionary aspect of diet and essential fatty acids. World Rev Nutr Diet. 2001;88:18-27.
2. Alan logan ND, Fresh MS. Neurobehavioral aspect of omega-3 fatty acids possible mechanisms and therapeutic value in major depression. Altern Med Rev. 2003;8(4):410-424.
3. Nestler E, Barrot M, Dileone R, Eisch A, Gold S, Monteggia L. Neurobiolog of depression. Neuro. 2002;34-25.
4. Jentsch JD, Roth RH, Taylor JR. Role for dopamine in the behavioral of the prefrontal corticostriatal system: implication for mental disorders and psychotropic drug action. Prog Brain Res. 2000;126: 433-435.
5. Fernstron JD. Effect of dietary poly unsaturated fatty acids on neuronal function. Lipid. 1999;34:161-169.
6. Heron DS, Shinitzky M, Hershkowitz M, Shinitzky M, Samuel D. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membrane. Prog Nati Sci SA. 1980;7463-7467.
7. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Modulation of learning and neuronal membrane composition in the rat by essential fatty acid prepration:time course analysis. Neurochem Res. 1998;23:627-634.
8. Enriques YR, Girim R, Christophe A. Fatty acid composition of erythrocyte phospholipids is related to insulin level, serotonin and resistance in obese type 2 on metformin. Clinic Cheme Acta 2004;346 (2):145-152.
9. Bourrre JM, Dumont O, Durand G. Brain phosphor lipid as a dietary source of (n-3) polyunsaturated fatty acid for nervous tissue in rat. J Neurochem. 1993;60:2081-2028.
10. Xia Z, Depierre J, Nassberger L. Tricyclic antidepressant inhibit IT-6,IT-1, and TNF-alpha release in humane blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma. Immunopharmac. 1996;34:27-37.
11. Bourre J, Bonneril M, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbone G, Piciotti M. Function of dietary poly unsaturated fatty acid in nervous system. Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids. 1993;48: 5-15.
12. Moser VC, Mclomrmick JP, Creason JP, Macphail RC. Comparision of chlordimeform and carbarel using a functionl observational battery. Fund Appl Toxicol. 1988; 11:189-206.
13. Molinengo L, Fundaro A, Oreetti M. The effect of chronic atropine administration on mouse motility and Ach level in the central nervous system. Pharmacol Biochem Behave. 1989; 32:1075-1077.
14. Mohammad FK, St. Omer.VEV. Behavioral and developmental effect in rats following in utero exposure to 2,4-D/2,4,5-T mixture. Neurobehav Toxicol. 1986;8:55-580.

هناك ثلاث مناطق دماغية مترابطة فيما بينها بمسارات عصبية، لها اهمية قصوى في تنظيم السلوكيات المرتبطة بالخوف فقشرة مقدمة الجبهة تسهم في تقييم الخطر، واللوزة Amygdaloidal مكون رئيسي في الجهاز الحافي Limbic system المنتج للعواطف، ويقوم الوطاء Hypothalamus مستجيباً للأشارة القادمة من قشرة الجبهة واللوزة والحصين (وقرن آمن) لتوجيه اطلاق الهرمونات، وتدعم الاستجابة الحركية تجاه تهديد المستشعر، بزيادة القلق وظهور السلوكيات التي تصاحب الخوف وتزايد حاسة الخطر فتهئ المناطق الحركية للقتال او الفرار (٣٠).

يعد موقع اللوزة المخية موقعا حاسما (مصيري) مابين المعلومات الصادرة والواردة. فكل المسارات العصبية القادمة من المهاد العصبي نحو اللوزة المخية تمر باتصال عصبي واحد، لهذا فرد الفعل الناتج عنها يكون عابرا وسريعا، لكنه غير دقيق (٣١)، وربما ذلك هو سبب استدارة الحيوان السريعة عند وصوله لحافة المرتفع في الجرعة القليلة والمعتدلة، أما في الجرعة العالية منه فان الزيادة المعنوية في الزمن اللازم لتجنب حافة المرتفع قد يكون بسبب تأثر المسار العصبي الموجه من المهاد نحو اللوزة المخية لهذا فان المعلومات العصبية تسلك المسار المرجع من القشرة المخية نحو اللوزة، وتكون سرعة انتقال هذه المعلومات أبطئ من المسار الاول، حيث تمر الإشارة العصبية بعدة اشتباكات عصبية وكل اتصال عصبي يستغرق وقت معين وعليه فان رد الفعل هنا يكون أبطأ من السابق فتتأخر الاستجابة لتجنب حافة المرتفع (٣٢). تأكيدا على التفسير السابق في كون الجرعة العالية من عقار اوميكا-٣ قد أثرت بدرجة معينة على وظيفة الجهاز العصبي للحيوان، حيث سببت هذه الجرعة انخفاض في مرتبة السباحة، حيث يقيس اختبار السباحة مدى تكامل وظائف الجهاز العصبي (٣٣)، بحيث ان الحيوانات المصابة بالاكنتاب لايمكنها السباحة بشكل جيد او بالأحرى فهي تغطس عميقا في الماء (٣٤). في حين ان بقية الجرعة لم تؤثر على مرتبة السباحة، وهذا يتفق مع كون عقار اوميكا-٣ من العقاقير التي تستخدم في معالجة الاكنتاب، حيث تعمل على جزء من الدماغ المسؤول عن ذلك، وتتفق هذه النتيجة مع بحث اجري على الجرذان وتم إعطاءها اوميكا-٣ بجرعة ٥٠٠ ملغم/كغم ولمدة ٢٨ يوم وعند اختبارها بالسباحة الاجبارية، تبين تحسن اداء السباحة لديها مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة اخرى عوملت بعقار الفلونكستين المضاد للاكنتاب (٣٥)، كما ان الجرعة العالية من عقار اوميكا-٣ قد ادت الى الاطالة في المدة الزمنية اللازمة لتصحيح وضع الجسم في اختبار الانتحاء الارضي السالب، وقد يكون سبب ذلك تأثر منعكسات الرقبة التوتيرية نتيجة بطئ تنبيه مستقبلاتها (٣٦).

اما في اختبار عدم الحركة الشدي فقد تبين ان جرعة عقار الاوميكا-٣ قد ادت الى انخفاض معنوي في فترة سكون وتجمد الحيوان عن الحركة، وقد يكون هذا مؤشرا على ان الحيوانات المعاملة بعقار الاوميكا-٣ قد تحسن عندها مستوى الكورتيزول،

- dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rat frontal cortex. *J Neuro Sci Lett*. 2000;284:25-28.
27. Mc Namara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implication for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins leukot essent FA*. 2006;75(4-5):329-49.
28. Vaidya VA, Duman RS. Depression-emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull*. 2001;57:61-79.
29. Richardson AJ, Puri BK. The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins leukot essent FA*. 2000;63:79-87.
30. Zanger A, Nakash R, Overstreet DH, Yadid G. Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155:434-439.
31. Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aioun G, Durand S, Chalon J. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alter dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett*. 2000;284:25-280.
32. Lakhawee L, Tangia SK, Pal vis, Agrawal RP, Nyati P, Phadnis P. Omega-3 fatty acids have antidepressant activity in forced swimming test in winster rats. *MGM India*. 2007;27-6.
33. Rudin DO. The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol Psychiatry*. 1981;16:837-850.
34. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*. 2000;48:755-765.
35. Yoshida S, Yasuda A, Kawazato H, Miyazaki M, Takeshita M. Synaptic vesicle ultrastructural change in the rat hippocampus induced by combination of alpha-linolenate deficiency and learning task. *J Neurochem*. 1997;1261-1268.
36. Stoll AL, Loche CA, Marangell LB, Severus WE. Omega-3 fatty acid and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent fatty acid*. 1999;60:329-337.
37. Carrie L, Clement M, de Javel, Smirnova M, Frances H. Specific phospholipid fatty acid composition of brain region in mice. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipids supplementation. *J Lipid Res*. 2000;41:465-316.
١٥. البكوع بنان خالد. التغييرات العصبية والسلوكية والكيموحياتية المحدثة بالتداخل بين الكادميوم وبعض المبيدات الحشرية في الفئران. (اطروحة دكتوراه). العراق: جامعة الموصل. ٢٠٠٢.
16. Zamudio RS, Queredo-Corona L, Garcés L. The effect of acute stress and acute corticosterone administration on the immobility response in rat. *Brain Res Bulletin*. 2009;80:331-336.
17. Mohammad FK. Assessment of behavioral, neurochemical and development effect in developing rats, following utero exposure to non teratogenic level of 2-4-D and 2,4,5-T. [dissertation]. USA: University of Missouri-Columbia. 1984. p.52, 21-22.
18. Vorhess CV, Brumner RL, Butcher RE. Drugs as behavioral. *Teratogenas Sci*. 1979;205:1220-1225.
19. Chalon S, Delion-Vanssel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet A, Durand J. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavioral in rats. *J Nutr*. 2002;128:2512-2591.
20. Ferraz AC, Delattre AM, Almendra RG, Sonagli M, Borges C, Araujo P, Andersen ML, Tufik S, Lima MM. Chronic W-3 fatty acids supplementation promotes beneficial effect on anxiety, congenitive and depressive like behaviors in rats subjected to aresteraint stress protocol. *Behav Brain Res*. 2011;219:116-22.
21. Ahmad A, Murthy M, Grener R, Moriguchi T, Salem N. A decrease in cell size accompanies also of decosahexaenoate in the rat hippocampus. *Nut Neuro Sci*. 2002;5:103-113.
22. Spectro A, Yorek M. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res*. 2000;26:1015-1035.
23. Ito H, Kawashima R, awata S, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Sato M, Fukuda H. Hyperperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med*. 1996;37:410-414
24. Brambilla F, Maggioni M. Blood level of cytokines in elderly patient with major depression. *Acta Psychiatr*. 1998;97:309-313.
25. Maggioni M, Picotti G, Bondiolotti G, Panerai A, Cenacchi T, Nobile P. Effect of phosphatidyl serine therapy in geriatric patient with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;81:265-270.
26. Delion S, Chalons, Guilloteau D, Neuringer M, Reisbick S, Janowsky J. Alpha-Linolic acid dietary deficiency alter age- related change of