

## تأثیر مواجهه با استرس صوتی در دوران بارداری بر روند یادگیری و تثبیت حافظه فضایی فرزندان نر موش‌های صحرائی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۵/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۸/۰۵

### چکیده

مرضیه برزگر<sup>۱</sup>، سیدعلیرضا طلائی زواره<sup>۲\*</sup>، محمود سلامی<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی

دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

**زمینه و هدف:** شواهد متعددی نشان می‌دهد که مواجهه با استرس‌های محیطی مختلف در طی دوران بارداری بر رفتارهای فیزیولوژیک فرزندان موثر است. در این مطالعه تجربی اثر استرس صوتی در دوران بارداری، بر یادگیری تثبیت حافظه فضایی فرزندان نر موش‌های صحرائی در ماز آبی موریس و نیز میزان کورتیکوسترون سرم آن‌ها بررسی شده است. **روش بررسی:** فرزندان نر از مادرائی که دوره بارداری را به طور طبیعی گذراندند یا در هفته آخر بارداری در معرض استرس قرار داشتند، به چهار گروه ۱۰ سری شامل یک گروه کنترل، و سه گروه که در هفته آخر جنینی روزانه ۱، ۲ و ۴ ساعت در معرض استرس صوتی بودند، تقسیم شدند. یادگیری فضایی طی پنج شب و هر شب چهار مرحله آزمایش، توسط ماز آبی موریس سنجیده شد. در شب آخر میزان تثبیت حافظه فضایی نیز بررسی شد. مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده در ربع‌های مورد نظر ماز تجزیه و تحلیل شد. **یافته‌ها:** نتایج حاصل نشان داد که مواجهه روزانه به مدت دو و یا چهار ساعت در هفته آخر بارداری باعث ایجاد اختلال در روند یادگیری و نیز تثبیت حافظه فضایی فرزندان می‌شود ( $p < 0/05$ ). میزان کورتیکوسترون سرم این حیوانات نیز به وضوح افزایش یافته بود و با نتایج حاصل از مطالعات رفتاری همخوانی داشت. اعمال روزانه یک ساعت استرس تغییری در میزان کورتیکوسترون و رفتار فرزندان ایجاد نکرد. **نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های ما، مواجهه روزانه با استرس صوتی در هفته آخر بارداری، می‌تواند سبب افزایش کورتیکوسترون سرم و کاهش یادگیری و حافظه در فرزندان نر بالغ شود.

**کلمات کلیدی:** آلودگی صوتی، مواجهه پیش از تولد، یادگیری ماز، موش صحرائی.

\* نویسنده مسئول: کاشان، بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی  
تلفن: ۰۳۶۱-۵۵۵۲۹۹۹  
email: talaei@kaums.ac.ir

### مقدمه

علاوه بر آثار سوئی که بر سیستم شنوایی دارد، باعث بروز بسیاری از اختلالات سیستمیک مثل افزایش فشار خون، بیماری‌های قلبی عروقی، سردرد، اختلالات خواب، و بالاخص اختلالات شناختی می‌شود.<sup>۱</sup> قرار گرفتن در معرض صدا روی جنین اثر داشته و ثابت شده است که جنین در انتهای بارداری قادر به شنیدن صدا از محیط بیرون است.<sup>۲</sup> سیستم نورواندوکرین در ایجاد بسیاری از بیماری‌های مرتبط با استرس و به عنوان مکانیسم واسطه در پاسخ به استرس نقش مهمی را ایفا می‌کند.<sup>۳</sup> اختلالات ناشی از استرس دوران بارداری می‌تواند به علت تغییر در عملکرد محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) و تغییر سطح هورمون‌های آدرنال مادر باشد، به طوری که نشان داده شده است آدرنالکتومی مادر بارداری که تحت استرس قرار دارد، می‌تواند مانع

در دوران جنینی تعامل بین ژنتیک و عوامل محیطی، تعیین‌کننده سیر تکاملی یک ارگانیسم است.<sup>۴</sup> استرس‌هایی (Stress) که مادر در دوران بارداری به‌ویژه در اواخر این دوران که دوره بحرانی سازمان‌یابی سیناپس‌های نورونی است<sup>۵</sup> تجربه می‌کند، می‌تواند اثرات مضر روی سرعت تکامل و سلامت فیزیکی و ذهنی جنین داشته باشد.<sup>۶</sup> وارد شدن استرس به جنین پستانداران، به‌ویژه در یک سوم انتهایی بارداری، باعث بروز آثار مخرب در مغز<sup>۷</sup> و ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه<sup>۸</sup> فرزندان آن‌ها می‌شود. آلودگی صوتی که نوعی استرسور بیولوژیکی محسوب می‌شود، یک معضل جدی برای سلامت بشر است. همزمان با صنعتی شدن جوامع، بر میزان تولید سر و صداهای آزارنده صنایع افزوده شده و نشان داده شده است که آلودگی صوتی

نگهداری شدند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با بیانیه‌های کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان و نیز معاهده هلسینکی رعایت گردیدند. گروه‌های آزمایش عبارت بودند از گروه شاهد که شامل حیواناتی می‌شد که مادران آن‌ها یک دوره بارداری طبیعی را گذرانده بودند، گروهی که مادران آن‌ها در هفته آخر بارداری روزانه به مدت یک ساعت در بین ساعات هشت صبح تا ۱۲ ظهر که ترشح کورتیکوسترون در کمترین حد خود می‌باشد،<sup>۲۲</sup> در معرض صدای آزارنده قرار گرفته بودند و گروه‌های حیواناتی که مادران آن‌ها روزانه دو و چهار ساعت در معرض صوت آزارنده بودند. تعداد حیوانات در هر گروه ۱۰ سر بود و شایان ذکر است که برای جفت‌گیری از موش‌های صحرایی ماده باکره ۶۰ روزه استفاده شده و برای مدت یک شب هر دو سر از آن‌ها با یک موش نر در یک قفس قرار داده شدند. پس از مشاهده پلاک واژنی تشخیص حاملگی محرز شده و آن روز به عنوان روز اول حاملگی در نظر گرفته شد، همچنین، تنها یک یا دو سر از فرزندان حاصل از هر حاملگی انتخاب شده و وارد گروه‌ها شدند. برای در معرض صوت قرار دادن حیوانات ابتدا صدای ناشی از ترافیک در یکی از میادین پرترافیک شهر تهران (میدان انقلاب) توسط یک دستگاه ضبط صوت استاندارد، ضبط شده و با استفاده از نرم‌افزار Sonar ویراست ۸/۵ شدت آن معادل ۹۵ دسی بل تنظیم شد. سپس توسط یک بلندگو که در فاصله ۳۰ cm قفس حیوان (قفس حیوان در محفظه انعکاسی فلزی و با ابعاد ۹۰×۶۰×۶۰ cm قرار می‌گرفت)، در محیط پخش می‌شد. برای این‌که حیوان در همه ساعات در معرض شدت صوت یکسان قرار بگیرد، با یک دستگاه اندازه‌گیری شدت صوت (Sound level meter)، شدت صوت در تمام مدت زمان مواجهه پایش می‌شد. با توجه به این‌که صدای ضبط شده از ترافیک، طیف وسیعی از فرکانس‌های صوتی را در بر می‌گیرد، در این تحقیق تنها شدت آزارنده صوت مد نظر قرار گرفت. لازم به ذکر است که همه گروه‌های مورد نظر، هر روز راس یک ساعت معین، در معرض صوت قرار داده می‌شدند.

برای اندازه‌گیری میزان کورتیکوسترون خون حیوانات مورد آزمایش، روز قبل از شروع آزمایشات رفتاری با حداکثر سرعت ممکن و تلاش برای وارد شدن کمترین استرس به آن‌ها، از طریق ورید دمی از موش‌های صحرایی خون‌گیری به عمل آمده و با استفاده از کیت رادیوایمنواسی (DRG Instruments GmbH, Germany)

از بروز این عوارض در بلوغ شود.<sup>۸</sup> مطالعات انجام شده روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض آلودگی صوتی بر بسیاری از پارامترهای بیوشیمیایی خون مثل کورتیکوسترون (CORT) تاثیرگذار است.<sup>۹-۱۱</sup> تحقیقات ثابت کرده است که هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در پی موقعیت‌های استرس‌زا، از قشر غدد فوق کلیه آزاد شده، و با متصل شدن به گیرنده‌هایشان بر اعمال شناختی تاثیر می‌گذارند.<sup>۱۲</sup> گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند با عبور از سد خونی- مغزی پستانداران، به هر دو نوع گیرنده خود، گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید (MR) و گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی (GR) مغز متصل شوند.<sup>۱۳-۱۶</sup> وجود هر دو نوع این گیرنده‌ها در هیپوکمپ به اثبات رسیده است.<sup>۱۷</sup> هیپوکمپ یکی از ساختارهای مغزی است که نقش مهمی در پردازش اطلاعات فضایی و فرایندهای یادگیری و حافظه دارد.<sup>۱۸، ۱۹</sup> از یک طرف بیان شده است که در میان رفتارهای شناختی، خواندن، توجه کردن، حل کردن مسایل و حافظه بیشتر تحت تاثیر آلودگی صوتی قرار می‌گیرند<sup>۱۹</sup> و از طرف دیگر، نتیجه چندین مطالعه نشان داده است که قرار گرفتن در معرض استرس در دوران بارداری چه به صورت نور شدید و چه محدود شدن در مقیدکن‌های (Restrainer) پلاستیکی، باعث ایجاد اختلال در مکانیسم‌های حافظه و یادگیری فرزندان آن‌ها در دوران بلوغ می‌شود.<sup>۲۰، ۲۱</sup> با توجه به این‌که به نظر می‌رسد مواجهه با استرس صوتی در دوران بارداری همانند سایر استرس‌ها بر توانایی‌های شناختی فرزندان تاثیرگذار باشد و بر اساس مطالعات ما، تاکنون تحقیقی در این زمینه انجام نشده است، هدف این مطالعه بررسی اثر استرس صوتی در یک سوم انتهایی دوران بارداری موش صحرایی بر یادگیری و حافظه فضایی فرزندان آن‌ها می‌باشد.

## روش بررسی

این مطالعه تجربی در فصل بهار ۱۳۸۹ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به انجام رسید. در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن حدود ۱۲۰ تا ۱۵۰ گرم و سن ۴۵ روز استفاده شد. علت در نظر گرفتن سن ۴۵ روز برای فرزندان این بود که در این سن بلوغ سیستم عصبی این حیوانات حاصل می‌شود.<sup>۲۱</sup> حیوانات در شرایط استاندارد حیوان‌خانه (دمای ۲۲±۲ °C، رطوبت ۵۵±۵٪، شرایط تاریکی روشنایی ۱۲-۱۲ ساعته)

یادگیری از آزمون Two-way repeated measure ANOVA و نیز آزمون تعقیبی Bonferroni استفاده شد. داده‌های مربوط به مرحله بررسی تثبیت حافظه و نیز میزان کورتیکوسترون سرم حیوانات، به وسیله آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Bonferroni مقایسه شدند. آزمون‌ها و آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۷ انجام گردید و مقادیر  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

### یافته‌ها

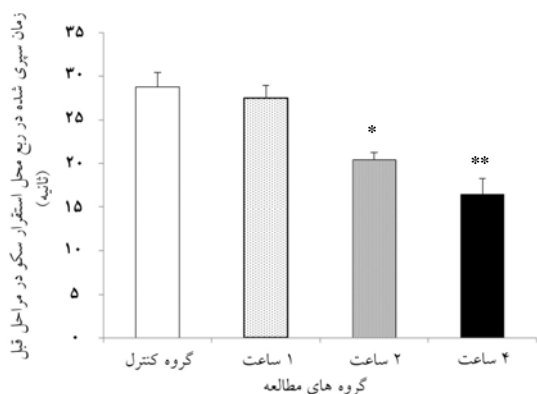
الف- اثر استرس صوتی در دوران بارداری بر یادگیری فضایی فرزندان نر جوان آن‌ها: به منظور بررسی روند یادگیری فضایی مدل‌های آزمایشگاهی در ماز آبی موریس، تغییرات دو فاکتور زمان سپری شده در ماز برای رسیدن به سکوی پنهان و نیز مسافت پیموده شده برای یافتن آن مورد توجه قرار می‌گیرد. آنالیز داده‌های حاصل از تلاش حیوانات گروه‌های مختلف طی پنج روز متوالی در ماز آبی موریس با آماره آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر دو طرفه نشان می‌دهد که تفاوت مشاهده شده در گروه‌های مختلف در زمان سپری شده برای پیدا کردن سکوی مخفی در زیر آب ( $p < 0/0001$ )،  $F_{(3,15)} = 6/542$  و نیز مسافت طی شده برای یافتن آن ( $p < 0/0001$ )،  $F_{(3,15)} = 7/282$  معنی‌دار است. با توجه به شکل ۱ و نیز بررسی نتایج پس آزمون Bonferroni می‌توان دریافت که اگرچه در طول روزهای یادگیری ماز، حیوانات گروه‌های مختلف روند رو به بهبودی را از خود نشان می‌دهند، ولی موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی بارداری خود روزانه به مدت دو ( $p = 0/028$ ) یا چهار ساعت ( $p < 0/0001$ ) با استرس صوتی مواجه شده‌اند، در مقایسه با حیوانات شاهد، زمان بیشتری را صرف یافتن سکوی پنهان نموده‌اند. همچنین، بررسی نتایج پس آزمون آماری در مورد اختلاف بین گروه‌های مختلف آزمایش در مسافت پیموده شده برای یافتن سکوی هدف، حاکی از مشابهت بین این یافته‌ها و نتایج مربوط به زمان سپری شده در ماز است، به این معنی که اختلاف بین گروه کنترل و گروه حیواناتی که مادر استرس دیده در دوران بارداری به مدت دو و چهار ساعت روزانه داشته‌اند، معنی‌دار است (به ترتیب،  $p = 0/011$  و  $p < 0/0001$ ، شکل ۲).

ب- اثر استرس صوتی در دوران بارداری بر تثبیت حافظه فضایی فرزندان نر جوان آن‌ها: در این مرحله با بررسی مدت زمان سپری

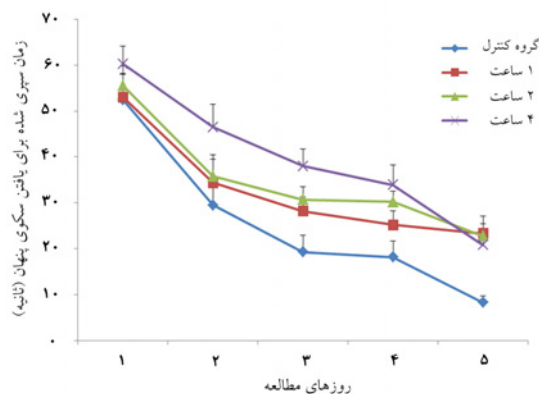
مخصوص موش صحرایی میزان کورتیکوسترون سرم خون آن‌ها توسط دستگاه گاما کانتر (Barthold; LB951G, Germany) سنجیده شد. بررسی روند یادگیری فضایی و تثبیت حافظه فضایی حیوانات مورد آزمایش با ماز آبی موریس صورت پذیرفت. به طور خلاصه روش کار به این صورت است: ماز آبی موریس یک تانک آب با قطر ۱۸۰ و عمق ۷۰ cm است که تقریباً نیمی از آن با آب پر می‌شود. ماز به طور فرضی به چهار قسمت مساوی تقسیم می‌شود و یک سکوی نجات با ارتفاع ۲۵ cm در یکی از چهار قسمت فرضی، حدود ۱ cm زیر سطح آب واقع می‌شود و از بیرون قابل دیدن نیست. ماز در اتاقی قرار می‌گیرد که در آن علائم فضایی مختلفی وجود دارد که در طول آزمایشات ثابت بوده و برای حیوان در ماز قابل دیدن است. رفتار حیوانات پس از پایش و ضبط شدن با دوربین فیلمبرداری، توسط نرم‌افزار "ردیاب ویرایش هفت" مورد بررسی قرار می‌گیرد. نتایج برای تعیین مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده توسط حیوان به منظور یافتن سکوی پنهان در ماز آنالیز می‌شود. مراحل انجام آزمایش:

الف- مرحله یادگیری یا آموزش: طی این مرحله، حیوان از یکی از سمت‌های چهارگانه (شمال، جنوب، مشرق و مغرب) ماز در حالی که صورت آن به طرف دیواره ماز است، در آب رها می‌شود تا با توجه به اندازه ماز و نوع حیوان (موش صحرایی برای مدت ۹۰ ثانیه در آب شنا کند. اگر حیوان به طور اتفاقی سکوی پنهان در زیر آب را پیدا کند به او اجازه داده می‌شود تا به مدت ۱۵ ثانیه روی آن قرار گرفته و علائم فضایی را به خاطر بسپارد، در غیر این صورت و با تمام شدن زمان شنا، توسط پژوهشگر به آرامی به سوی سکوی هدایت شده و این مرحله تکرار می‌شود. پس از ۱۰ دقیقه و از یکی دیگر از جهت‌های فرضی ماز آزمایش تکرار می‌شود. در مجموع این مرحله از آزمایش به مدت پنج روز و هر روز چهار جلسه طول می‌کشد.

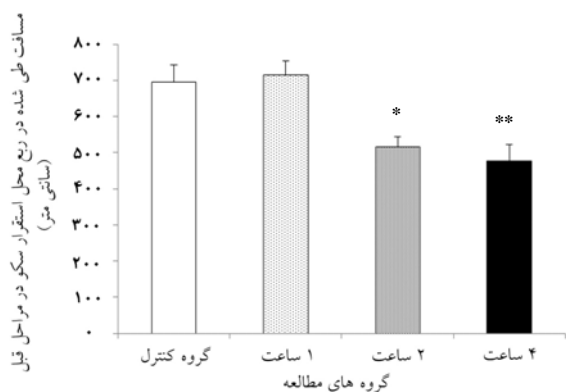
ب- مرحله بازخوانی یا پروب (Probe trial): در این مرحله (با توجه به اینکه حیوان محل سکوی پنهان را می‌داند) سکوی ماز برداشته شده و آزمایش انجام می‌شود. آنچه در این مرحله دارای اهمیت است، مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده توسط حیوان در ربعی است که قبلاً سکوی در آن وجود داشته است. این مرحله از آزمایش برای هر موش یک بار انجام شده و مدت آن نیز ۹۰ ثانیه طول می‌کشد. برای مقایسه داده‌های مربوط به مرحله



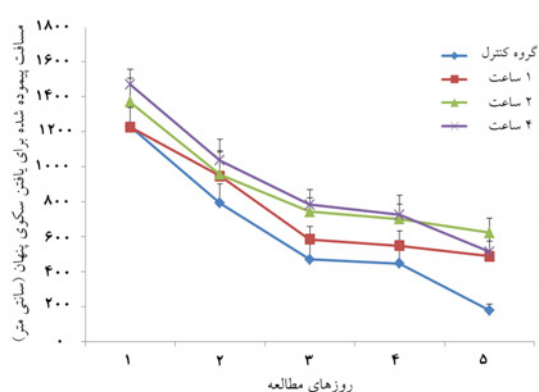
شکل - ۳: زمان سپری شده در ریح محل استقرار سکو در مراحل قبل آزمایش. داده‌ها: به صورت Mean±SEM. اختلاف گروه کنترل و موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی بارداری روزانه دو ساعت در معرض استرس صوتی بوده‌اند ( $p=0/002$ ) معنی دار است. \*\*اختلاف گروه کنترل و موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی بارداری روزانه چهار ساعت در معرض استرس صوتی بودند ( $p<0/0001$ ) معنی دار است.



شکل - ۱: زمان سپری شده در ماز برای یافتن سکوی پنهان توسط گروه‌های مختلف. داده‌ها: به صورت Mean±SEM. اختلاف روند یادگیری گروه کنترل و موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی بارداری روزانه دو ( $p=0/028$ ) و چهار ساعت ( $p<0/0001$ ) استرس دیده‌اند معنی دار است.



شکل - ۴: مسافت پیموده شده در ریح محل استقرار سکو در مراحل قبل آزمایش. داده‌ها: به صورت Mean±SEM. اختلاف بین گروه کنترل و گروه موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی دوره بارداری روزانه دو ساعت در معرض استرس صوتی بوده‌اند ( $p=0/019$ ) معنی دار است. \*\*اختلاف گروه کنترل و گروه موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی بارداری روزانه چهار ساعت در معرض استرس صوتی بوده‌اند ( $p=0/003$ ) معنی دار است.



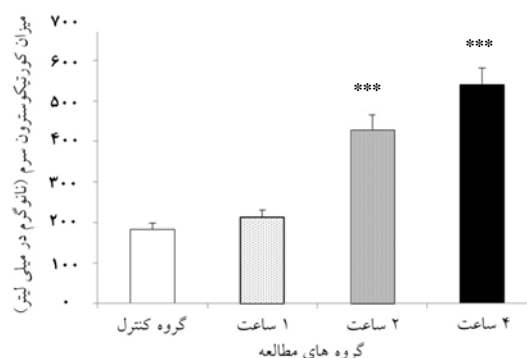
شکل - ۲: مسافت پیموده شده در ماز برای یافتن سکوی پنهان توسط گروه‌های مختلف آزمایش. داده‌ها به صورت Mean±SEM. اختلاف بین روند یادگیری گروه کنترل و گروه موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی دوره بارداری روزانه دو ( $p=0/011$ ) و چهار ساعت ( $p<0/0001$ ) استرس دیده‌اند معنی دار است.

مسافت پیموده شده در آن ( $F_{3,34}=9/161, p<0/0001$ ) اختلاف معنی داری را نشان می‌دهند. نتایج پس از آزمون Bonferroni بیانگر این است که اگرچه اختلاف بین گروه کنترل و موش‌هایی که مادران آن‌ها روزانه به مدت یک ساعت در هفته انتهایی بارداری در معرض صوت آزارنده بوده‌اند، برای مدت زمان سپری شده و مسافت طی شده در ریح هدف معنی دار نیست، ولی اختلاف بین گروه کنترل و گروهی که مادران آن‌ها دو ساعت در معرض صوت استرس‌زا بوده ( $p=0/002$  و  $p=0/019$ )، به ترتیب برای زمان سپری شده و مسافت

شده و مسافت پیموده شده در ربعی که محل استقرار سکو در مراحل یادگیری (مراحل قبلی آزمایش) بوده است، می‌توان میزان تثبیت حافظه فضایی حیوانات را بررسی نمود، این بدان معنی است که هر چقدر حیوان مدت زمان بیشتری را در این ریح بگذراند و یا مسافت بیشتری را طی کند، حافظه فضایی با ثبات‌تری را دارا است. مرور نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس نشان می‌دهد که در این مرحله، موش‌های گروه‌های مختلف از نظر زمان سپری شده در ربع محل استقرار سکو در مرحله قبل ( $F_{3,34}=15/491, p<0/0001$ ) و یا

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مواجهه با استرس صوتی روزانه به مدت دو و چهار ساعت در هفته آخر بارداری، منجر به ایجاد اختلال در روند یادگیری فضایی فرزندان نر در بلوغ می‌شود، در حالی که اگر این مواجهه روزانه به مدت یک ساعت در هفت روز انتهایی دوره بارداری باشد در توانایی یادگیری فرزندان آن‌ها در سن ۴۵ روزگی تاثیری ندارد، بدین معنی که موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی دوران بارداری خود روزانه به مدت دو یا چهار ساعت با استرس صوتی مواجه شده‌اند، زمان و مسافت بیشتری را صرف یافتن سکوی پنهان نموده و نسبت به گروه کنترل یادگیری کندتری داشته‌اند. یافته‌های حاصل از آزمایشات مرحله پروب نیز بیانگر آن است که قرار گرفتن در معرض صوت آزارنده در هفته آخر بارداری باعث ایجاد اختلال در تثبیت حافظه فضایی فرزندان آن‌ها می‌شود. اندازه‌گیری کورتیکوسترون سرم موش‌های صحرایی نیز نشان داد که ترشح CORT در حیواناتی که مادران آن‌ها در هفته آخر بارداری در مواجهه دو یا چهار ساعت استرس صوتی بوده‌اند، به مراتب بیشتر از گروه کنترل بوده است. اثرات استرس صوتی بر سیستم نورواندوکراین به خصوصیات Noise (شدت و فرکانس)، مدت زمان مواجهه، سن و جنس بستگی دارد.<sup>۱۱</sup> علاوه بر این اختلالات یادگیری و حافظه ناشی از استرس دوران جنینی به شدت، مدت و زمان استرس دوران بارداری و نیز نوع روشی که با آن روند یادگیری بررسی می‌شود بستگی دارد، و مشخص شده است که فقط بعضی از (نه همه) انواع استرس‌ورهای دوران بارداری سبب ایجاد اختلال در حافظه فضایی فرزندان نر می‌شوند.<sup>۱۳</sup> برای مثال در مطالعه Lemaire و همکاران اختلال در توانایی یادگیری فضایی در ماز آبی در سن ۱۲۰ روزگی فرزندان که مادران آن‌ها در هفته آخر بارداری روزانه سه بار به مدت ۴۵ دقیقه در مقیدکن محدود شده بودند، گزارش شد،<sup>۲۴</sup> در حالی که نتایج یک مطالعه دیگر بهبود توانایی یادگیری در ماز شعاعی در فرزندان نر ۹۰ تا ۱۲۰ روزه‌ای که مادران آن‌ها در روزهای ۱۵ تا ۱۷ بارداری روزانه سه بار به مدت ۳۰ دقیقه در مقیدکن (Restrainer) محدود شده بودند را، گزارش می‌کند.<sup>۲۵</sup> هیپوکمپ یکی از ساختارهای مغزی است که نقش مهمی در پردازش اطلاعات فضایی و فرایندهای یادگیری و حافظه دارد.<sup>۱۸،۴</sup> پیشنهاد



شکل- ۵: میزان کورتیکوسترون در خون حیوانات مورد مطالعه. داده‌ها: به صورت Mean±SEM. \*\*\*اختلاف گروه کنترل و موش‌هایی که مادران آن‌ها در یک سوم انتهایی بارداری روزانه دو و چهار ساعت در معرض استرس صوتی بوده‌اند ( $p < 0/0001$ ) معنی‌دار است.

طی شده) و نیز بین گروه کنترل و گروهی که مادران آن‌ها روزی چهار ساعت در معرض استرس صوتی بوده‌اند ( $p < 0/0001$ ) و  $p = 0/003$ ، به ترتیب برای زمان سپری شده و مسافت طی شده)، معنی‌دار است (شکل‌های ۳ و ۴). به عبارت دیگر می‌توان گفت که قرار گرفتن در معرض صوت آزارنده در هفته آخر بارداری روزانه دو یا چهار ساعت باعث ایجاد اختلال در تثبیت حافظه فضایی فرزندان آن‌ها می‌شود. ج- میزان کورتیکوسترون سرم فرزندان نر: قبل از شروع انجام آزمایشات رفتاری از ورید دمی همه حیوانات شرکت‌کننده در آزمایش نمونه خون اخذ گردید و میزان کورتیکوسترون سرم خون آن‌ها سنجیده شد. غلظت این هورمون در سرم حیواناتی که مادران آن‌ها یک دوره بارداری طبیعی را گذرانده بودند  $183/711 \pm 14/654 \text{ ng/ml}$  بود. با توجه به شکل ۵ می‌توان دریافت که اعمال استرس در دوران بارداری می‌تواند به طرز معنی‌داری باعث بالا رفتن غلظت این هورمون در خون فرزندان جوان آن‌ها شود، به طوری که اعمال روزانه چهار ساعت استرس صوتی به مادران باردار در هفته آخر بارداری، غلظت این هورمون در خون فرزندان آن‌ها را تا حدود سه برابر حد معمول ( $539/711 \pm 42/411 \text{ ng/ml}$ ) بالا می‌برد. نتایج آزمون آنالیز واریانس نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار ( $F_{3,39} = 32/210, p < 0/0001$ ) بین غلظت این هورمون در خون فرزندان است و نتایج پس آزمون نیز حاکی از این است که اختلاف بین گروه کنترل و موش‌هایی که مادران آن‌ها روزانه دو و چهار ساعت استرس دیده‌اند، معنی‌دار است ( $p < 0/0001$ ) برای هر دو مقایسه).

سبب کاهش فعالیت  $11\beta$ -HSD شده<sup>۱۶</sup> و یا میزان گلوبولین باند شونده با کورتیکوسترون Corticosterone Binding Globulin (CBG) در خون مادر را کاهش دهد،<sup>۳۲</sup> در نتیجه میزان بیشتری از CORT در تماس با مغز جنین قرار می‌گیرد. نتایج حاصل از چندین مطالعه نشان می‌دهند که استرس دوران بارداری سبب تغییرات دراز مدت در عملکرد محور HPA، افزایش سطح CORT در جنین، کاهش تنظیمی گیرنده‌های MR و GR و نیز تغییر در مورفولوژی مغز جنین شود.<sup>۳۲، ۲۸ و ۱۳</sup> اگرچه کورتیکوسترون می‌تواند به طور مستقیم روی نورون‌زایی اثر کند، اما از آن جا که سروتونین سبب تحریک نورون‌زایی می‌شود،<sup>۳۴</sup> ممکن است کورتیکوسترون به طور غیر مستقیم و از طریق کاهش سروتونین<sup>۳۵</sup> نیز این اثر را ایفا کند. در همین راستا، Hayashi و همکاران تغییر در توانایی یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی PS را به علت کاهش سطح سروتونین و کاهش نورون‌زایی گزارش کرده‌اند.<sup>۳۷</sup> در مجموع می‌توان گفت که مواجه شدن با استرس صوتی در هفته آخر بارداری باعث بالارفتن ترشح پایه کورتیکوسترون در فرزندان نر جوان آن‌ها می‌شود، به علاوه اختلال در یادگیری و تثبیت حافظه فضایی این فرزندان نیز به وضوح قابل مشاهده است که یکی از علل آن می‌تواند قرار گرفتن نورون‌های تشکیلات درگیر در پردازش و تثبیت حافظه فضایی - هیپوکامپ - در معرض غلظت‌های کورتیکوسترون باشد. *سپاسگزاری*: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی ۸۹۰۷ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان است و بدین وسیله از زحمات آن معاونت محترم سپاسگزاری می‌گردد. همچنین، نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از راهنمایی‌های ارزنده جناب آقای دکتر عباسعلی وفایی، استاد محترم گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان و از زحمات جناب آقای محمد پوربابایی و سرکار خانم سعیده داوری در اندازه‌گیری کورتیکوسترون سرم قدردانی به عمل آورند.

شده است که استرس دوران بارداری ممکن است اثرات طولانی مدت روی عملکرد تشکیلات هیپوکامپ فرزندان داشته باشد.<sup>۲۶</sup> بیان شده است که استرس دوران بارداری به صورت تزریق روزانه محلول نرمال سالین و شلوغ‌سازی محیط زندگی در هفته آخر بارداری، سبب کاهش تراکم نورون‌های هرمی و تغییر در توانایی یادگیری فرزندان ۳۵ روزه می‌شود.<sup>۳۷</sup> استرس دوران بارداری می‌تواند سبب تغییرات رفتاری مثل افسردگی، اضطراب و ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه شود، که ممکن است در نتیجه آسیب رسیدن به محور Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) و تغییر در فعالیت نوروترانسمیترها باشد.<sup>۲۸</sup> Lemaire در تایید این نظریه بیان کرد که بروز اختلال در یادگیری فضایی در حیوانات Prenatal stress (PS) ممکن است به علت ایجاد اختلال در محور HPA باشد و در نهایت، این ناکارآمدی می‌تواند سبب کاهش نورون‌های گرانولی و نورون‌زایی در هیپوکامپ شود.<sup>۳۴</sup> گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هیپوکامپ نسبت به مقادیر افزایش یافته هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی بسیار حساس می‌باشند و مقادیر بالای این هورمون‌ها سبب آسیب دیدن نورون‌های هیپوکامپ می‌شود.<sup>۲۹</sup> بیان شده است که تغییرات نورواندوکرین مثل افزایش طولانی مدت سطح گلوکوکورتیکوئیدهای پلازما،<sup>۳</sup> سطح نورآدرنالین<sup>۳۰</sup> و افزایش میزان استیل کولین در هیپوکامپ،<sup>۳۱</sup> ممکن است سبب نقص در الفاء حافظه در هیپوکامپ و تغییر در توانایی یادگیری شود. سطح CORT در دوران بارداری افزایش یافته و در انتهای بارداری دو تا سه برابر می‌شود.<sup>۱۶</sup> اگرچه به صورت همزمان سطح CORT پلاسمای جنین هم افزایش می‌یابد، ولی غلظت آن ۱۳ برابر کمتر از غلظت CORT در خون مادر است، چون ۸۰٪ آن به وسیله آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ( $11\beta$ -HSD) جفت متابولیزه می‌شود.<sup>۱۶</sup> نتایج برخی مطالعات نشان داده است که استرس دوران بارداری می‌تواند

## References

- Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* 2005;19(4):296-308.
- Nishio H, Kasuga S, Ushijima M, Harada Y. Prenatal stress and postnatal development of neonatal rats sex-dependent effects on emotional behavior and learning ability of neonatal rats. *Int J Dev Neurosci* 2001;19(1):37-45.
- Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena A, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27(1-2):119-27.
- de Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(2):295-312.
- Lordi B, Protais P, Mellier D, Caston J. Acute stress in pregnant rats: effects on growth rate, learning, and memory capabilities of the offspring. *Physiol Behav* 1997;62(5):1087-92.
- Stansfeld S, Matheson M. Noise pollution: non-auditory effects on health. *Br Med Bull* 2003;68:243-57.

7. Lightman S. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J Neuroendocrinol* 2008;20(6):880-4.
8. Zagron G, Weinstock M. Maternal adrenal hormone secretion mediates behavioural alterations induced by prenatal stress in male and female rats. *Behav Brain Res* 2006;175(2):323-8.
9. Prabhakaran K, Suthanthirarajan N, Namasivayam A. Biochemical changes in acute noise stress in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1988;32(2):100-4.
10. Manikandan S, Padma MK, Srikumar R, Parthasarathy NJ, Muthuvel A, Devi RS. Effects of chronic noise stress on spatial memory of rats in relation to neuronal dendritic alteration and free radical-imbalance in hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2006;399(1-2):17-22.
11. Samson J, Sheeladevi R, Ravindran R, Senthilvelan M. Stress response in rat brain after different durations of noise exposure. *Neurosci Res* 2007;57(1):143-7.
12. Khaksari M, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone-induced impairment of memory retrieval in rats. *Neuroscience* 2007;149(4):729-38.
13. Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal M, Maccari S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci* 1996;16(12):3943-9.
14. He WB, Zhao M, Machida T, Chen NH. Effect of corticosterone on developing hippocampus: short-term and long-term outcomes. *Hippocampus* 2009;19(4):338-49.
15. Joels M, Krugers HJ, Lucassen PJ, Karst H. Corticosteroid effects on cellular physiology of limbic cells. *Brain Res* 2009;1293:91-100.
16. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(6):1073-86.
17. Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78(3):578-95.
18. Endo Y, Nishimura J, Kimura F. Impairment of maze learning in rats following long-term glucocorticoid treatments. *Neurosci Lett* 1996;203(3):199-202.
19. Cui B, Wu MQ, She XJ. Effects of Chronic Noise Exposure on Spatial Learning and Memory of Rats in Relation to Neurotransmitters and NMDAR2B Alteration in the Hippocampus. *J Occup Health* 2009;51(2):152-8.
20. Weinstock M. Gender differences in the effects of prenatal stress on brain development and behaviour. *Neurochem Res* 2007;32(10):1730-40.
21. Yang L, Pan Z, Zhou L, Lin S, Wu K. Continuously changed genes during postnatal periods in rat visual cortex. *Neurosci Lett* 2009;462(2):162-5.
22. Dallman MF, Akana SF, Bhatnagar S, Bell ME, Strack AM. Bottomed out: metabolic significance of the circadian trough in glucocorticoid concentrations. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S40-6.
23. Yaka R, Salomon S, Matzner H, Weinstock M. Effect of varied gestational stress on acquisition of spatial memory, hippocampal LTP and synaptic proteins in juvenile male rats. *Behav Brain Res* 2007;179(1):126-32.
24. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(20):11032-7.
25. Fujioka T, Fujioka A, Tan N, Chowdhury G, Mouri H, Sakata Y, et al. Mild prenatal stress enhances learning performance in the non-adopted rat offspring. *Neuroscience* 2001;103(2):301-7.
26. Yang J, Han H, Cao J, Li L, Xu L. Prenatal stress modifies hippocampal synaptic plasticity and spatial learning in young rat offspring. *Hippocampus* 2006;16(5):431-6.
27. Hayashi A, Nagaoka M, Yamada K, Ichitani Y, Miake Y, Okado N. Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. *Int J Dev Neurosci* 1998;16(3-4):209-16.
28. Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* 2005;19(4):296-308.
29. Kofman O. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(4):457-70.
30. Weinstock M, Poltyrev T, Schorer-Apelbaum D, Men D, McCarty R. Effect of prenatal stress on plasma corticosterone and catecholamines in response to footshock in rats. *Physiol Behav* 1998;64(4):439-44.
31. Day JC, Koehl M, Deroche V, Le Moal M, Maccari S. Prenatal Stress Enhances Stress- and Corticotropin-Releasing Factor-Induced Stimulation of Hippocampal Acetylcholine Release in Adult Rats. *J Neurosci* 1998;18(5):1886-92.
32. Takahashi LK, Turner JG, Kalin NH. Prolonged stress-induced elevation in plasma corticosterone during pregnancy in the rat: Implications for prenatal stress studies. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(6):571-81.
33. Szuran TF, Pliska V, Pokorny J, Welzl H. Prenatal stress in rats: effects on plasma corticosterone, hippocampal glucocorticoid receptors, and maze performance. *Physiol Behav* 2000;71(3-4):353-62.
34. Brezun J, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999;89(4):999-1002.
35. Chaouloff F. Regulation of 5-HT receptors by corticosteroids: where do we stand? *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9(3):219-33.

## The effects of prenatal sound stress on the spatial learning and memory of rat's male offspring

Received: August 03, 2010 Accepted: October 27, 2010

### Abstract

Marzieh Barzegar MSc.<sup>1</sup>  
Sayyed Alireza Talaei Zavareh  
MSc.<sup>2\*</sup>  
Mahmoud Salami PhD.<sup>2</sup>

1- Department of Physiology &  
Pharmacology, Kashan University  
of Medical Sciences, Kashan, Iran.  
2- Physiology Research Center,  
Kashan University of Medical  
Sciences, Kashan, Iran.

**Background:** Numerous evidences indicate that various environmental stresses during pregnancy affect physiological behavior of the offspring. This experimental study was designed to investigate the effect of noise stress during prenatal period of rats on spatial learning and memory and plasma corticosterone level in postnatal life.

**Methods:** Three groups of pregnant rats were given daily noise stress with durations of two and/ or four hours in last week of pregnancy period. The fourth group was left unstressed. The male offspring from the unstressed and different stressed groups were assigned as controls and stressed groups. The animals were introduced to a spatial task in Morris water maze 4 trials/day for five consecutive days. The probe test was performed on the 5<sup>th</sup> day of the experiment. The delay in findings and the distance passed to locate the target platform were assessed as the spatial learning.

**Results:** Our results showed that prenatal exposure to noise stress for two and/ or four hours a day, leads to impaired acquisition of spatial learning in the postnatal animals. The plasma level of corticosterone in the two stressed groups of rats markedly matched with their behavioral function. Prenatal exposure to 1- hour noise stress revealed no effects on the offsprings' behavior and plasma corticosterone level.

**Conclusion:** Based on our study results, it seems that applied range of stress which is executed through the noise stress could increase the plasma corticosterone level and could decrease spatial learning and memory of adult male offspring.

**Keywords:** Noise, prenatal, exposure, delayed, effects, maze learning, rats.

\*Corresponding author: Physiology  
Research Center, Kashan University of  
Medical Sciences, Qotb e Ravandi Blvd.,  
Kashan, Iran.  
Tel: +98- 361- 555 2999  
email: talaei@kaums.ac.ir