



اثرات رفتاری استرس پیش از تولد بر زادگان بالغ رت‌های تحت استرس در دوران بارداری

الهه ماهرانی*، نسترن اصغری مقدم، بهاره پاکپور محمود آباد

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: e.maherani@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۲۰

چکیده

استرس یک محرک قوی است که برای تعدادی از بیماری‌های روانی و نوروبیولوژیک به عنوان یک فاکتور آسیب‌زا تلقی می‌شود. در میان دوره‌های مختلف زندگی، دوره جنینی از حساسیت و انعطاف‌پذیری بالایی برخوردار است و تجربیات مادر در دوران بارداری می‌تواند به گونه‌ای شکل‌دهنده و پیش‌بینی‌کننده آینده رفتاری فرزند وی باشد. در مطالعه حاضر از مدل جدیدی از استرس اجتماعی در دوران بارداری مادر استفاده شد و تاثیر آن در رفتار فرزندان در بزرگسالی مورد مطالعه قرار گرفت. از ۲۰ سر رت ویستار با وزن تقریبی ۱۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. رت‌ها پس از بارداری به دو گروه کنترل و استرس تقسیم شدند. گروه استرس از هفته دوم بارداری، تحت استرس بی‌حرکتی و شکارگر همراه با بی‌ثباتی اجتماعی قرار گرفت. تاثیر استرس مادر، در فرزندان در سن بزرگسالی با آزمون جعبه تاریک-روشن مورد بررسی قرار گرفت. در گروه استرس نشان داد که T1 (میزان تاخیر در اولین ورود به محفظه روشن) به‌طور معناداری ($p=0/0020$) نسبت به گروه کنترل، افزایش داشت. T2 (زمان کلی که حیوان در محفظه روشن می‌گذراند) و n (تعداد ورود به محفظه روشن) به‌طور معناداری به ترتیب ($p=0/0003$ و $p < 0/0001$) نسبت به گروه کنترل کاهش داشت. این تغییرات در مورد جنس نر برای هر کدام از پارامترهای مذکور نسبت به جنس ماده بارزتر بود. القای مدل جدیدی از استرس اجتماعی تاثیر قابل توجه و متفاوتی را در رفتار مادر و به دنبال آن در رفتار فرزندان وی در سن بزرگسالی داشت. همچنین نتایج نشان‌دهنده تفاوت مقاومت دو جنس نر و ماده در برابر استرس بود.

کلمات کلیدی: استرس دوران بارداری، رت، استرس شکارگر، استرس محدود کننده، سیستم عصبی، زادگان.

مقدمه

شرایطی رو به رو می‌شود که آن شرایط با امکانات کنونی وی هماهنگی ندارد، در این صورت دچار عدم تعادل و کشمکش‌های درونی می‌شود که به آن استرس می‌گویند. استرس به رابطه تنش‌زا بین شخص و محیط اشاره دارد و وقتی فرد از مقابله با این وضعیت ناتوان است به مشکلات روانی و جسمانی

تجربه فرد از استرس در ابتدای زندگی، عامل مخاطره‌انگیزی است که می‌تواند اختلالات رفتاری و عاطفی فراوانی را در پی داشته باشد. محتمل است که چنین اختلالاتی تا بزرگسالی ادامه یابد و بر اساس تحقیقات به عمل آمده به نسل‌های بعد نیز انتقال پیدا کند (۸). هنگامی که فرد در محیط کار و زندگی با



روانی قرار دارند. همین‌طور افرادی که استرس شدید، مانند کودک آزاری جسمی، آزار جنسی و اهمال کاری و غفلت را در اوایل زندگی تجربه می‌کنند در معرض خطر بالاتری از انواع گوناگون آسیب‌شناختی روانی مربوط به تنظیم هیجان‌های عاطفی و روانی قرار می‌گیرند (۱، ۱۵). با وجود تمام تحقیقات انجام شده، هنوز اطلاعات کمی در مورد مکانیسم زیربنایی این ارتباط در انسان وجود دارد و این موضوع نشان دهنده نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است. از سویی دیگر، مطالعه روی انسان‌ها در این زمینه بسیار دشوار و پیچیده و تحت شرایط غیرقابل پیش‌بینی است. پس همین امر باعث می‌شود که استفاده از مدل‌های حیوانی در ارجحیت قرارگیرد. مطالعه تجربی تاثیرات بر همکنش‌های اجتماعی و رویدادهای پر-استرس زندگی عمدتاً متکی به مدل‌های جوندگان آزمایشگاهی بوده است (۹).

از آنجایی که اغلب محرک‌های استرس‌زایی که در زندگی روزمره، روی انسان تاثیر می‌گذارند ماهیت اجتماعی دارند، برای نشان دادن اثرات پاتولوژیک استرس، بیشتر از مدل‌های استرس اجتماعی مزمن استفاده می‌شود و بیشتر حائز اهمیت است (۱۹). در نتیجه در میان انواع مدل‌های استرسی، مدل‌های استرس اجتماعی از اهمیت خاصی برخوردار هستند و شیوه اجرایی آنها در مدل‌های حیوانی به گونه‌ای است که مشابهت بیشتری با مدل‌های استرسی در جوامع انسانی دارند.

در این مطالعه از مدل استرسی شکارگر به همراه مدل استرسی بی‌حرکتی (Restraint Stress) برای القای استرس در رت‌های باردار استفاده گردید و تاثیر آن روی مادران و فرزندان حاصل از آنها مورد بررسی قرار گرفت. مدل استرسی شکارگر یکی از انواع مدل‌های استرسی اجتماعی است و در مطالعات فیزیولوژی می‌تواند موثر واقع شود.

مبتلا می‌شود (۱۷). در معرض استرس قرار گرفتن در دوران بارداری، می‌تواند الگوهای رفتاری در بزرگسالی و همچنین پاسخ‌های محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) را تغییر دهد (۶).

استرس در دوران بارداری ارتباط گسترده‌ای با میزان بروز عواقب پاتولوژیکال کوتاه‌مدت و درازمدت دارد (۱۳). از آنجایی که مغز در طی دوره بارداری تحت رشد و توسعه فوق‌العاده‌ای قرار دارد، محرک‌های محیطی می‌توانند اثراتی در مقیاس بزرگ و دور از دسترس را روی آن داشته باشند (۵).

مغز نشان‌دهنده سریع‌ترین نرخ تغییرات در طول دوره جنینی است؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که محیط داخل رحمی نه تنها برای رشد خود جنین، بلکه برای سلامت و بروز بیماری در طولانی‌مدت نیز تاثیرگذار و دارای اهمیت است (۱۳). در نتیجه، استرس در دوران بارداری می‌تواند تاثیر بالقوه‌ای در سلامت روح و جسم فرزندان در بزرگسالی داشته باشد و این تاثیرات می‌توانند به صورت خاص و منحصر به فرد، روی بیان ژنوم، تحمل تغییرات شیمیایی، آناتومیک و خصوصیات نوروفیزیولوژی مغز صورت پذیرد و در نهایت مسیرهای رفتاری غیرطبیعی و غیرعادی را ایجاد کند. معمولاً این تغییرات پس از محرک اولیه، تا مدت زمان‌های طولانی باقی می‌مانند و حتی به نسل بعدی نیز منتقل می‌شوند.

در انسان چند دهه مطالعه نشان داده است بین تنوع در شرایطی که در ابتدای عمر در معرض آنها قرار گرفته و خطر دراز مدت ابتلا به بیماری‌های جسمی و روانی در بزرگسالی ارتباط وجود دارد (۲۱). بیشتر تحقیقات انجام شده در دوره پس از تولد و در ارتباط با رفتار مادر نسبت به فرزندان و تاثیرات آن روی فرزندان صورت گرفته است. به عنوان مثال، تحقیقات نشان داده که کودکان در معرض استرس شدید، در معرض خطر بیشتری برای ایجاد اختلالات جسمی و



مواد و روش‌ها

۲۰ سر رت ویستار باوزن تقریبی ۱۵۰-۲۰۰ گرم از مجتمع تولیدی تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران خریداری شد. تمامی مراحل مطالعه حاضر با رعایت نمودن قوانین مربوط به نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت و با کد IR.IAU.SRB.REC.1397.029 توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات مورد تایید قرار گرفته است.

برای سازگاری رت‌ها با محیط جدید و عدم ایجاد هرگونه خطای احتمالی در آزمایش، رت‌ها در شرایط استاندارد با سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته همراه با آب و غذای کافی به مدت ۲ هفته نگهداری شدند. پس از گذشت این بازه زمانی همه رت‌ها وزن شده و مشخصات آنها ثبت گردید. سپس رت‌های نر و ماده با یکدیگر جفت شدند و پس از گذشت ۲۴ الی ۴۸ ساعت (برای حصول اطمینان از جفت-گیری)، تست تهیه گسترش واژینال برای تشخیص بارداری انجام گرفت. پس از تشخیص بارداری، رت‌های باردار به طور تصادفی به گروه‌های استرس و کنترل تقسیم شدند. هر کدام از رت‌ها شماره‌گذاری شده و به صورت جداگانه به قفس‌های انفرادی منتقل شدند و مشخصات هر یک قفس‌ها درج شد. گروه استرس از هفته دوم بارداری روزانه در ساعات مختلف شبانه روز تحت استرس بی‌حرکتی و شکارگر همراه با بی‌ثباتی اجتماعی قرار گرفتند و اعضای گروه کنترل در شرایط استاندارد بدون هیچ‌گونه استرس جانی نگهداری شدند.

القای استرس: برای القای استرس شکارگر (Predator-based Stress)، از قرار گرفتن مستقیم گربه (به عنوان یک شکارگر طبیعی) در مجاورت رت‌ها و هم از بوی بجا مانده از گربه استفاده شد. در روز اول القای استرس، رت و گربه در تماس مستقیم

یکدیگر قرار گرفتند. در روز دوم، قفس گربه در مجاورت قفس رت‌ها قرار گرفت که این مجاورت، باعث بروز استرس در رت‌ها شد. در روزهای بعدی تا پایان بارداری تنها از قفس گربه و بویی که از ادرار و مدفوع آن ایجاد شده بود، بدون حضور مستقیم گربه، برای القای استرس استفاده گردید. برای تاثیرگذاری بیشتر استرس و القای بی‌ثباتی اجتماعی و حس عدم امنیت در محل اسکان، از مدل بی‌حرکتی در کنار مدل استرسی شکارگر نیز استفاده گردید.

استرس بی‌حرکتی: در این مدل حیوان در تیوب‌های ۵۰ میلی‌لیتری از جنس پلاکسی گلاس به نام محدود-کننده، در زمان‌های از پیش تعیین شده قرار گرفت (۱۱). در ابتدا رت‌ها در محدودکننده قرار داده شده و در همان حالت به قفس گربه منتقل شدند. بعد از ۳۰ دقیقه از محدودکننده خارج شده و به مدت ۳-۱ دقیقه در قفس گربه قرار داده شدند. انتقال روزانه رت‌ها از محدودکننده به قفس گربه، علاوه بر استرس‌های اصلی، نوعی حس عدم امنیت در محل اسکان را در حیوان ایجاد کرده و باعث تشدید استرس القا شده گشت. در مقابل، گروه کنترل در شرایط آرام و ثابت در قفس‌ها باقی مانده و نگهداری شدند. پس از گذشت زمان ۲۳-۲۱ روز، بارداری به اتمام رسید و زاده‌های حاصل از مادران هر دو گروه، پس از وزن‌گیری و ثبت مشخصات، در شرایط استاندارد به مدت ۱۰ هفته نگهداری شدند. در این بازه زمانی روزانه رفتار زاده‌های هر گروه از لحاظ میزان جنگ و جدال با یکدیگر و میزان خشونت در آنها و همچنین میزان تلفات در هر کدام از گروه‌ها مورد مشاهده و ثبت قرار گرفت. پس از گذشت این زمان و آغاز دوره بلوغ رت‌ها، انجام آزمایشات بالینی در آنها آغاز شد. برای سنجش رفتار شبه اضطرابی و خشونت در آنها، از آزمون جعبه تاریک - روشن استفاده شد.



آزمون جعبه تاریک - روشن: آزمون جعبه تاریک- روشن مبتنی بر خصوصیت ذاتی جوندگان در گریز از مناطق روشن و همچنین جستجوگری ذاتی آنان می‌باشد. یکی از محفظه‌ها به رنگ سیاه و کاملاً تاریک و دیگری به رنگ سفید و روشن است که توسط تونل کوچکی به هم وصل شده‌اند (۲۲).

ابتدا موش در محفظه تاریک قرار داده شده و از آنجا می‌تواند وارد محفظه روشن شده و آن را بازدید کند. در این آزمون ۳ پارامتر مهم مورد سنجش و بررسی قرار گرفت: میزان تاخیر در اولین ورود به محفظه روشن، کل زمانی که حیوان در محفظه روشن می‌گذراند و تعداد ورودش به محفظه روشن، که به ترتیب با T1، T2 و N نشان داده شد. این داده‌ها در طی مشاهده به مدت زمان ۵ دقیقه ثبت شد. رت‌های سالم با حس کنجکاو ذاتی تمایل بالایی به تجربه مکان‌های جدید داشته، لذا با تاخیر اندکی وارد محفظه روشن می‌شوند؛ اما رت‌های افسرده و مضطرب تمایل کمی به کاوش در مکان‌های ناآشنا دارند و ترجیح می‌دهند در محفظه تاریک بمانند (۲۲).

تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌های حاصل از این آزمون با نرم‌افزار Graph Pad Prism7 برای تست‌های ANOVA و T-test مورد تحلیل قرار گرفت.

نتایج

برای بررسی اینکه آیا استرس مادر روی رفتار و روان فرزندان، در سن بزرگسالی تاثیر گذار بوده است یا نه، ابتدا کل زاده‌های نر و ماده به صورت کلی با تست ANOVA مورد تحلیل و مقایسه با گروه کنترل قرار گرفتند. تحلیل کلی داده‌ها با ANOVA نشان داد که در گروه استرس، T1 (میزان تاخیر در اولین ورود به محفظه روشن) نسبت به گروه کنترل، به صورت معنی‌داری ($p = 0/0020$) افزایش داشت (شکل ۲).

تحلیل داده‌ها و نمایش آن به صورت نمودار نشان-دهنده این است که زاده‌های گروه استرس نسبت به گروه کنترل، تاخیر بیشتری در اولین ورود به محفظه روشن داشته‌اند و پس از گذشت مدت زمان بیشتری، برای اولین بار وارد محفظه روشن شده‌اند. این افزایش زمان، به صورت معنی‌دار و با $p = 0/0020$ نشان داده شده است.

در این آزمون همچنین زمان کلی که حیوان در محفظه روشن باقی می‌ماند (T2) نیز مورد مشاهده و ثبت قرار گرفت. رت‌ها و موش‌های آزمایشگاهی به طور طبیعی و ذاتی تمایل به ماندن در محیط تاریک دارند، اما رفتن آنها به محفظه روشن و مدت زمان ماندن در آن می‌تواند مشخص‌کننده سلامت روحی حیوان و میزان تمایل آن به کشف محیط جدید باشد. بنابراین، در این آزمون این پارامتر نیز مورد سنجش قرار گرفت و به صورت کلی بین گروه کنترل و استرس مقایسه صورت گرفت که نتایج آن در شکل ۳ نمایش داده شده است. در این نمودار کل مدت زمانی که حیوان در محفظه روشن باقی‌مانده است در دو گروه استرس و کنترل، در کل زاده‌های نر و ماده نشان‌دهنده است و مقایسه دو گروه، بیانگر کاهش T2 در گروه استرس نسبت به گروه کنترل است ($p = 0/0003$).

پارامتر دیگری که در آزمون جعبه تاریک-روشن، حائز اهمیت است تعداد ورود به محفظه روشن (N) است. ورود بیشتر به محفظه روشن، نشان‌دهنده سلامت روحی حیوان و کنجکاو بالای آن است. اما کاهش تعداد ورود و خروج می‌تواند نشان‌دهنده افسردگی و وجود اضطراب و عدم تمایل حیوان به کشف محیط جدید باشد. شکل ۴ نشان‌دهنده کاهش معنادار این پارامتر در گروه استرس نسبت به گروه کنترل در هر دو جنس از حیوانات مورد آزمایش است ($p < 0/0001$). برای بررسی دقیق‌تر تاثیر استرس مادر در دوران بارداری بر روی فرزندان، و بررسی اینکه آیا



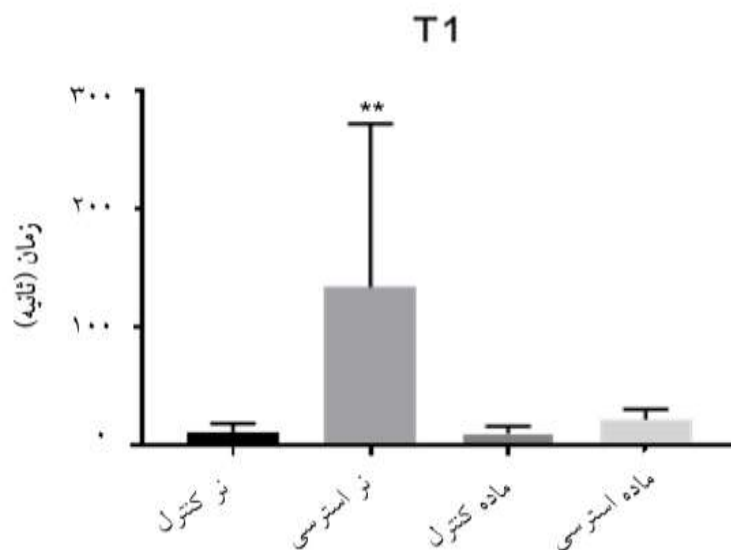
با $p = 0/3839$ کاهش یافت. این کاهش به صورت معنادار نبود. همچنین در رابطه با مقدار N در زاده‌های ماده نسبت به گروه کنترل با $p = 0/0089$ به صورت معنادار کاهش یافت. نتایج در شکل ۶ گزارش داده شده است.

تحلیل داده‌ها به صورت دو به دو بین دو جنس نر و ماده در بین دو گروه استرس و کنترل نشان داد که در جنس نر، تاخیر در اولین ورود به محفظه روشن نسبت به جنس ماده افزایش بیشتری داشته است. از طرف دیگر، مدت زمان کلی ماندن در محفظه روشن و تعداد ورود به محفظه روشن نیز در جنس نر نسبت به جنس ماده کاهش بیشتری داشته است. مجموع نتایج نشان‌دهنده القای افسردگی و اضطراب بیشتر در جنس نر است و به طور کلی حساسیت بیشتر و مقاومت کمتر جنس نر در برابر استرس، نسبت به جنس ماده قابل تشخیص است.

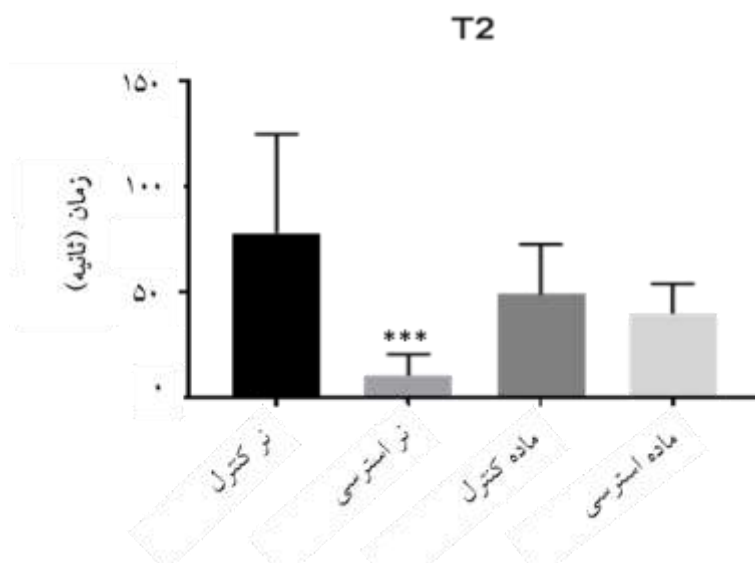
میزان حساسیت زاده‌ها در برابر استرس بین دو جنس نر و ماده متفاوت است یا نه، در هر گروه استرس و کنترل، زاده‌های نر و ماده به طور جداگانه نیز مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. داده‌ها به صورت دو به دو نیز با T-test مورد ارزیابی قرار گرفتند. به طور - جداگانه زاده‌های نر گروه استرس با زاده‌های نر گروه کنترل و زاده‌های ماده گروه استرس با زاده‌های ماده گروه کنترل مورد تحلیل و مقایسه قرار گرفتند. در مورد زاده‌های نر گروه استرس، T1 نسبت به زاده‌های نر گروه کنترل به صورت معنادار با $p = 0/0349$ افزایش داشت، T2 نسبت به زاده‌های نر گروه کنترل با $p = 0/0001$ کاهش داشت. N با $p = 0/0001$ کاهش داشت نتایج در شکل ۵ نشان داده شده است. در زاده‌های ماده گروه استرس، T1 با نسبت معنادار $p = 0/0045$ نسبت به گروه کنترل افزایش یافت، T2 در زاده‌های ماده گروه استرس نسبت به گروه کنترل



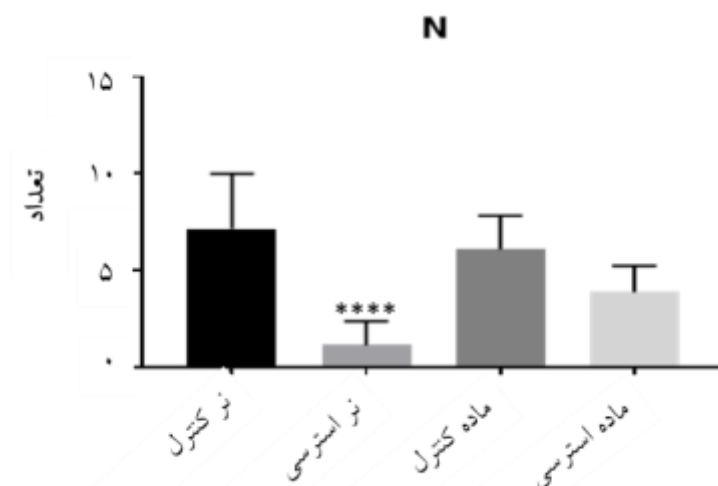
شکل ۱- استرس بی حرکتی (بالا)، استرس شکارگر (پایین)



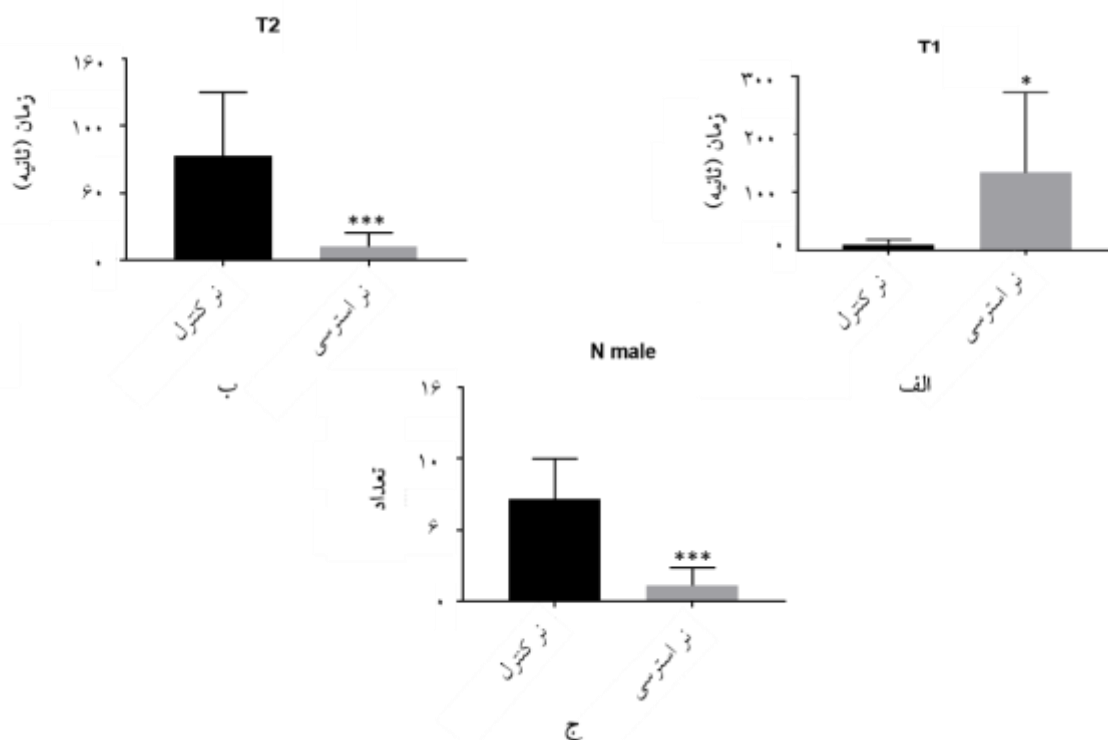
شکل ۲- میزان تاخیر در اولین ورود به محفظه روشن (T1). هر ستون نمایانگر میزان T1 در کل زاده‌های نر و ماده در هر کدام از گروه‌های استرس و کنترل است. تحلیل داده‌ها و نمایش آن به صورت نمودار نشان داد که T1 در کل زاده‌های نر و ماده گروه استرس نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری افزایش داشته است ($p < 0.01$).



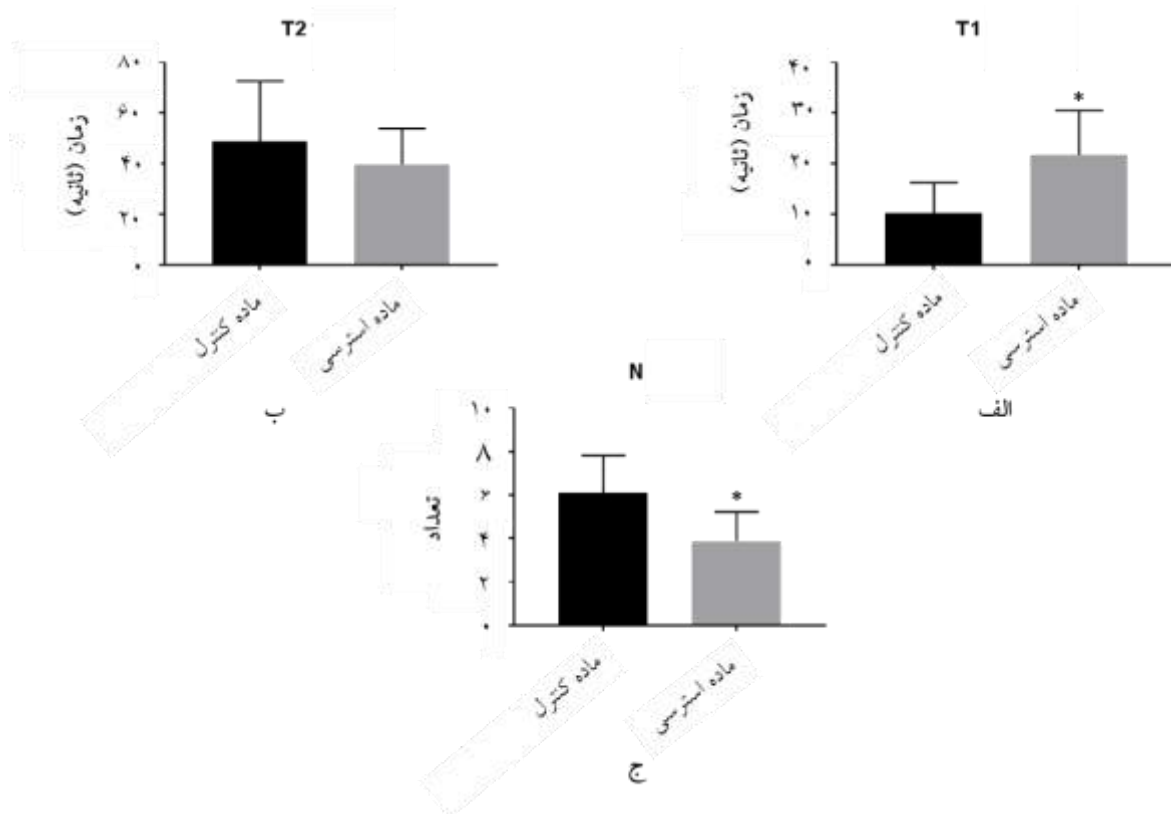
شکل ۳- مدت زمان کلی ماندن حیوان در محفظه روشن (T2) هر ستون نمایانگر میزان T2 در کل زاده‌های نر و ماده در هر کدام از گروه‌های استرس و کنترل است. تحلیل داده‌ها و نمایش آن به صورت نمودار، نشان دهنده کاهش مدت زمان کلی ماندن در محفظه روشن، در گروه استرس نسبت به گروه کنترل است ($p < 0.001$).



شکل ۴- تعداد ورود به محفظه روشن (N). هر ستون نمایانگر میزان N در کل زاده‌های نر و ماده در هر کدام از گروه‌های استرس و کنترل است. تحلیل داده‌ها و نمایش آن به صورت نمودار، نشان‌دهنده کاهش تعداد ورود به محفظه روشن، در گروه استرس نسبت به گروه کنترل است ($p\text{-value} \leq 0/0001$).



شکل ۵- الف) مقایسه T1 بین گروه کنترل و استرس در زاده‌های نر، افزایش T1 در زاده‌های نر گروه استرس نسبت به زاده‌های نر گروه کنترل (ب) مقایسه T2 بین گروه کنترل و استرس در زاده‌های نر، کاهش T2 در زاده‌های نر گروه استرس نسبت به زاده‌های نر گروه کنترل (ج) مقایسه N بین گروه کنترل و استرس در زاده‌های نر، کاهش N در زاده‌های نر گروه استرس نسبت به زاده‌های نر گروه کنترل ($p < 0/0001$).



شکل ۶- الف) مقایسه T1 بین گروه کنترل و استرس در زاده‌های ماده، افزایش T1 در زاده‌های ماده گروه استرس نسبت به زاده‌های ماده کنترل ($p < 0/05$). ب) مقایسه T2 بین گروه کنترل و استرس در زاده‌های ماده، کاهش T2 در زاده‌های ماده گروه استرس نسبت به زاده‌های ماده کنترل ($p < 0/05$) که این کاهش معنادار نمی‌باشد. ج) مقایسه N بین گروه کنترل و استرس در زاده‌های ماده، کاهش N در زاده‌های ماده گروه استرس نسبت به زاده‌های ماده کنترل ($p < 0/05$).

بحث

هر کدام از مسیرهایی که مدل استرسی در آن دخیل است، در پیشگیری و حتی درمان این دسته از اختلالات رفتاری کمک‌کننده می‌باشد. از میان انواع مختلف مدل‌های استرسی، مدل‌های استرس اجتماعی از اهمیت بیشتری برخوردار هستند به این دلیل که شباهت بیشتری با مدل‌های استرسی در جوامع انسانی دارند و در نتیجه در مطالعات مربوط به استرس‌های موجود در جوامع انسانی و پیامدهای حاصل از آنها کمک‌کننده‌تر هستند. در این مطالعه نیز از مدل استرسی شکارگر به عنوان یک مدل استرسی اجتماعی موثر استفاده شد. چرا که مقابله با یک شکارگر طبیعی مانند گربه، موش خرما یا روباه، سطح بالایی از ترس

شرایط اسکان در محیط آزمایشگاه و دستکاری این شرایط طی پروتکل‌های آزمایشگاهی می‌تواند یک اثر دراز مدت روی رفتارهای اجتماعی و شبه‌اضطرابی ایجاد کنند. بنابراین استفاده از این مدل‌ها درک ما را از مسیرهایی که تجربیات محیطی از طریق آنها پیامدهای رفتاری دراز مدت را القا می‌کنند، ارتقا می‌بخشد (۹). ایجاد مدل‌های استرسی مختلف و بررسی تاثیرگذاری هر کدام، دانش ما را نسبت به اثرات منحصر به فرد هر کدام از انواع استرس‌ها افزایش می‌دهد. اینکه هر کدام از انواع مدل‌های استرسی می‌تواند باعث ایجاد اختلال رفتاری منحصر به فرد خود شود، نکته حائز اهمیتی است که بررسی، اثبات و شناخت



های رفتاری مشخص، تاثیرات رفتاری این جدایی و بی‌مهری مادر روی فرزندان، مورد آزمایش و بررسی قرار می‌گیرد (۸، ۱۰).

در بین دوره‌های مختلف زندگی، در دوران جنینی میزان رشد و تغییرات در سراسر بدن بسیار زیاد و سریع است و دارای بالاترین میزان حساسیت در بین دوره‌های مختلف زندگی است. به گونه‌ای که هر گونه تغییر در روند زندگی مادر می‌تواند باعث تغییر شگرفی در روند زندگی فرزند وی شود (۷).

تاریخچه زندگی حیوان ماده، شامل تجربیاتی می‌شود که از رشد و نمو پیش از تولد تا بزرگسالی رخ می‌دهند. تجربیات پیش از تولد می‌توانند زیربنای نورویولوژیک رفتار مادری را شکل دهد بعلاوه تغییر رفتار مادری می‌تواند به تغییر در فرزند منجر شود که در بعضی موارد در چند نسل باقی می‌ماند (۹).

این نکات اهمیت انجام مطالعات بیشتر در این دوره را آشکار می‌سازد. در اکثر مطالعات انجام شده در این دوره، بیشتر، به رژیم غذایی مادر و تاثیر آن روی فرزندان توجه شده است. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که سوءتغذیه مادر و یا قرار گرفتن مادر در برابر مواد سمی در دوران بارداری می‌تواند اثرات طولانی‌مدت و منفی روی فرزندان داشته باشد و باعث تغییرات رفتاری و نورویولوژیکی طولانی مدتی در فرزندان حاصل از این مادران شود (۵).

در این مطالعه جدا از رژیم غذایی مادر، بیشتر محیط اجتماعی مادر و انواع استرس‌هایی که ممکن است در دوران بارداری به مادر وارد شود مورد توجه قرار گرفت و تاثیر آن روی سلامت فرزندان و علائم رفتاری آنها، آن هم پس از یک فاصله زمانی، یعنی در سن بزرگسالی مورد بررسی قرار گرفت. در مورد مطالعاتی که در دوره بارداری انجام شده به علت حساسیت بالای این دوره، اعمال استرس در هر مرحله از این دوره می‌تواند تاثیر منحصر به فرد و

و استرس را در رت‌ها و موش‌ها ایجاد می‌کند و به دنبال آن پاسخ‌های غددی و رفتاری طولانی مدتی ایجاد می‌شود. محرک‌هایی که به واسطه شکارگر ایجاد می‌شوند، مانند بوی ادرار شکارگر، ابزارهای بسیار موثر در القای تروما در مدل‌های حیوانی هستند (۱۸). در صورتی که مدل شکارگر همراه با بی‌ثباتی اجتماعی (تغییر مکرر قفس موش) انجام شود حالت اختلال استرس پس از Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) را ایجاد می‌کند (۵، ۱۸).

این مدل با نام استرس روانی اجتماعی مبتنی بر شکارچی یا Predator-based Psychosocial Stress (PPS) طراحی شده‌است و ترکیبی از قرارگیری مزمن در معرض شکارچی و بی‌ثباتی اجتماعی (وضعیت ناپایدار سکونت) است (۲۳).

از آنجایی که استرس مزمن مرتبط با بی‌ثباتی اجتماعی، عواقب روانی استرس شکارگر را تشدید می‌کند (۱۸)، در این مطالعه نیز از این مدل ترکیبی استفاده شد و برای اثر بخشی بیشتر آن، طی مدل جدیدی که طراحی شد از مدل استرسی بی‌حرکتی که نوعی استرس سایکولوژیک قوی است نیز استفاده گردید و توانست اثرات قابل توجهی را به جا گذارد (۱۴). این مدل بسته به نوع طراحی به گونه‌ای می‌تواند استرس‌های شدید در جامعه انسانی مانند از دست دادن یکی از نزدیکان یا تجربه جنگ را شبیه‌سازی کند.

نکته حائز اهمیت دیگر در انجام پژوهش‌های رفتاری و استرس، توجه به انواع دوره‌های مختلف زندگی و مطالعه تاثیرات استرس در هرکدام از این دوره‌ها است. در مطالعات زیادی دوره پس از تولد مورد توجه بیشتری قرار گرفته است و از بین انواع مدل‌ها، مدل جدایی از مادر مورد استقبال بیشتری قرار داشته است که در طی آن مادر در یک پروسه زمانی مشخص و متغیر، از فرزندان جدا شده و طی تست-



متفاوتی را به دنبال داشته باشد و همچنین بررسی تاثیر استرس روی زاده‌ها، بسته به اینکه زاده‌ها در چه سنی باشند و همچنین جنس نر باشند یا ماده متفاوت است (۳) که این موضوع خود، نیاز به انجام پژوهش‌های بیشتر را روشن می‌سازد.

در مطالعه‌ای که توسط باتوئف و همکاران انجام گرفت، استرس تغییر مکان یا جابه‌جایی در هر روز، در طول مرحله سوم حاملگی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان‌دهنده افزایش اضطراب و کاهش فعالیت لوکوموشن در نوزادان در یک ماهگی شده و در سه ماهگی صرفاً در جنس نر همچنان اضطراب باقی مانده است (۴).

آردیان و همکاران با اعمال استرس محدودیت حرکتی در موش‌های صحرایی حامله در روزهای ۱۵ تا ۱۸ دوران بارداری نشان دادند که در فرزندان ماده رفتار اضطرابی ایجاد شده است (۱۲).

در مطالعه‌ای که توسط حسن اژدری و همکاران انجام شد، قرار گرفتن مادر در معرض استرس‌های ناهمگون در دوران بارداری، رفتارهای اضطرابی را در فرزندان نر کاهش داده است (۲).

نتایج متفاوت حاصل از مطالعات مختلف نشان‌دهنده این است که تغییرات رفتاری ایجاد شده در اثر قرار گرفتن در مواجهه با عوامل استرس‌زای مختلف در دوران بارداری به عوامل مختلفی از جمله سن و جنس فرزندان، نوع استرس و زمان قرار گرفتن در معرض استرس بستگی دارد. در مدل استرسی استفاده شده در مطالعه حاضر، مادران به میزان زیادی در فاصله زمانی اندک تحت استرس قرار گرفتند و این حس خطر و میزان بالای استرس اجتماعی را به فرزندان خود نیز منتقل کردند. استرس مادران، از بروز افسردگی و کاهش فعالیت در آنها و همچنین عدم مراقبت صحیح نسبت به فرزندان و بی‌مهری شدید نسبت به فرزندان پس از به دنیا آمدن آنها، به وضوح

تشخیص داده شد. پس از گذشت ۱۰ هفته فرزندان به سن بلوغ رسیدند. در این مدت زمان، روزانه رفتارهای فرزندان و میزان فعالیت آنها مورد بررسی و ثبت قرار گرفت. مشاهدات، گویای افزایش رفتارهای خشونت‌آمیز در فرزندان و افزایش میزان جنگ و جدال در میان آنها بود که برای اثبات این موضوع از مدل رفتاری جعبه تاریک - روشن استفاده شد و هر کدام از زاده‌ها مورد آزمایش قرار گرفته و میزان افسردگی و رفتارهای شبه‌اضطرابی در آنها مورد بررسی قرار گرفت و با گروه کنترل مقایسه شد. نتایج نشان‌دهنده افزایش قابل توجه اضطراب و رفتارهای خشونت‌آمیز و همچنین افسردگی در زاده‌های گروه استرس بود. همچنین به طور جداگانه زاده‌های نر و ماده نیز مورد مقایسه قرار گرفتند تا تفاوت دو جنس در مقاومت در برابر استرس و تاثیرپذیری از آن مشخص شود. مقایسه بین دو گروه نر و ماده در زاده‌ها، به وضوح نشان‌دهنده حساسیت بالاتر زاده‌های نر نسبت به زاده‌های ماده در برابر استرس است.

نکته قابل توجه در این مطالعه، استفاده از مدل استرسی جدید و بررسی اثربخشی این مدل استرسی و انتقال آن از نسلی به نسل دیگر است که در کنار آن، مقایسه دقیقی بین زاده‌های نر و ماده صورت گرفت و تفاوت‌های بارز این دو جنس را در برابر استرس نشان داد. این در حالی است که در مطالعات قبلی بیشتر مدل استرسی شکارگر به صورت منفرد مورد استفاده قرار گرفته علاوه بر آن در اکثر مطالعات، زاده‌های نر بیشتر مورد توجه و مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۶، ۲۰).

نتیجه‌گیری

تغییر در مدل استرسی مذکور و طراحی جدید از انواع مدل‌های استرسی، به خوبی نقش بارز نوع مدل استرسی در شدت اختلالات رفتاری و همچنین میزان



4. Batuev A.S., Poliakova O.N., Aleksandrov A.A. 2000. The effect of social stress during Ratpregnancy on the anxiety level of the progeny. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 50(2): 281-286.

5. Blaze J., Roth T.L. 2015. Evidence from clinical and animal model studies of the long-term and transgenerational impact of stress on DNA methylation. *Seminars in cell Developmental Biology*, 43: 76-84.

6. Brunton P.J., Russell J.A., 2010. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult offspring: sex-specific effects. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(4): 258-271.

7. Entringer S., Buss C., Pathik D.W. 2015. Prenatal stress, development, health and disease risk: a psychobiological perspective -Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 62: 366-375.

8. Franklin T.B., Russig H., Weiss I.C., Graff J., Linder N., Michalon A., Vizi S., Mansuy I.M. 2010. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological Psychiatry*, 68(5): 408-415.

9. Gudsruk K., Champagne F. 2016. Epigenetic influence of stress and the social environment. *Ilar Journal*, 53(3-4): 279-288.

10. Kember R.L., Dempster E.L., Lee T. H., Schalkwyk L.C., Mill J., Fernandes C., 2012. Maternal separation is associated with strain-specific responses to stress and epigenetic alterations to Nr3c1, Avp, and Nr4a1 in mouse. *Brain and Behavior*, 2(4): 455-467.

11. Muller B.R., Bale T.L., 2008. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *The Journal of Neuroscience*, 28(36): 9055-9065.

12. Ordian N., Pivina S. 2003. Maternal glucocorticoid hormones as a factor mediating the effect of prenatal stress on

انتقال آن به نسل آینده را نشان داد. امید است که با طراحی‌های متنوع‌تر از مدل‌های استرسی و بکارگیری آن در حیوانات، مسیرهای مولکولی و فیزیولوژی دخیل در ایجاد استرس و انتقال آن به نسل آینده، بیشتر از پیش مورد شناسایی قرار گیرد و با مطالعه و بررسی دقیق آنها، راه برای پیشگیری و درمان بیماری‌های حاصل از استرس هموار شود و از انتقال اثرات مضر استرس به نسل بعد جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه الهه ماهرانی دانش آموخته کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی می‌باشد و هزینه آن از محل اعتبار هزینه‌های شخصی ایشان پرداخت شده است. بدین وسیله نویسندگان تمایل دارند که مراتب تشکر خود را از کارشناس محترم آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، سرکار خانم دکتر جعفری ابراز داریم. همچنین از زحمات بی‌شائبه خانم دکتر عالیه صفامنش نهایت تشکر را داریم. در ضمن یادآور می‌شود که نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

منابع

1. Anacker C., JO'Donnell K.J., Meaney M. 2014. Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic pituitary adrenal function. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3): 321-333.

2. Azhdarizarmehri H., Alimohamadi B., Abbasian H., Nazemi S., Mohammadzadeh M. 2015. The effect of prenatal exposures to chronic heterogeneous stress on anxiety-like behaviors in adult male offspring in rats. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 24(3): 40-48. [In Persian]

3. Bale T. 2014. Lifetime stress experience: transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3): 297-305.



18. Schonert J., Heinz A., Endres M., Gertz K., Kronenberg G. 2017. Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(10): 2248-2256.
19. Stankiewicz A.M., Swiergiel A.H., Lisowski P., 2013. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Research Bulletin*, 98: 76-92.
20. St-Cyr S., McGowan P.O. 2015. Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(145): 1-10.
21. Tomalski P., Johnson M.H. 2010. The effects of early adversity on the adult and developing brain. *Current Opinion in Psychiatry*, 23(3): 233-238
22. Zavvari F., Karimzadeh F. 2017. A Methodological Review of Development and Assessment of Behavioral Models of Depression in Rats. *The Neuroscience journal of shefaye khatam*, 3(4): 151-160. [In Persian]
23. Zoladz P.R., Conrad C.D., Fleshner M., Diamond D.M. 2008. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress*, 11(4): 259-281.
13. Palma-Gudiel H., Cordova-Palomera A., Eixrch E., Deuschle M., Fananas L. 2015. Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: a meta-analysis. *Epigenetics*, 10(10): 893-902.
14. Ranjbar H., Radahmadi M., Alaei H., Reisi P. 2014. Effect of different durations of stress on spatial and cognitive memory in male rats. *Isfahan Journal of Medical Sciences*, 32(309):1933-1943. [In Persian]
15. Romens S.E., McDonald J., Svaren J., Pollak S.D. 2015. Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child Development*, 86(1): 303-309.
16. Roshan-Milani S., Saboory E., Ahmadzadeh R., Pilehvarian AA. 2011. Exposure to predator stress in gestational period potentiates pilocarpine induced epileptic behaviors in offsprings of rat. *Physiology and Pharmacology*, 15(2): 190-200. [In Persian]
17. Safari H., Miladigorji H. 2013. Evaluation of anxiety-like behavior in morphine dependent mice exposed to acute and chronic stress. *Tehran University of Medical Sciences Journal*, 70(11): 709-716. [In Persian]
- offspring anxiety. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*; 53(6): 781-783.