

## Effect of Seizure During Pregnancy on Cognitive and Motor Coordination Performances in Adult Male Offspring of Female Mice: The Role of Serum Corticosterone Level

Ayob Sabaghi<sup>1</sup>, Ali Heyrani<sup>1\*</sup>, Amir Kiani<sup>2</sup>, Hosna Khazaee<sup>3</sup>, Sana Sabaghi<sup>4</sup>, Saber Beygie<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Motor Behavior, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

<sup>2</sup>Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>3</sup>Department of Physiology, Razi University, Kermanshah, Iran

<sup>4</sup>Faculty of Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Department of Sport Physiology, Razi University, Kermanshah, Iran

### Article Info:

Received: 16 Jan 2019

Revised: 30 May 2019

Accepted: 5 Aug 2019

## ABSTRACT

**Introduction:** Human and animal models have demonstrated that seizure during pregnancy can cause cognitive and motor impairments in the offspring. However, the mechanisms of this effect need to be elucidated. The purpose of this study was to investigate the effect of seizure during pregnancy on cognitive and motor performances of the adult male offspring with an emphasis on the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. **Materials and Methods:** Adult female ICR mice were randomly separated into two groups that received intraperitoneally either saline or pentylenetetrazol (PTZ) for 30 days. Then the fully kindled mice and control animals were allowed to mate. PTZ administration during pregnancy was continued until delivery, while the control group received saline at the same time. The cognitive performance and period motor coordination of adult male offspring were evaluated by novel object recognition task and raised-beam task, respectively. **Results:** We found that maternal seizure during pregnancy leads to a significant cognitive and motor coordination deficiency as well as an enhancement of corticosterone serum levels in adult male offspring. **Conclusion:** These findings suggest that seizure in pregnancy leads to cognitive deficiency and motor coordination impairment in adult male offspring, possibly through increased corticosterone serum levels.

### Key words:

1. Seizures
2. Pregnancy
3. Cognition
4. Mice
5. Corticosterone

\*Corresponding Author: Ali Heyrani

E-mail: [iliaheirani2004@gmail.com](mailto:iliaheirani2004@gmail.com)

## تأثیر تشنج در دوران بارداری بر عملکرد شناختی و هماهنگی حرکتی زاده‌های نر بزرگسال در موش سوری ماده: نقش سطح سرمی کورتیکوسترون

ایوب صباغی<sup>۱</sup>، علی حیرانی<sup>۱\*</sup>، امیر کیانی<sup>۲</sup>، حسنا خزاعی<sup>۲</sup>، سنا صباغی<sup>۴</sup>، صابر بیگی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup>گروه رفتار حرکتی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران  
<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران  
<sup>۳</sup>گروه فیزیولوژی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران  
<sup>۴</sup>دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۵</sup>گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

## اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۴ مرداد ۱۳۹۸

اصلاحیه: ۹ خرداد ۱۳۹۸

دریافت: ۲۶ دی ۱۳۹۷

## چکیده

**مقدمه:** مدل‌های انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که تشنج در دوران بارداری می‌تواند باعث اختلالات شناختی و حرکتی در زادگان آن‌ها شود. اگرچه مکانیسم‌های این اثر باید روشن شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر تشنج در دوران بارداری بر عملکرد شناختی و حرکتی زاده‌های نر بزرگسال با تأکید بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال بود. **مواد و روش‌ها:** موش‌های سوری ماده بالغ از نژاد ICR به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که به مدت ۳۰ روز به صورت داخل صفاقی سالیین یا پنتیل تترازول دریافت کردند. سپس موش‌های فول‌کیندل شده و موش‌های گروه کنترل بارداری شدند. تزریق PTZ در دوران بارداری تا روز زایمان ادامه یافت در حالی که گروه کنترل نرمال سالیین را در همان زمان دریافت کردند. در دوره بزرگسالی، عملکرد شناختی و هماهنگی حرکتی در زاده‌های نر به ترتیب به وسیله تکلیف بازشناسی شی جدید و تختۀ تعادل ارزیابی شد. **یافته‌ها:** ما مشاهده نمودیم که تشنج در دوران بارداری به طور معنی‌داری منجر به نقص شناختی و هماهنگی حرکتی و همچنین افزایش سطوح سرمی کورتیکوسترون در زاده‌های نر بزرگسال می‌گردد. **نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان می‌دهد که تشنج در دوران بارداری احتمالاً به واسطه افزایش سطوح سرمی کورتیکوسترون، باعث نقص شناختی و اختلال در هماهنگی حرکتی در زاده‌های نر بزرگسال می‌شود.

## کلید واژه‌ها:

۱. تشنج
۲. بارداری
۳. شناخت
۴. موش
۵. کورتیکوسترون

\* نویسنده مسئول: علی حیرانی

آدرس الکترونیکی: iliaheirani2004@gmail.com

## نمونه‌ها و شرایط نگهداری حیوانات

موش‌های نژاد ICR نر و ماده بالغ از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه ایران خریداری شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی کربنات در یک اتاق با درجه حرارت  $23 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد با یک چرخه ثابت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. این شرایط در تمام مراحل آزمایش به‌عنوان شرایط مناسب در نظر گرفته شد.

## فرایند کیندلینگ قبل از بارداری

حیوانات به طور تصادفی به یک گروه تحت آزمایش و یک گروه کنترل تقسیم شدند. موش‌های ماده در گروه تجربی هر روز صبح ۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پنتیل تترازول (sigma-Aldrich-Germany) به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند (۶) و در تزریق‌های ۲۸ ام، ۲۹ ام و ۳۰ ام، به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق تحت مشاهده قرار گرفتند (۱۵) و شدت تشنج بر اساس مقیاس بکر و همکاران که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، اندازه‌گیری شد (۱۶).

فقط حیواناتی که از لحاظ درجه تشنج در مرحله ۴ و ۵ بودند وارد مرحله بارداری شدند (۱۷). موش‌های گروه کنترل حجم یکسانی از نرمال سالین را دریافت کردند.

## جفت‌گیری و بارداری

جهت تسهیل جفت‌گیری موش‌های ماده و نر در یک قفس جداگانه نگهداری شدند. آمیزش موفقیت‌آمیز در صبح روز بعد با حضور پلاک واژنی که تأییدی بر جفت‌گیری و آغاز بارداری است، مشخص شد. این روز به‌عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد (۱۸). پس از تأیید بارداری توسط روش مذکور، موش‌های نر از قفس‌ها کنار گذاشته شده و هر موش باردار در یک قفس مجزا نگهداری شد.

جدول ۱- مراحل مختلف تشنج بر اساس مقیاس راسین و توصیف بکر و همکاران (۱۶).

مرحله‌ها	جزئیات
مرحله صفر	بدون پاسخ
مرحله یک	مالش (صرع) گوش و صورت
مرحله دو	پرش‌های تند میوکلونیک
مرحله سه	پرش‌های میوکلونیک ادامه‌دار
مرحله چهار	افتادن به کنار، تشنج‌های تونیک-کلونیک
مرحله پنج	افتادن به پشت، تشنج‌های عمومی تونیک-کلونیک

<sup>1</sup> Epilepsy

<sup>2</sup> Open field test

<sup>3</sup> Morphology

صرع<sup>۱</sup> یک بیماری عصبی است که با تشنج و از دست دادن سلول‌های عصبی و شلیک ریتمیک غیر نرمال در اعصاب مغزی مشخص می‌گردد (۱). شیوع صرع در کشورهای توسعه یافته حدود ۷۰-۵۰ مورد در هر صد هزار نفر و در کشورهای در حال توسعه حدود ۱۹۰-۱۰۰ مورد در هر صد هزار نفر در سال گزارش شده است (۲). فرزندان حاصل از مادران مبتلا به صرع در معرض انواع مختلفی از عوارض بارداری قرار دارند. تشنج‌های تونیک-کلونیک عمومی منجر به آسیب به سیستم عصبی مرکزی (۳)، افزایش بی‌حرکتی در آزمون میدان باز<sup>۲</sup> (۴)، نقص شناختی (۵، ۶) و اختلال در هماهنگی حرکتی (۴) در زاده‌های بزرگسال می‌شود. Baka و همکاران نیز در سال ۲۰۰۴ نشان دادند القای تشنج طی بارداری سبب ایجاد تغییر در ریخت‌شناسی<sup>۳</sup> هیپوکامپ در مغز فرزندان خواهد شد (۷).

به نظر می‌رسد یکی از علل این مشکل به دلیل افزایش مقادیر کورتیکوسترون باشد. مشاهده شده است که افزایش مقادیر کورتیکوسترون به واسطه القای استرس، سبب افزایش فعالیت caspase-3 و بیان بیشتر پروتئین آپوپتوزی Bax در هیپوکامپ شده (۸) و افزایش بی‌حرکتی در آزمون میدان باز را موجب می‌گردد (۹). تزریق کورتیکوسترون مستمر نیز سبب اختلال شناختی می‌گردد (۱۰-۱۲). Coburn-Litvak و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند تزریق مزمن کورتیکوسترون باعث ایجاد اختلال در حافظه کاری فضایی می‌شود (۱۰). Wong and Herbert در سال ۲۰۰۵ مشاهده نمودند که تزریق کورتیکوسترون، تمایز نورون‌های عصبی در هیپوکامپ را بارداری کرده و سبب نقص در حافظه می‌شود (۱۱). Kott و همکاران در سال ۲۰۱۶ نیز بیان کردند کورتیکوسترون می‌تواند نورون‌زایی<sup>۴</sup> را در هیپوکامپ کاهش داده (۱۲) و سبب آتروفی آن شود (۱۳). علاوه بر تأثیرات مخرب بدتنظیمی<sup>۵</sup> کورتیکوسترون بر عملکرد شناختی، می‌تواند تأثیرات نامطلوب آن بر هماهنگی حرکتی داشته باشد. مشاهده شده است که تزریق کورتیکوسترون می‌تواند سبب اختلال در رفتارهای حرکتی شود (۱۴).

با توجه به اینکه اکثر زنان باردار مبتلا به صرع توسط داروهای ضد تشنج درمان می‌شوند، نمی‌توان ثابت کرد که این اختلالات رفتاری صرفاً به علت تشنج در دوران بارداری باشد و استفاده از نمونه‌های حیوانی با کاهش دادن فاکتورهای مداخله‌گر می‌تواند یک رویکرد مناسب جهت حل این مشکل باشد. لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات القای تشنج در دوران بارداری بر عملکرد شناختی و هماهنگی حرکتی زاده‌های نر بزرگسال با تأکید بر مقادیر سرمی کورتیکوسترون خون در موش سوری طراحی شد.

<sup>4</sup> Neurogenesis

<sup>5</sup> Dysregulation

## القای تشنج در دوران بارداری

موش‌های باردار در گروه تجربی (۱۰ سر موش) روزانه ۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن PTZ را به صورت زیرجلدی دریافت کردند (۶)، در حالی که موش‌های گروه شاهد (۹ سر موش) با همان حجم و به طور هم‌زمان نرمال سالیین را دریافت کردند. در تحقیقات دیگری نیز، گروه‌های تحت درمان با نرمال سالیین به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شده‌اند (۵، ۶).

## ارزیابی عملکردهای شناختی و حرکتی زاده‌ها

زاده‌ها تا روز ۲۱ پس از تولد به همراه مادرانشان نگهداری شدند، پس از پایان دوره شیردهی، زاده‌های نر پس از شناسایی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند (۵). دلیل انتخاب زاده‌های نر، نوسانات هورمونی در جنس ماده و احتمال تأثیرگذاری نوسانات این هورمون‌ها بر عملکردهای رفتاری می‌باشد (۵، ۶). در روزهای ۹۱-۹۲ پس از تولد که به‌عنوان دوره بزرگسالی در موش‌ها در نظر گرفته می‌شود (۱۹)، ۲۰ زاده از هر گروه انتخاب شدند و با استفاده از آزمون‌های تکلیف بازشناسی شی جدید (NORT)<sup>۶</sup> و تختۀ تعادل<sup>۷</sup> در روزهای ۹۴-۹۱ و ۹۲-۹۴ پس از تولد، عملکرد شناختی و هماهنگی حرکتی زاده‌ها، به ترتیب مورد بررسی قرار گرفت.

## الف) تکلیف بازشناسی شی جدید

تکلیف آزمون تست تشخیص شی جهت سنجش بازیابی شی جدید به کار می‌رود. این تکلیف جهت اندازه‌گیری توانایی تمایز بین شی جدید و شی قدیم (که قبلاً موش در معرض آن قرار گرفته بود) به کار برده می‌شود. آشناسازی حیوانات با رویۀ آزمایش در طول سه روز (روزهای ۹۱-۹۳ پس از تولد) انجام گرفت و هر موش به آرامی داخل جعبۀ خالی قرار گرفت و اجازه داده شد که جعبه را به مدت ۱۵ دقیقه کاوشگری نماید. آزمون (مرحلۀ اکتساب و مرحلۀ یادداری) در روز چهارم آزمایش یعنی روز ۹۴ پس از تولد انجام شد. در مرحلۀ یادگیری دو شی مشابه (مکعب زرد رنگ) در داخل یک مکعب چوبی (۴۵ × ۴۰ × ۴۰ سانتی‌متر) قرار داده شد و به هر موش به مدت ۵ دقیقه اجازه داده شد به جستجوگری بپردازد. در مرحلۀ یادداری یکی از اشیا با شی جدیدی (استوانۀ آبی رنگ) جایگزین شد و زمان بررسی هر شی در مدت ۵ دقیقه بررسی شد. مرحلۀ یادداری یک ساعت پس از مرحلۀ اکتساب انجام گرفت (۲۰). حافظۀ بازشناسی با استفاده از شاخص بازشناسی بر اساس فرمول:

$$100 \times \frac{\text{زمان صرف شده شی قدیمی} - \text{زمان صرف شده شی جدید}}{\text{زمان صرف شده شی جدید} + \text{زمان صرف شده شی قدیمی}}$$

محاسبه شد. شاخص مثبت نشان‌دهندۀ عملکرد تشخیصی خوب و شاخص منفی یا حدود صفر نشان‌دهندۀ توانایی تشخیصی ضعیف می‌باشد (۲۱). پس از انجام هر آزمون، اشیاء با اتانول ۷۰ درصد تمیز شدند.

## بررسی عملکرد تعادلی در زاده‌های نر بزرگسال با استفاده از تختۀ تعادل

بدین منظور از دستگاه چوبی به طول ۱۰۰ سانتی‌متر و عرض ۱۲ میلی‌متر استفاده شد. یک لامپ ۶۰ واتی در نقطۀ شروع و در نقطۀ مقابل یک جعبه نجات تاریک برای تحریک موش به حرکت قرار داده شد. ارتفاع چوب از سطح زمین ۵۰ سانتی‌متر بود. یک نایلون ضخیم در زیر این وسیله جهت جلوگیری از صدمه دیدن موش‌ها به علت سقوط احتمالی موش‌ها در ارتفاع ۷/۵ سانتی‌متری زمین قرار داده شد. این آزمون شامل دو روز تمرین و هر روز ۳ کوشش و روز سوم نیز به‌عنوان روز آزمون با ۳ کوشش در نظر گرفته شد. هنگام توقف موش‌ها یا نگاه کردن به اطراف بدون پیش رفتن به جلو<sup>۸</sup>، محقق باید با هدایت کردن موش‌ها به سمت جلو با استفاده از دست آن‌ها را به ادامه حرکت ترغیب کند. هنگام رسیدن موش به جعبۀ تاریک و قبل از آغاز کوشش بعدی به هر موش اجازه داده می‌شود که به مدت ۱۵ ثانیه به استراحت بپردازد (۲۲). در روز آزمون زمان رسیدن از خط شروع تا جعبۀ تاریک (۸۰ سانتی‌متر فاصله) با کرنومتر محاسبه شد و میانگین سه بار اجرای آزمون برای آنالیزهای آماری بعدی مورد استفاده قرار گرفت (۲۳).

## اندازه‌گیری مقادیر کورتیکوسترون سرم خون در زاده‌های نر بزرگسال

۲۴ ساعت پس از اتمام آزمون‌های رفتاری، اندازه‌گیری مقادیر کورتیکوسترون سرم انجام شد (۲۴). موش‌های نر بالغ تحت بیهوشی عمیق با اتر قرار گرفتند و به روش خونگیری مستقیم از قلب بین ساعات ۹ تا ۱۱ صبح خونگیری انجام شد. جهت جداسازی سرم، کل خون دریافتی از قلب موش تحت سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ xg برای ۱۰ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفت. مقادیر کورتیکوسترون سرم توسط کیت الایزا (Abnova Corporation, Walnut, CA, USA) و مطابق با پروتکل مذکور توسط شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، ۵۰ میکرولیتر از نمونه‌ها و محلول‌های استاندارد به صفحۀ آنتی‌بادی اضافه شد و به مدت ۲ ساعت در ۳۷ درجۀ سانتی‌گراد انکوبه شد. پس از شستشو، ۱۰۰ میکرولیتر از رنگ معرف TMB اضافه شد، سپس برای مدت زمان ۲۰ دقیقه بدون تکان خوردن انکوبه شد. واکنش با اضافه کردن ۵۰ میکرولیتر محلول متوقف

<sup>6</sup> Novel object recognition task

<sup>7</sup> Raised beam task

<sup>8</sup> Without proceeding forward

NORT در نمودار ۱ نشان داده شده است.

### تأثیر القای تشنج در دوران بارداری بر هماهنگی حرکتی در زاده‌های نر بزرگسال

همانطور که در نمودار ۲ نشان داده شده است، میانگین نمرات حاصل از آزمون تختۀ تعادل در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل بود و این بدان معنی است که القای تشنج در دوران بارداری می‌تواند سبب اختلال در هماهنگی حرکتی در زاده‌های نر بزرگسال شود. با استفاده از آزمون تی مستقل ( $P=0/025$  و  $t_{18}=2/437$ ) مشاهده شد که اختلاف مشاهده شده معنی‌دار می‌باشد.

### تأثیر القای تشنج در دوران بارداری بر سطوح سرمی کورتیکوسترون در زاده‌های نر بزرگسال

با استفاده از آزمون t مستقل ( $P=0/001$  و  $t_{14}=4/062$ ) مشاهده شد که القای تشنج در دوران سبب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی کورتیکوسترون در زاده‌های نر بزرگسال می‌گردد. نتایج به دست آمده از سطوح سرمی کورتیکوسترون زاده‌های نر بزرگسال در نمودار ۳ مشاهده می‌شود.

کننده، متوقف شد و جذب در ۴۵۰ نانومتر با استفاده از میکروپلیت ریدر خوانده شد.

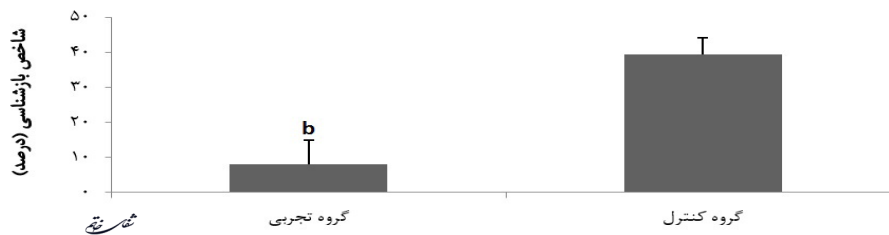
### آنالیز آماری

نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ برای تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین (S.E.M) برای هر گروه بیان شدند. عملکرد شناختی، هماهنگی حرکتی و سطوح سرمی کورتیکوسترون زاده‌های نر بزرگسال متولد شده از موش‌های باردار در گروه‌های مورد مطالعه، با استفاده از آزمون تی مستقل مقایسه شد. سطح معنی‌دار در هر آزمون  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

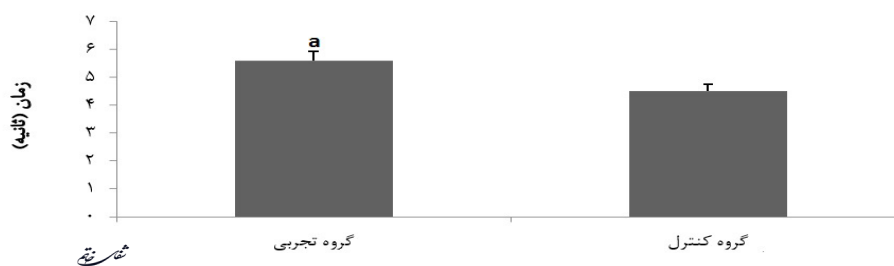
### یافته‌ها

#### تأثیر القای تشنج در دوران بارداری بر عملکرد شناختی در زاده‌های نر بزرگسال

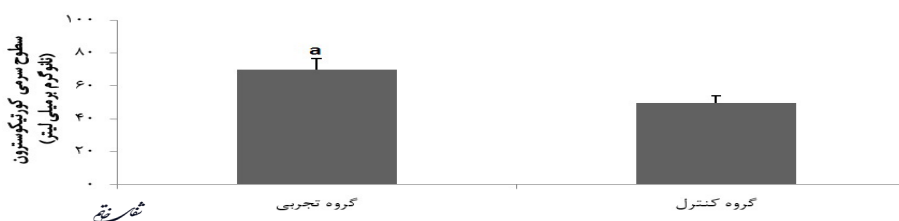
نتایج آزمون t مستقل ( $P < 0/001$  و  $t_{18}=4/430$ ) نشان داد که القای تشنج در دوران بارداری در موش‌های سوری باعث ایجاد اختلالات شناختی در زاده‌های نر بزرگسال آن‌ها می‌شود. میانگین نمرات به دست آمده از آزمون



نمودار ۱- تأثیر القای تشنج در دوران بارداری بر عملکرد شناختی زادگان نر بزرگسال اندازه‌گیری شده با استفاده از NORT. داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین بیان شده‌اند. (۱۰ سر موش).  $P < 0/001$  در مقایسه با گروه کنترل.



نمودار ۲- تأثیر القای تشنج در دوران بارداری بر هماهنگی حرکتی زاده‌های نر بزرگسال اندازه‌گیری شده با استفاده از تختۀ تعادل. داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین بیان شده‌اند (۱۰ سر موش).  $P < 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل.



نمودار ۳- تأثیر القای تشنج در دوران بارداری بر سطوح سرمی کورتیکوسترون (۸ سر موش). داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین بیان شده‌اند (۱۰ سر موش).  $P < 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل.



## بحث و نتیجه گیری

تشنج در دوران بارداری یک عامل مداخله گر مهم همراه با پیامدهای نورولوژیکی منفی در نسل بعدی می باشد. مطالعه حاضر به وضوح نشان داد که قرار گرفتن جنین ها در معرض تشنج مادر، می تواند سبب نقص شناختی و اختلال در هماهنگی حرکتی زاده های نر بزرگسال گردد که با تحقیقات پیشین مطابقت دارد (۴-۶). هیپوکسی (۴) و فعالسازی ایمنی ناشی از تشنج (۲۵، ۲۶) می تواند دلیل افزایش مقادیر کورتیکوسترون در زادگان نر باشد. مشاهده شده است که هیپوکسی در دوران بارداری باعث افزایش سطح کورتیکوسترون زاده ها در موش می شود (۲۷). همچنین فعالسازی ایمنی در دوران بارداری با افزایش فاکتورهای التهابی در فرزندان (۲۸، ۲۹) می تواند سبب افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال شود (۳۰، ۳۱). کیم و همکاران نیز نشان دادند که ارتباط مستقیمی بین عوامل التهابی و مقادیر کورتیکوسترون وجود دارد (۳۲). ثابت شده است که بدتنظیمی کورتیکوسترون از طریق فعالسازی گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها می تواند تأثیرات مخربی بر سیستم عصبی مرکزی بگذارد (۳۳). گرچه این گیرنده ها در سراسر مغز وجود دارند اما به مقدار خیلی زیاد در هیپوکامپ حضور دارند، جایی که آن ها سیگنال های فیدبکی منفی اساسی را به محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال ارسال می کنند (۳۳، ۳۴). به علاوه، قرار گرفتن طولانی مدت در معرض کورتیکوسترون، مانع از تکثیر و تمایز نورون های هیپوکامپ در بزرگسالان می شود (۳۵). فعالسازی گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی ناشی از افزایش کورتیکوسترون، به واسطه تأثیرات منفی بر روی پلاستیسیته هیپوکامپ می تواند سبب کاهش وزن و اندازه آن شود (۳۶، ۳۷).

از آنجا که هیپوکامپ یک ساختار مهم سیستم عصبی مرکزی در عملکرد شناختی است (۳۸)، از دست دادن وزن و اندازه آن می تواند منجر به اختلالات حافظه شود (۳۹، ۴۰). همچنین تزریق کورتیکوسترون به صورت مزمن، سبب اختلال در تنظیم شبکه miRNA در سیستم عصبی مرکزی در موش صحرایی می شود (۴۱). miRNA ها نقش مهمی در عملکرد طبیعی مغز و رشد سیستم عصبی مرکزی ایفاء می کنند (۴۲). علاوه بر این، اختلال های miRNA ممکن است در آسیب شناسی بیماری های عصبی و نورونیک مانند آلزایمر نقش مهمی داشته باشد (۴۳). مشاهده شده است که قرار گرفتن موش ها به مدت چهار هفته در معرض کورتیکوسترون سبب افزایش بتا آمیلوئید (A $\beta$ ) در هیپوکامپ می شود

(۴۴). تجمع بتا آمیلوئید باعث ایجاد آبهاری از بیماری می شود که منجر به تشکیل توده های رشته ای داخل نورونی (NFTs) می شود. شکل گیری NFTs منجر به آسیب عصبی گسترده و مرگ سلولی می شود که با اختلالات شناختی همراه می باشد (۴۵، ۴۶). همچنین افزایش کورتیکوسترون از طریق افزایش بیان پروتئین Parkin (۴۷، ۱۴) می تواند سبب نقص در رفتارهای حرکتی گردد (۱۴). افزایش پروتئین Parkin یک ریسک فاکتور مهم در شروع بیماری پارکینسون و اختلالات حرکتی می باشد (۴۸).

از سوی دیگر گزارش شده است که تزریق مزمن کورتیکوسترون می تواند بیان فاکتور نورون زایی مشتق شده از مغز (BDNF) را به میزان قابل توجهی کاهش دهد (۴۹، ۵۰). مطالعات، تأثیر BDNF را در حافظه شناختی تأیید می کنند (۵۱، ۵۲). اگرچه بیشتر مطالعات به نقش BDNF در عملکردهای شناختی اشاره می کنند اما کاهش این فاکتور نوروتروفینی می تواند تأثیرات نامطلوبی بر عملکردهای حرکتی نیز بگذارد چرا که مشاهده شده است BDNF در پستانداران بزرگسال، برای رشد نرمال سیستم تعادلی بدن<sup>۱۱</sup> (۵۳) و عملکرد مطلوب آن لازم می باشد (۵۴). BDNF سبب مهاجرت سلول های گرانولی<sup>۱۲</sup> از لایه خارجی به لایه داخلی گرانولار در مخچه شده و در انعطاف پذیری نورون های پورکینز<sup>۱۳</sup> نقش اساسی ایفاء می کند. از سوی دیگر BDNF، بالیدگی<sup>۱۴</sup> سیناپس های سلولی گرانول را به واسطه افزایش دادن میزان باند شدن با زیر واحد گیرنده NMDA بهبود می بخشد (۵۵). همچنین مشاهده شده است که BDNF برای حفظ عملکرد مطلوب جسم مخطط<sup>۱۵</sup> ضروری بوده و کاهش آن منجر به نقص کارکردی و آتروفی جسم مخطط (۵۶) و نورون های دوپامینی می شود (۵۷). به علاوه BDNF سبب فعال شدن گیرنده های D3 در نورون های دوپامینی شده و مشاهده شده است که فعالسازی این گیرنده ها با بازجذب دوپامین به داخل سلول، سبب بهبود رفتارهای حرکتی می شوند (۵۸). با توجه به نقش کورتیکوسترون در کاهش BDNF (۵۰، ۴۹)، یافته های حاصل از این مطالعه می تواند نتایج مطالعات حاصل توسط Xie و همکاران در سال ۲۰۱۲ را توجیه کند. آنان گزارش نمودند که القای تشنج در دوران بارداری سبب کاهش مقادیر BDNF در زاده ها می گردد (۶).

در مجموع یافته های این تحقیق نشان داد که تشنج در دوران بارداری به واسطه افزایش سطوح سرمی کورتیکوسترون، می تواند سبب اختلال شناختی و نقص در هماهنگی حرکتی در زاده های نر بزرگسال شود. به

<sup>9</sup> Neurofibrillary tangles

<sup>10</sup> Brain-derived neurotrophic factor

<sup>11</sup> Vestibular system

<sup>12</sup> Migration of granule cells

<sup>13</sup> Purkinje

<sup>14</sup> Maturation

<sup>15</sup> Striatum

PTZ بر اساس ثبت الکتروفیزیولوژی یک بود. پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی، علاوه بر مشاهدات رفتاری، شدت تشنج بر اساس ثبت الکتروفیزیولوژی یک نیز اندازه‌گیری شود.

نظر می‌رسد که کاهش مقادیر کورتیکوسترون در این زاده‌ها، بتواند یک رویکرد مؤثر برای جلوگیری از نقص در عملکردهای شناختی و حرکتی باشد. از محدودیت‌های این تحقیق عدم اندازه‌گیری شدت تشنج پس از تزریق

#### منابع

- Iqbal M, Rahman MS, Zafar S, Chen XL, Liu JX, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of different exercise programs in pilocarpine induced status epilepticus models. *Epilepsy Behav.* 2017; 73: 256-67.
- Wabila MM, Beida O, Kwari S, Nyandaiti NW, Nyandaiti YW. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: one year prospective study. *Seizure.* 2015; 26: 7-11.
- Cossa AC, Lima DC, do Vale TG, de Alencar Rocha AK, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, da Silva Fernandes MJ, et al. Maternal seizures can affect the brain developing of offspring. *Metab Brain Dis.* 2016; 31(4): 891-900.
- Lima DC, Vale TG, Arganãraz GA, Varella PP, Frussa-Filho R, Cavalheiro EA, et al. Behavioral evaluation of adult rats exposed in utero to maternal epileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2010; 18(1-2): 45-9.
- Pourmotabbed A, Nedaei SE, Cheraghi M, Moradian S, Touhidi A, Aefinfar M, et al. Effect of prenatal pentylentetrazol-induced kindling on learning and memory of male offspring. *Neuroscience.* 2011; 172: 205-11.
- Xie T, Wang WP, Jia LJ, Mao ZF, Qu ZZ, Luan SQ, et al. Environmental enrichment restores cognitive deficits induced by prenatal maternal seizure. *Brain Res.* 2012; 27(1470): 80-8.
- Baka M, Uyanikgil Y, Yurtseven M, Turgut M. Influence of penicillin-induced epileptic activity during pregnancy on postnatal hippocampal nestin expression in rats: light and electron microscopic observations. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20: 726-33.
- Kurek A, Kucharczyk M, Detka J, Ślusarczyk J, Trojan E, Głombik K, et al. Pro-apoptotic action of corticosterone in hippocampal organotypic cultures. *Neurotox Res.* 2016; 30(2): 225-38.
- Sturm M, Becker A, Schroeder A, Bilkei-Gorzo A, Zimmer A. Effect of chronic corticosterone application on depression-like behavior in C57BL/6N and C57BL/6J mice. *Genes Brain Behav.* 2015; 14(3): 292-300.
- Coburn-Litvak PS, Pothakos K, Tata DA, McCloskey DP, Anderson BJ. Chronic administration of corticosterone impairs spatial reference memory before spatial working memory in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2003; 80(1): 11-23.
- Wong EY, Herbert J. Roles of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the regulation of progenitor proliferation in the adult hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2005; 22(4): 785-92.
- Kott JM, Mooney-Leber SM, Shoubah FA, Brummelte S. Effectiveness of different corticosterone administration methods to elevate corticosterone serum levels, induce depressive-like behavior, and affect neurogenesis levels in female rats. *Neuroscience.* 2016; 312: 201-14.
- Zhang H, Zhao Y, Wang Z. Chronic corticosterone exposure reduces hippocampal astrocyte structural plasticity and induces hippocampal atrophy in mice. *Neurosci Lett.* 2015; 10(592): 76-81.
- Pandya CD, Crider A, Pillai A. Glucocorticoid regulates parkin expression in mouse frontal cortex: implications in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2014; 12: 100-7.
- Li B, Wang L, Sun Z, Zhou Y, Shao D, Zhao J, et al. The anticonvulsant effects of sr 57227 on pentylentetrazole-induced seizure in mice. *PLoS ONE.* 2014; 9(4): e93158.
- Becker A, Grecksch G, Ruthrich HL, Pohle W, Marx B, Matthies H. Kindling and its consequences on learning in rats. *Behav Neural Biol.* 1992; 57(1): 37-43.
- Rajabzadeh A, Bideskan AE, Fazel A, Sankian M, Rafatpanah H, Haghiri H. The effect of PTZ-induced epileptic seizures on hippocampal expression of PSA-NCAM in offspring born to kindled rats. *J Biomed Sci.* 2012; 19: 56. doi: 10.1186/1423-0127-19-56.
- Salari AA, Fatehi L, Motayaghani N, Homberg Judith R. Fluoxetine normalizes the effects of prenatal maternal stress on depression- and anxiety-like behaviors in mouse dams and male offspring. *Behav Brain Res.* 2016; 311: 354-67.
- Kameda SR, Fukushiro DF, Trombin TF, Procópio-Souza R, Patti CL, Hollais AW, et al. Adolescent mice are more vulnerable than adults to single injection-induced

behavioral sensitization to amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 98(2): 320-4.

20. Ngoupaye GT, Yassi FB, Bahane DAN, Bum EN. Combined corticosterone treatment and chronic restraint stress lead to depression associated with early cognitive deficits in mice. *Metab Brain Dis.* 2018; 33(2): 421-31.

21. Rabbani M, Hajhashemi V, Mesripour A. Increase in brain corticosterone concentration and recognition memory impairment following morphine withdrawal in mice. *Stress.* 2009; 12(5): 451-6.

22. Luong TN, Carlisle HJ, Southwell A, Patterson PH. Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam. *J Vis Exp.* 2011; 49. doi: 10.3791/2376.

23. Heck DH, Zhao Y, Roy S, LeDoux MS, Reiter LT. Analysis of cerebellar function in Ube3a-deficient mice reveals novel genotype-specific behaviors. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(14): 2181-9.

24. Jafari Z, Mehla J, Kolb BE, Mohajerani MH. Prenatal noise stress impairs HPA axis and cognitive performance in mice. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 10560. doi: 10.1038/s41598-017-09799-6.

25. Frantz AL, Regner GG, Pflüger P, Coelho VR, da Silva LL, Viau CM, et al. Manual acupuncture improves parameters associated with oxidative stress and inflammation in PTZ-induced kindling in mice. *Neurosci Lett.* 2017; 661: 33-40.

26. Hoda U, Agarwal NB, Vohora D, Parvez S, Raisuddin S. Resveratrol suppressed seizures by attenuating IL-1 $\beta$ , IL-1-Ra, IL-6, and TNF- $\alpha$  in the hippocampus and cortex of kindled mice. *Nutr Neurosci.* 2017; 20(9): 497-504.

27. Driscoll DJO', Felice VD, Kenny LC, Boylan GB, O'Keeffe GW. Mild prenatal hypoxia-ischemia leads to social deficits and central and peripheral inflammation in exposed offspring. *Brain Behav Immun.* 2018; 69: 418-27.

28. Zager A, Peron JP, Mennecier G, Rodrigues SC, Aloia TP, Palermo-Neto Je. Maternal immune activation in late gestation increases neuroinflammation and aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in the offspring. *Brain Behav Immun.* 2015; 43: 159-71.

29. Kirsten TB, Lippi LL, Bevilacqua E, Bernardi MM. LPS exposure increases maternal corticosterone levels, causes placental injury and increases IL-1B levels in adult rat offspring: relevance to autism. *PLoS One.* 2013; 8(12): e82244.

30. Bellavance MA, Rivest S. The HPA - Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain. *Front Immunol.* 2014; 5: 136. doi: 10.3389/fimmu.2014.00136.

31. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM.* 2000; 93(6): 323-33.

32. Kim D, Bae CH, Jun YL, Jeon H, Koo S, Kim S. Acupuncture alters pro-inflammatory cytokines in the plasma of maternally separated rat pups. *Chin J Integr Med.* 2017; 23(12): 943-47.

33. Robinson SA, Brookshire BR, Lucki I. Corticosterone exposure augments sensitivity to the behavioral and neuroplastic effects of fluoxetine in C57BL/6 mice. *Neurobiol Stress.* 2016; 30(3): 34-42.

34. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol.* 2014; 127(1): 109-35.

35. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature.* 2011; 476(7361): 458-61.

36. Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry.* 2014; 59(12): 1136-43.

37. Vinkers CH, Joëls M, Milaneschi Y, Kahn RS, Penninx BW, Boks MP. Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism. *Depress Anxiety.* 2014; 31(9): 737-45.

38. Rubin RD, Watson PD, Duff MC, Cohen NJ. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 742. doi: 10.3389/fnhum.2014.00742.

39. Murrrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem.* 2011; 96(4): 553-63.

40. Gray JD, Milner TA, McEwen BS. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013; 3(239): 214-27.

41. Dwivedi Y, Roy B, Lugli G, Rizavi H, Zhang H, Smalheiser NR. Chronic corticosterone-mediated dysregulation of microRNA network in prefrontal



cortex of rats: relevance to depression pathophysiology. *Transl Psychiatry*. 2015; 5(11): e682. doi: 10.1038/tp.2015.175.

42. Fiore R, Siegel G, Schratt G. MicroRNA function in neuronal development, plasticity and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1779(8): 471-8.

43. Eacker SM, Keuss MJ, Berezikov E, Dawson VL, Dawson TM. Neuronal activity regulates hippocampal miRNA expression. *PLoS One*. 2011; 6(10): e25068. doi: 10.1371/journal.pone.

44. Dobarro M, Orejana L, Aguirre N, Ramírez MJ. Propranolol reduces cognitive deficits, amyloid  $\beta$  levels, tau phosphorylation and insulin resistance in response to chronic corticosterone administration. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16(6): 1351-60.

45. Pooler AM, Noble W, Hanger DP. A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neuropharmacology*. 2014; 76: 1-8.

46. Liao D, Miller EC, Teravskis PJ. Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits. *Eur J Neurosci*. 2014; 39(7): 1202-13.

47. Horowitz JM, Pastor DM, Kar S, Arinsburg SA, Hallas BH, Torres G. Regulation of hippocampal parkin protein by corticosteroids. *Neuroreport*. 2003; 14: 2327-30.

48. Srivastava A, Tang MX, Mejia-Santana H, Rosado L, Louis ED, Caccappolo E, et al. The relation between depression and parkin genotype: the CORE-PD study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011; 17(10): 740-4.

49. Shen JD, Ma LG, Hu CY, Pei YY, Jin SL, Fang XY et al. Berberine up-regulates the BDNF expression in hippocampus and attenuates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice. *Neurosci Lett*. 2016; 614: 77-82.

50. Li YC, Liu YM, Shen JD, Chen JJ, Pei YY, Fang XY. Resveratrol ameliorates the depressive-like behaviors and metabolic abnormalities induced by chronic corticosterone injection. *Molecules*. 2016;

21(10). pii: E1341.

51. Falcicchia C, Paolone G, Emerich DF, Lovisari F, Bell WJ, Fradet T, et al. Seizure-suppressant and neuroprotective effects of encapsulated bdnf-producing cells in a rat model of temporal lobe epilepsy. *molecular therapy. Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018; 9(9): 211-24.

52. Mello-Carpes PB, da Silva de Vargas L, Gayer MC, Roehrs R, Izquierdo I. Hippocampal noradrenergic activation is necessary for object recognition memory consolidation and can promote BDNF increase and memory persistence. *Neurobiol Learn Mem*. 2016; 127: 84-92.

53. Lucas EK, Jegarl A, Clem RL. Mice lacking TrkB in parvalbumin positive cells exhibit sexually dimorphic behavioral phenotypes. *Behav Brain Res*. 2014; 274: 219-25.

54. Li YX, Hashimoto T, Tokuyama W, Miyashita Y, Okuno H. Spatiotemporal dynamics of brain-derived neurotrophic factor mRNA induction in the vestibulo-olivary network during vestibular compensation. *J Neurosci*. 2001; 21: 2738-48.

55. Chen AI, Zang K, Masliah E, Reichardt LF. Glutamatergic axon-derived BDNF controls GABAergic synaptic differentiation in the cerebellum. *Sci Rep*. 2016; 6: 20201. doi: 10.1038/srep20201.

56. Baydyuk M, Xu B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. *Front Cell Neurosci*. 2014; 8: 254. doi: 10.3389/fncel.2014.00254.

57. Porritt M, Stanic D, Finkelstein D, Batchelor P, Lockhart S, Hughes A, et al. Dopaminergic innervation of the human striatum in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 810-8.

58. Razgado-Hernandez LF, Espadas-Alvarez AJ, Reyna-Velazquez P, Sierra-Sanchez A, Anaya-Martinez V, Jimenez-Estrada I, et al. The transfection of BDNF to dopamine neurons potentiates the effect of dopamine D3 receptor agonist recovering the striatal innervation, dendritic spines and motor behavior in an aged rat model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0117391. doi: 10.1371/journal.pone.