

## Effect of Prenatal Stress on Offspring's Learning, Memory and Coping Strategies

Fatemeh Aghighi, Mahmoud Salami, Sayyed Alireza Talaei\*

Physiology Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

### Article Info:

Received: 31 Jun 2019

Revised: 16 Mar 2019

Accepted: 23 Apr 2019

## ABSTRACT

**Introduction:** The prenatal stress is a key factor which affects the growth and function of the brain. Several studies have shown that prenatal stress induces deficits in learning and memory of the offspring. The prenatal stress alters the activity of neurotransmitters, such as noradrenaline, dopamine and serotonin, via over-activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. In addition, the prenatal stress reduces the values of various hippocampal proteins involved in learning and memory and long-term potentiation, like brain-derived neurotrophic factor, Ca<sup>2+</sup>/calmodulin dependent protein kinase II, postsynaptic density protein 95, and cAMP response element-binding protein. It seems that exercise, environmental enrichment, and antioxidants could improve learning and memory deficits induced by the prenatal stress in offspring. **Conclusion:** Interventions to protect the offspring against stress is crucial to preserve their cognitive abilities.

### Key words:

1. Maternal Exposure
2. Learning
3. Memory
4. Neuronal Plasticity

\*Corresponding Author: Sayyed Alireza Talaei

E-mail: [talaei@kaums.ac.ir](mailto:talaei@kaums.ac.ir)

## تأثیر استرس دوران بارداری بر حافظه و یادگیری فرزندان و راهکارهای مقابله با آن

فاطمه عقیقی، محمود سلامی، سید علیرضا طلائی\*

مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

### اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۳ اردیبهشت ۱۳۹۸

اصلاحیه: ۲۵ اسفند ۱۳۹۷

دربافت: ۱۱ بهمن ۱۳۹۷

### چکیده

**مقدمه:** استرس دوران بارداری عاملی مهم است که بر رشد و عملکرد مغز تأثیر می‌گذارد. مطالعات فراوان نشان داده‌اند که استرس دوران بارداری باعث ایجاد اختلال در حافظه و یادگیری فرزندان می‌گردد. استرس دوران بارداری با فعال کردن بیش از حد محور HPA، فعالیت انتقال‌دهنده‌های عصبی مثل نورآدرنالین، دوپامین و سروتونین را تغییر می‌دهد. علاوه بر این استرس دوران بارداری مقادیر پروتئین‌های مختلف هیپوکامپ در یادگیری و حافظه و تقویت طولانی‌مدت مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز، کلسیم/کالمودولین و استه به پروتئین کیناز ۹۵، cAMP response element-binding protein و postsynaptic density protein 95 را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد که ورزش کردن، غنی‌سازی محیط و آنتی‌اسیدان‌ها می‌توانند نقص یادگیری و حافظه ناشی از استرس دوران بارداری در فرزندان را بهبود بخشنند. **نتیجه‌گیری:** مداخلات برای محافظت از فرزندان در برابر استرس برای حفظ توانایی‌های شناختی آن‌ها بسیار مهم است.

### کلید واژه‌ها:

۱. مواجهه مادر
۲. یادگیری
۳. حافظه
۴. پلاستیسیتی نورونی

\* نویسنده مسئول: سید علیرضا طلائی

آدرس الکترونیکی: talaei@kaums.ac.ir

## مقدمه

کورتیزول در خون مادر ۱۳ برابر جنین است (۱۴) که حدود ۸۰ درصد آن در جفت به وسیله ۱۱ $\beta$ -هیدروکسی دهیدروژنаз (HSD-11 $\beta$ )<sup>۴</sup> متابولیزه شده و به کورتیزون غیر فعال تبدیل می‌گردد (۱۵)؛ لذا این مقادیر بالای کورتیزول در خون مادر بر بدن جنین تأثیر سوئی نمی‌گذارد. استرس فعالیت HSD-11 $\beta$  و اتصال کورتیزول به گلوبولین را کاهش می‌دهد (۱۶) و در نتیجه جنین در معرض استروئید اضافی قرار می‌گیرد (۱۷). اگرچه گلوکورتیکوئیدها از لحاظ فیزیولوژیکی در بسیاری از جنبه‌های رشد و تکامل مغزی نقش داشته (۱۸) و این عمل را از طریق بلوغ پایانه‌های عصبی، شکل‌گیری آکسون‌ها و دندربیتها و بقای سلولی اعمال می‌کنند (۱۹)، اما ترشح بیش از حد این هورمون‌ها سبب دژنره شدن نورون‌ها و ایجاد نقصان شناختی می‌شود (۲۰). یکی از اعمال عالی مغز پستانداران که بهسرعت و بهشدت تحت تأثیر مواجهه با استرس دوران بارداری قرار می‌گیرد، یادگیری و حافظه است. این مقاله مروج است بر نتایج پژوهش‌هایی که تأثیر استرس دوران بارداری بر یادگیری و حافظه را از سطوح مولکولی تا رفتاری مورد بررسی قرار داده‌اند.

## استرس

استرس یک حالت شخصی از حس کردن تغییرات ناخوشایند بالقوه در محیط اطراف فرد است که منجر به رهایش مولکول‌های نورون‌های خاصی را فعال کرده و مسیر پایین دست منحصر به فرد خود را به راه می‌اندازد (۲۰). تمام این اتفاقات در کنار یکدیگر به استرس پاسخ داده و توانایی سازگاری با تغییرات محیطی را در حیوان ایجاد می‌کند (۲۱). واسطه‌های استرس که تاکنون گزارش شده‌اند، شامل انتقال دهنده‌های عصبی<sup>۵</sup> (نورادرنالین و سروتونین)، پپتیدها (هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، دیگر اعضای خانواده CRH و واپورپرین) و هورمون‌های استروئیدی (کورتیزول در انسان‌ها و کورتیکوسترون در جوندگان) می‌باشند (۲۰). متناسب با نوع استرس، منطقه خاصی در مغز پاسخگو می‌باشد، برای مثال استرس‌های فیزیکی مثل خونریزی و ترومای نواحی هیپوталاموس و ساقه مغز (۲۲، ۲۳) و استرس‌های روانی مثل خجالت کشیدن و امتحان داشتن مناطق درگیر در احساسات (آمیگدال و قشر پیش پیشانی<sup>۶</sup>، یادگیری و حافظه (هیپوکامپ) و تصمیم‌گیری (قشر پیش پیشانی) را به کار می‌گیرند (۲۱، ۲۴). البته این سیستم‌ها کاملاً جدا از هم نیستند؛ چرا که استرس‌های فیزیکی دارای جنبه‌های روانشناسی بوده و بالعکس آن در مورد استرس‌های روانی نیز صدق می‌کند (۲۰). مدت زمان استرس نیز ماهیت پاسخ‌های نورونی را تحت تأثیر قرار می‌دهد،

استرس پاسخ فیزیولوژیک فرد به یک عامل استرس‌زا مثل تغییر در شرایط محیط اطراف است؛ این پاسخ با همکاری چندین سیستم در بدن پستانداران تولید می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها سیستم اتونوم و محور هیپوталاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)<sup>۱</sup> می‌باشد؛ اگرچه برخی استرس‌ها لازمه حفظ حیات هستند، اما بسیاری از آن‌ها، بالاخص زمانی که مزمن شوند، می‌توانند بر ساختار و عملکرد کلیه دستگاه‌های بدن اثر سوء بگذارند (۱). دوران جنینی و شیرخوارگی یک دوره حساس و مهم طی رشد فرد می‌باشند (۲). در این دوران حساس دستگاه عصبی پستانداران بهشت تحت تأثیر عوامل درونی و بیرونی است (۳)؛ استرس یکی از مهم‌ترین این عوامل است و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استرس دوران بارداری (PS)<sup>۲</sup> عاملی مهم و تأثیرگذار بر رشد و عملکرد دستگاه عصبی فرزندان می‌باشد (۴). استرس وارد شده به مادر در دوران بارداری منجر به انقباض شریان‌های جفت شده و جریان خون، اکسیژن‌رسانی و ذخیره غذایی جنین را کاهش داده و در نهایت بر رشد مغز جنین اثر می‌گذارد (۵). همچنین، بیان شده است که استرس دوران بارداری با عملکرد غیر طبیعی حرکتی و شناختی در فرزندان همراه است (۶، ۷). در یک تقسیم‌بندی کلی استرس اعمال شده به مدل‌های آزمایشگاهی در دو دسته سیستمیک (فیزیکی) و نوروزنیک (روانی احساسی) قرار می‌گیرند؛ استرس سیستمیک در اشکال محدودیت فیزیکی، قرار گرفتن در معرض محیط سرد، محرومیت غذایی و شناختی اجرای و استرس نوروزنیک در شکل‌های پیشگیری از خواب و قرار گرفتن در معرض صدای بلند و دیدن آزار فیزیکی سایر حیوانات به مدل اعمال می‌شود (۸). نوع، شدت و مدت زمان استرس وارد شده است که تعیین‌کننده نوع و میزان اختلالات ساختاری و عملکردی در دستگاه عصبی فرزندان است (۲، ۹). از طرف دیگر ویژگی‌های ژنتیکی از جمله نژاد، جنس و رده هم عواملی هستند که آسیب‌پذیری یا انعطاف‌پذیری فرد در مقابل PS را تعیین می‌کنند (۱۰).

به منظور ایجاد ایجاد سازش با استرس وارد شده در بدن مادر پاسخ‌های فیزیولوژیکی فعال شده که یکی از نتایج آن تغییر در ترشح هورمون‌های استرس (کاتکول آمین‌ها، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)<sup>۳</sup> و استروئیدهای فوق کلیه) است (۱۱). این هورمون‌ها از طریق گرددش خون مادر به دستگاه عصبی جنین می‌رسند (۲). مهم‌ترین هورمون استرس در انسان کورتیزول و در حیوانات آزمایشگاهی کورتیکوسترون است؛ PS با فعل کردن محور HPA سطح خونی این دو هورمون را افزایش می‌دهد (۱۲، ۱۳). در حالت طبیعی سطح سرمی

<sup>1</sup> Hypothalamus pituitary adrenal

<sup>2</sup> Prenatal stress

<sup>3</sup> Corticotropin-releasing hormone

<sup>4</sup> 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase

<sup>5</sup> Neurotransmitters

<sup>6</sup> Prefrontal cortex

قشر پیش پیشانی آزاد می‌گردد، به ارزیابی صحیح خطر و انتخاب راهبرد مناسب جهت مقابله با آن کمک کرده و سروتونین نیز اضطراب بعد از استرس را کاهش می‌دهد (۳۴). بنابراین می‌توان این گونه نتیجه گرفت که مونوآمین‌ها می‌توانند راهبردهای رفتاری که حیوان در مرحله ابتدایی مقابله با استرس نیاز دارد را بهبود بخشنده.

### نوروپیتیدها

چندین نوروپیتید در واکنش به استرس از نورون‌های خاص آزاد شده و با فعال کردن گیرنده‌های متعددی که دارند در فرایند پاسخ به استرس شرکت می‌کنند (۳۵). CRH به عنوان یک نوروپیتید در پاسخ به استرس از پایانه‌های آکسونی هیپوتالاموس ترشح شده و به گیرنده‌های خود در هیپوفیز متصل می‌گردد (۳۶). نشان داده شده است که مجموعه نورون‌های خاصی در آمیگدال (۳۶)، هیپوکامپ (۳۷) و هسته لوکوس سرلئوس (۳۸) نیز CRH ترشح می‌کنند. فعال شدن گیرنده‌های CRH به صورت وابسته به دوز بر الگوی فعالیت نورونی اثر گذاشته (۳۹) و رها شدن CRH در ناحیه مرکزی آمیگدال طی استرس حاد منجر به تسهیل تثییت حافظه می‌گردد (۴۰). همچنین، آزاد شدن CRH توسط اینترنورون‌های هیپوکامپ طی استرس متوسط باعث بهبود حافظه می‌شود (۴۱). در مقابل، آزاد شدن مقدار زیادتر CRH در هیپوکامپ در پاسخ به استرس شدید (۴۲) منجر به افزایش تحریک‌پذیری و تشتیج (۴۲) و از بین رفتان سریع خارهای دندانپستانکی سلول‌های هرمی ناحیه CA3<sup>۷</sup> هیپوکامپ می‌گردد (۴۲).

### استرتوئیدها

در حالت عادی کورتیکواسترتوئیدها به صورت ریتمیک ترشح شده و مواجهه با استرس منجر به افزایش انفجاری ترشح آن‌ها می‌شود (۴۳). در مغز پستانداران هورمون‌های استرتوئیدی از طریق گیرنده‌های مینزالکورتیکوئیدی (MR)<sup>۸</sup> و گلوکوکورتیکوئیدی (GR)<sup>۹</sup> عمل می‌کنند (۴۴). گیرنده‌های مینزالکورتیکوئیدی میل ترکیبی بالایی به کورتیکوستروئید دارند، بنابراین حداقل میزان کورتیکوستروئید موجب فعل شدن این گیرنده‌ها می‌شود در مقابل، میل ترکیبی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی ده‌ها برابر کمتر می‌باشد و در حالت پایه و شرایطی مثل استرس که ترشح کورتیکوستروئید بسیار افزایش می‌یابد، این گیرنده‌ها فعل می‌گردند (۴۴). گیرنده‌های مینزالکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی در سراسر ساختارهای مغزی مثل هیپوکامپ، آمیگدال، هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس و لوکوس سرلئوس که در شناخت، احساسات و فرایندهای اندوکرینی استرس نقش دارند، به فراوانی یافت می‌شوند (۴۴، ۴۵). فعل

به طوری که استرس حاد موجب انتقال عصبی سریع، فعال ساختن نورون‌ها و رهایش هورمون‌ها می‌گردد که البته سریعاً به حالت پایه باز می‌گردد؛ هر چند که همین فعل شدن موقت نورون‌های ساختارهایی مثل هیپوکامپ و هیپوتالاموس، منجر به تغییر بیان ژن شده و متعاقب آن تغییر در پاسخ‌های نورونی به وجود خواهد آمد (۲۰). در مقابل استرس مزمن (استرس بیشتر از یک هفته) باعث تغییرات مداوم در بیان ژن‌هایی خاص، تغییرات ساختاری در نورون‌ها و تغییر الگوهای تخلیه نورونی در سراسر مغز می‌گردد (۲۵). همچنین، برخی ویژگی‌های مغز پاسخ‌دهنده به استرس نیز یکی از عوامل تعیین‌کننده قدرت پاسخی است که به استرس داده می‌شود. برای مثال، ممکن است یک عامل محیطی برای یک حیوان با سنی خاص استرسور محسوب شده و در سنی دیگر عامل استرس‌زا نباشد؛ همچنین سن بر واسطه‌های آزاد شده و پیامدهای ناشی از استرس اثر می‌گذارد (۲۳، ۲۶). به طوری که نشان داده شده است آبشارهای مولکولی که توسط استرس در هیپوتالاموس (۲۷) و هیپوکامپ (۲۸) جوندگان در بزرگسالی فعل می‌گردد، متفاوت با دوران کودکی و پیری است (۲۶، ۲۹). می‌توان اینچنین گفت که مجموعه‌ای از عوامل مثل نوع استرس و سن، جنس و ویژگی‌های ژنتیکی فرد دریافت‌کننده استرس و یک سری عوامل دیگر مثل میزان شلغ یا خلوت بودن محیط زندگی فرد و ساعتی از شبانه روز که استرس اعمال می‌شود، تعیین‌کننده نوع و میزان پاسخ به استرس هستند.

### مولکول‌های واسطه استرس

#### مونوآمین‌ها

مدت کوتاهی بعد از مواجهه با استرس، ترشح مونوآمین‌هایی مثل نورآدرنالین، دوپامین و سروتونین در نورون‌های خاص افزایش می‌یابد (۳۰). این واسطه‌ها یا به صورت مستقیم از طریق جریان خون موجود در مغز به مناطق پاسخ‌دهنده به استرس می‌روند یا به صورت غیر مستقیم از طریق فعل کردن سیستم عصبی سمپاتیک عمل می‌کنند (۲۲، ۲۴). قدرت پاسخ سیستم مونوآمینرژیک<sup>۱۰</sup> وابسته به فاکتورهای مختلفی مثل جنس (۳۱) و ساعتی از شبانه روز که مواجهه صورت گرفته (۳۲) می‌باشد. هرکدام از مونوآمین‌ها در جنبه رفتاری خاصی از پاسخ سریع به استرس نقش دارند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که افزایش نورآدرنالین باعث می‌شود بجای تمرکز کردن مغز بر پردازش یک نوع خاص از اطلاعات حسی محیطی، مغز کلیه پیام‌های رسیده از محیط اطراف را به سرعت بررسی اجمالی نموده تا فرد آماده چالش شود (۳۳). همچنین دوپامین که در پاسخ به استرس متوسط از

<sup>7</sup> Monoaminergic system

<sup>8</sup> Cornu ammonis area 3

# شناخت

گفته می‌شود. حافظه که تغییرات رفتاری ایجاد شده بعد از یادگیری می‌باشد، شامل فرایندهای کسب، تثبیت، ذخیره‌سازی و فراخوانی است. حافظه به دو نوع خودآگاه (فراخوانی آگاهانه اطلاعات در مورد افراد، مکان‌ها و اشیاء) و ناخودآگاه (فراخوانی مهارت‌های کسب شده) طبقه‌بندی می‌شود. حافظه خودآگاه به ارتباطات لوب پیشانی<sup>۱۲</sup> و ساختارهای دیانسفال مانند هیپوکامپ، سابیکولوم و قشر انتورینال و حافظه ناخودآگاه به مخچه و عقده‌های قاعده‌ای وابسته است (۵۶). شکل‌پذیری سیناپسی یکی از مهم‌ترین پایه‌های نوروشیمیایی دخیل در حافظه و یادگیری می‌باشد. تقویت طولانی مدت (LTP)<sup>۱۳</sup> و تضعیف طولانی مدت (LTD)<sup>۱۴</sup> دو شکل پایدار از شکل‌پذیری سیناپسی هستند (۵۷) که به طور گستردگی در هیپوکامپ که ناحیه اصلی درگیر در حافظه و یادگیری است، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. LTP افزایش درازمدت در تقویت انتقال سیناپسی است که متعاقب فعالیت سیناپسی با فرکانس بالا ایجاد می‌شود و به عنوان یکی از روندهای سلولی مداخله‌کننده در ذخیره حافظه تلقی شده است. انتقال دهنده عصبی اصلی در مدارهای نورونی ناحیه هیپوکامپ گلوتامات است. قدرت پاسخ سیناپس‌های گلوتاماتریزیک هیپوکامپ به ورودی‌های مختلف، اساساً سلولی حافظه و یادگیری را تشکیل می‌دهد (۵۸). رسیدن سیگنال شیمیایی از پایانه پیش‌سیناپسی دسته‌ای از گیرنده‌های این انتقال دهنده عصبی به نام AMPA<sup>۱۵</sup> موجود در سطح پایانه پس‌سیناپسی را فعال می‌کند. فعال شدن گیرنده‌های AMPA در اثر اتصال گلوتامات، باعث ورود یون کلسیم به داخل پایانه پس‌سیناپسی می‌شود (۵۹). شکل‌پذیری سیناپسی وابسته به دسته‌ای دیگر از گیرنده‌های گلوتامات به نام NMDA<sup>۱۶</sup> می‌باشد (۶۰). لازمه فعال شدن این گیرنده اتصال گلوتامات به آن، افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می‌باشد که گیرنده AMPA فعال شده این سه شرط را فراهم می‌کند. فعال شدن گیرنده NMDA منجر به ورود یون‌های سدیم و کلسیم بیشتر به پایانه پس‌سیناپسی شده که کلسیم به نوبه خود باعث به راه انداختن چرخه آنزیمهای و پیامبرهای ثانویه داخل سلولی مثل پروتئین کیناز نوع (C)<sup>۱۷</sup>PKC، کالmodولین (CaMKII)<sup>۱۸</sup>، پروتئین کیناز نوع (A)<sup>۱۹</sup>PKA و پروتئین کیناز فعال‌شونده با میتوژن‌ها (MAPK)<sup>۲۰</sup> برای القای LTP می‌شود (۶۱). از آنجایی که یک سیگنال الکتریکی به تهیایی قادر به ایجاد EPSP<sup>۲۱</sup> مورد نظر برای شکل‌گیری LTP نیست، لذا از تحریکات الکتریکی پرفرکانس برای القای آن

شدن گیرنده‌های MR در هیپوکامپ برای حفظ اطلاعات ضروری می‌باشد (۲۵). در حالی که فعال شدن GR بعد از استرس تحریک‌پذیری عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی را سرکوب کرده (۴۶) و به صورت فیدبک منفی باعث ایجاد رفتارهای منفی، در پاسخ به استرس می‌شود (۲۰). استرس از طریق فعال کردن محور HPA منجر به ترشح بیش از حد گلوکوکورتیکوئید از غده آдрنال می‌شود و گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی که توسط مغز بیان می‌شوند، به عنوان فاکتور رونویسی و در نتیجه عامل تنظیم‌کننده بیان ژن عمل می‌کنند (۴۴).

## استرس دوران بارداری

مواجهه با استرس در ابتدای زندگی اثر برنامه‌ریزی کننده<sup>۱۱</sup> بر فعالیت محور HPA و مغز دارد (۴۷). استرس دوران بارداری منجر به افزایش درازمدت فعالیت محور HPA در فرزندان موش‌های سوری می‌شود (۲). همچنین، استرس دوران بارداری گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی را در هیپوکامپ فرزندان موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد که احتمالاً به دلیل اثرات اپی‌ژنتیک آن بر رونویسی ژن‌ها می‌باشد (۴۸). بیان شده است که تجویز دگزاماتازون به میمون‌ها در دوران بارداری به صورت وابسته به دوز منجر به دزنه شده نورون‌های هیپوکامپ و کاهش حجم هیپوکامپ فرزندان ۲۰ ماهه آن‌ها شده است (۴۹). همچنین، گزارش شده است که تجویز گلوکوکورتیکوئید در دوران بارداری منجر به افزایش سطح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در هسته مرکزی آمیگدال که نقشی حیاتی در تنظیم ترس و اضطراب دارد، می‌گردد (۵۰). استرس دوران بارداری به سه صورت اختلال در یادگیری (۵۱)، افزایش رفتارهای اضطرابی و به سوءصرف مواد (۵۲) و افزایش حساسیت افسردگی (۵۳) رفتار بالغین را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به نظر می‌رسد که استرس دوران بارداری از طریق اثر بر عملکرد هیپوکامپ باعث اختلال یادگیری شده (۵۴) و از طریق افزایش CRH در آمیگدال رفتارهای اضطرابی را در موش‌های صحرایی تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵۰). همچنین، قرار گرفتن در معرض گلوکوکورتیکوئید در دوران بارداری، سیستم دوپامینرژیک که در پاداش و اعتیاد نقش دارد را تحت تأثیر قرار می‌دهد که به نظر می‌رسد افزایش حساسیت به سوءصرف مواد به دلیل تقابل بین استرس دوران بارداری، گلوکوکورتیکوئیدها و نورون‌های دوپامینرژیک است (۵۵).

## حافظه و یادگیری

یادگیری مکانیسمی است که از طریق آن اطلاعات جدید از جهان کسب شده و به حفظ این اطلاعات حافظه

<sup>11</sup> Programming

<sup>12</sup> Frontal lobe

<sup>13</sup> Long-term potentiation

<sup>14</sup> Long-term depression

<sup>15</sup>  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

<sup>16</sup> N-Methyl-D-aspartate

<sup>17</sup> Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II

<sup>18</sup> Protein kinase C

<sup>19</sup> Protein kinase A

<sup>20</sup> Mitogen-activated protein kinase

<sup>21</sup> Excitatory postsynaptic potential

پیامرسانی<sup>۲۵</sup> هیپوکامپ باعث نقص در حافظه و یادگیری فضایی فرزندان موش‌های صحرایی می‌گردد (۷۱).

همان‌گونه که ذکر شد مهم‌ترین هورمون استرس، کورتیکوسترون است؛ PS با فعال کردن محور HPA سطح خونی کورتیزول یا کورتیکوسترون مادر را افزایش می‌دهد (۱۲، ۱۳). کورتیکوسترون مادر از جفت عبور کرده و مغز جنین را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷۲). هیپوکامپ گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی فراوانی دارد (۷۳) که در تنظیم اثرات استرس بر حافظه و یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی نقش مهمی بازی می‌کنند (۴۶). استرس مزمن باعث کاهش گیرنده‌های کورتیکوسترونی هیپوکامپ شده و فیدبک منفی هیپوکامپ روی محور HPA را مهار می‌کند (۷۴). جالب اینجاست که گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند نقص حافظه و یادگیری ایجاد شده به وسیله بتا آمیلوئید (A $\beta$ )<sup>۲۶</sup> و آسیب وارد شده به منطقه CA1<sup>۲۷</sup> هیپوکامپ را در موش‌های صحرایی تشدید کنند (۷۵).

برخلاف تمام موارد گفته شده برخی مطالعات نشان می‌دهند که استرس دوران بارداری حافظه و یادگیری را ارتقا می‌دهد (۷۶، ۷۷). تفاوت موجود بین گزارشات صورت گرفته در مورد اثر استرس دوران بارداری بر حافظه و یادگیری را می‌توان به تفاوت شدت استرس اعمال شده مربوط دانست؛ چرا که نشان داده شده است مواجهه روزانه با ۲۴۰ دقیقه استرس محدود کننده<sup>۲۹</sup> دارای اثر نوروتوکسیک در مغز جنین بوده، در حالی که روزانه ۳۰ دقیقه استرس محدود کننده موجب تکامل این نورون‌ها می‌شود (۷۶). در واقع این گزارشات تأییدی بر این اصل می‌باشد که رابطه بین استرس و یادگیری به شکل U معکوس است؛ بدین معنی که استرس متوسط باعث تسهیل یادگیری شده و استرس شدید منجر به تخریب آن می‌شود (۷۸).

#### استرس دوران بارداری بر شکل‌پذیری سیناپسی

همانطور که قبلاً ذکر شد، امروزه شکل‌پذیری سیناپسی به عنوان مکانیسم تشکیل حافظه و یادگیری در مغز پستانداران شناخته می‌شود. مطالعات مختلفی در زمینه تأثیر مواجهه با استرس در دوران بارداری بر شکل پذیری سیناپسی فرزندان حیوانات آزمایشگاهی انجام شده که خلاصه نتایج برخی از آن‌ها در جدول ۲ آمده است. با مشاهده این جدول می‌توان فهمید که نتیجه حاصل از اکثر قریب به اتفاق مطالعات حاکی از اثر مخبر PS هم به شکل روانی و هم به شکل فیزیکی بر شکل‌پذیری سیناپسی در نواحی مختلف Barzegar مغز حیوانات آزمایشگاهی است. برای مثال،

استفاده می‌گردد (۶۱).

#### اثرات استرس دوران بارداری بر حافظه و یادگیری

مطالعات مختلف انجام شده روی انسان و مدل‌های حیوانی تأثیرات استرس دوران بارداری بر حافظه و یادگیری از سطح مولکولی تا سطح رفتاری را نشان داده‌اند. این تأثیرات بسته به نوع، شدت و مدت زمان استرس، سن حاملگی و جنسیت فرزندان متفاوت است (۲، ۹).

مطالعات صورت گرفته به منظور بررسی تأثیر استرس در دوران بارداری بر یادگیری و حافظه انسان بسیار نادر است؛ تنها چندین مطالعه کوهروت نشان داده‌اند که استرس دوران بارداری باعث ایجاد اختلالات یادگیری و زبانی در فرزندان می‌شود (۶۲، ۶۳). برای مثال، نشان داده شده است تعداد زیادی از فرزندانی که مادران آن‌ها در دوران بارداری در معرض استرس قرار گرفته بوده‌اند، در سن ۲ سالگی فاقد توانایی‌های شناختی و زبانی بوده‌اند و جالب اینکه شدت و نوع این اختلالات با شدت استرسی که مادران با آن مواجه شده‌اند، رابطه مستقیم داشته است (۶۴). به علاوه، مشاهده شده است که حجم ماده حاکستری در قشرهای پیش‌پیشانی، پره‌موتور، تمپورال میانی و جانبی، شکنج پس‌مرکزی و مخچه کودکان ۶ تا ۹ ساله‌ای که مادران آن‌ها در طی هفت‌هفته بارداری در معرض استرس بوده‌اند در مقایسه با کودکان نرمال کمتر است (۶۵) و این یافته می‌تواند دلیل محکمی بر کاهش توانایی‌های زبانی و شناختی این کودکان باشد.

بالعکس، مطالعات صورت گرفته به منظور بررسی تأثیر مواجهه با انواع مختلف استرس اعم از فیزیکی و روانی در دوران بارداری بر سیستم عصبی فرزندان مدل‌های آزمایشگاهی قابل توجه است. خلاصه نتایج برخی از مهم‌ترین این مطالعات در جدول ۱ آمده است. نشان داده شده است که PS تکامل سیستم عصبی، ساختار و عملکرد هیپوکامپ (۶۶) فرزندان موش‌های صحرایی را تغییر داده و این اتفاقات می‌تواند توجیه‌کننده نقصان شناختی ایجاد شده در فرزندان باشد (۶۷). نورون‌زایی<sup>۲۲</sup> در هیپوکامپ برای حافظه و یادگیری وابسته به آن ضروری می‌باشد (۶۸) و نشان داده شده است که مهار نورون‌زایی در هیپوکامپ منجر به اختلال در حافظه فضایی می‌گردد (۶۹). PS موجب نقص در حافظه و یادگیری وابسته به هیپوکامپ و مهار نورون‌زایی در ناحیه DG<sup>۲۳</sup> هیپوکامپ فرزندان می‌شود (۷۰، ۵۴). PS باعث کاهش بیان CaMKII mRNA و CREB mRNA<sup>۲۴</sup> در هیپوکامپ فرزندان می‌گردد که تا حدودی توجیه‌کننده اثر آن بر حافظه و یادگیری می‌باشد (۵۱). همچنین، بیان شده است که قراردادن موش باردار در مقید کننده از طریق ایجاد اختلال در مسیر

<sup>22</sup> Neurogenesis

<sup>23</sup> Cornu ammonis dentate gyrus

<sup>24</sup> cAMP response element-binding protein mRNA

<sup>25</sup> Signaling

<sup>26</sup> Protein kinase C beta1

<sup>27</sup> Amyloid beta

<sup>28</sup> Cornu Ammonis area 1

<sup>29</sup> Restraint stress

# شناخت

**جدول ۱- بررسی برخی از مطالعات صورت گرفته در زمینه تأثیر مواجهه با انواع استرس در دوران بارداری بر حافظه و یادگیری فرزندان حیوانات آزمایشگاهی.**

عنوان	مبلغ	گونه	نوع استرس	واجهه با استرس	دوران بارداری	سن	فرزنده	اثر بر حافظه و یادگیری
(۵۴)	موس صحراوی نژاد اپرایک داری	قوار گرفتن در محدودکننده ۳ بار در روز و هر بار ۴۵ دقیقه	۱۵-۲۱ روزگی	۴ ماهگی	تجربه یادگیری فضایی			
(۷۹)	موس صحراوی نژاد پیستار	قوار گرفتن در محدودکننده ۳ بار در روز و هر بار ۴۵ دقیقه	۱-۱۰ روزگی ۱۱-۲۱ روزگی	۲۹ روزگی	استرس در نیمه اول بارداری کوئی بر حافظه و یادگیری اجتماعی نداشت اما در نیمه دوم باعث تخریب یادگیری و حافظه اجتماعی گردید.			
(۸۰)	موس صحراوی نژاد اپرایک داری	روزانه ۱ ساعت استرس صوتی	۱۵-۲۱ روزگی	۷۵ روزگی	تجربه یادگیری فضایی			
(۸۱)	موس صحراوی نژاد پیستار	روزانه یکی از استرس‌های شبانی اجباری به مدت ۱۰ دقیقه، محدودکننده به مدت ۳ ساعت، محرومیت از آب به مدت ۲۴ ساعت، قوارگری در فضای ۴ درجه به مدت ۱/۵ ساعت، لزوای اجتماعی به مدت ۲۴ ساعت، محرومیت از غذا به مدت ۲۴ ساعت	۱-۱۰ روزگی ۱۱-۲۱ روزگی	۶ ماهگی	استرس در نیمه اول بارداری یادگیری و حافظه فضایی را تخریب نمود			
(۷)	موس سوری نژاد C57BL/6	۲۴ ساعت استرس صوتی	۱۴-۱۶ روزگی	۸ هفتگی	تجربه یادگیری و حافظه فضایی			
(۷)	موس سوری نژاد APPwea/PS1dE9	روزانه یکی از استرس‌های فشردن ۵ به مدت ۵ دقیقه، محدودکننده به مدت ۲ ساعت، شنا در آب ۴ تا ۸ دقیقه، درجه به مدت ۵ دقیقه، شنا در آب ۲۸ تا ۳۵ درجه به مدت ۱۵ دقیقه، معکوس کردن سیکل شبانه روز، محرومیت از آب به مدت ۲۴ ساعت، محرومیت از غذا به مدت ۲۴ ساعت	۷-۲۰ روزگی	۶ ماهگی	اختلال در یادگیری و حافظه فضایی			
(۷۰)	موس سوری نژاد CF-1	قوار گرفتن در محدودکننده ۳ بار در روز و هر بار ۴۵ دقیقه	۱۴-۲۱ روزگی	۵۲ روزگی	تجربه یادگیری و حافظه فضایی			
(۷۶)	موس صحراوی نژاد اپرایک داری	قوار گرفتن در محدودکننده به مدت ۳۰ دقیقه ۳ بار در روز	۱۵-۱۷ روزگی	۴-۳ ماهگی	بهبود یادگیری فضایی			
(۷۷)	موس صحراوی نژاد پیستار	بی حرکتی به مدت ۱۲۰ دقیقه	۱۶ روزگی	۳۸-۴۲ روزگی	بهبود یادگیری فضایی نمایش			

گزارش کرده‌اند که سابقه مواجهه مادر با استرس در دوران بارداری اثر سوء استرس حاد روی شکل پذیری سیناپسی نورون‌های هیپوکامپ را تقویت کرده و نیز حافظه و یادگیری فضایی فرزندان جوان را در ماز آبی موریس تخریب می‌کند (۶۶). در بعد مولکولی نیز نشان داده شده است که استرس دوران بارداری باعث کاهش زیرواحدهای NR1 و NR2B و Gیرنده‌های NMDA (۸۱)، کاهش فعالیت پروتئین کیناز ابسته به کلسمی/کالمودولین (۸۲) و کاهش بیوسنتر BDNF در هیپوکامپ شده و بدین ترتیب القای LTP و تشکیل حافظه فضایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۸۳). در تأیید مشاهدات قبلی نتایج برخی دیگر از مطالعات حاکی از این است که مواجهه مستقیم با کورتیکوسترون مانع از القای LTP در برش‌های مغزی موش صحرائی می‌شود (۸۴).

و همکاران گزارش کرده‌اند که قرار گرفتن در معرض استرس صوتی به مدت ۲ یا ۴ ساعت در هفته سوم بارداری اثر منفی بر پاسخ سیناپسی پایه ثبت شده از نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ داشته و منجر به کاهش القای LTP در فرزندان موش‌های صحرائی می‌گردد (۷۹) و یا Yang و همکاران نشان داده‌اند که اعمال شوک به پا طی روزهای ۱۳ تا ۱۹ بارداری باعث مانع از القای LTP و بالعکس تسهیل القای LTD در ناحیه CA1 هیپوکامپ فرزندان ۵ هفته موش‌های صحرائی می‌شود (۶۶). با این وجود، در مطالعه‌ای مشابه نشان داده شد که اختلال ایجاد شده در شکل پذیری سیناپسی ناحیه هیپوکامپ فرزندان جوان موش‌های صحرائی موقتی بوده و تا زمان بزرگسالی ادامه نمی‌یابد (۸۰). جالب آنکه، Yang و همکاران همچنین

جدول ۲- خلاصه نتایج برخی از مطالعات صورت گرفته در زمینه تأثیر مواجهه با انواع استرس در دوران بارداری بر شکل بدیری سیناپسی فرزندان حیوانات آزمایشگاهی

عنوان	مشیط	نوع استرس	دروان بلادلوی مواجهه با استرس	سن فرزندان	اثر بر شکل بدیری سیناپسی
(۶۶)	موس صحرایی نژاد ویستار	کف پا به فاصله زمانی ۲ تا ۳ دقیقه	۱۰ شوک لکتریکی به دوزگی ۱۲-۱۹	۵ هفتگی	CA1 تخریب LTP و تسهیل LTD در تاجیه هیپوکامپ و همچنین تقویت اثر استرس خاد LTD و LTP بر
(۸۲)	موس صحرایی نژاد ویستار	۲ یا ۴ ساعت استرس در صوفی	۱۰ روزگی ۱۵-۲۱	۶-۷ هفتگی	اگر منفی بر پاسخ سیناپسی پایه نیست شده از تیروین های تاجیه CA1 هیپوکامپ و کاهش LTP
(۸۳)	موس صحرایی نژاد لسبراگ داولی	قرار گرفتن در محدود کننده ۳ بار در روز و هر بار ۴۵ دقیقه	۱۰ روزگی ۱۵-۲۱	۳-۸ هفتگی	CA1 تخریب LTP و تسهیل LTD در تاجیه هیپوکامپ در سن ۳ تا ۵ هفتگی
(۸۴)	موس صحرایی نژاد ویستار	۱۵ دقیقه محدود کننده و تزریق سالین	۱۰ روزگی ۱۷-۲۱	۴-۵ هفتگی	تخریب LTP در تاجیه CA1 هیپوکامپ
(۸۵)	موس صحرایی نژاد ویستار	۱۵ دقیقه محدود کننده و روز و هر بار ۴۵ دقیقه	۱۰ روزگی ۱۵-۲۱	۳۵ روزگی	تخریب LTP در تاجیه CA1 هیپوکامپ
(۹۰)	موس صحرایی نژاد لسبراگ داولی	قرار گرفتن در محدود کننده و همچنین با تور ۱۰ وات، ۲ بار در روز و هر بار ۴۵ دقیقه	۱۰ روزگی ۱۴-۲۱	۲ ماهگی	تخریب LTP در فشر پیشانی
(۹۱)	موس صحرایی نژاد لسبراگ داولی	قرار گرفتن در محدود کننده به مدت ۲۴۰ پا ۳۰ دقیقه	۱۰ روزگی ۱۵-۱۷	۱۰ هفته	استرس کوتاه مدت منجر به تسهیل LTD در تاجیه DG هیپوکامپ شده ولی استرس طولانی مدت منجر به تخریب LTD شده است.
(۹۲)	موس صحرایی نژاد لسبراگ داولی	قرار گرفتن در محدود کننده ۳ بار در روز و هر بار ۴۵ دقیقه	۱۰ روزگی ۱۲-۱۹	۳۵ روزگی	کاهش تراکم خوارهای دندانشی سلول های هرمی و گرانولی تاجیه CA1 و DG هیپوکامپ
(۸۴)	موس سوری نژاد ICR	قرار گرفتن در محدود کننده به مدت ۶ ساعت متوالی	۵ روزگی ۵-۹	۷ هفتگی	تخریب عملکرد گیرندهای NMDA در هیپوکامپ و در نتیجه تخریب القای مهره نه

نشان داده اند (۸۸). Zhao و همکاران گزارش کرده اند که PS یادگیری فضایی را در موش های نر نابالغ نژاد C57BL را کاهش می دهد (۸۹). همچنین، بیان شده است که مواجهه با استرس در دوران بارداری سرعت یادگیری فضایی و ذخیره حافظه در فرزندان نر بالغ موش های صحرایی را صرف نظر از نوع استرسور کاهش می دهد (۷۹). بعلاوه، PS منجر به نقص در یادگیری فضایی فرزندان نر موش های صحرایی شده، بر یادگیری فضایی فرزندان ماده تأثیری نداشته و تنها باعث افزایش بروز رفتارهای اضطرابی در فرزندان ماده گردیده است (۹۰). این فرضیه مطرح است که اثر محافظتی استروژن در نواحی مغزی مرتبط با یادگیری و حافظه (۹۱) در سازگاری ماده ها با استرس دوران بارداری نقش دارد (۸۵) و تغییرات ریخت شناسی<sup>۳۱</sup> شکل گرفته در نرها را می توان به کاهش سطح تستوسترون جنینی و فعالیت

### اثرات وابسته به جنسیت

همانطور که ذکر شد یکی از فاکتورهایی که تعیین کننده نوع و میزان تأثیر PS بر یادگیری و حافظه است، جنسیت فرزندان می باشد و برخی مطالعات فراوانی این اثرات وابسته به جنسیت را نشان داده اند. به بیان دیگر، علاوه بر اینکه تغییرات رفتاری ناشی از استرس دوران جنینی در دو جنس نر و ماده متفاوت است (۸۵)، تغییر در ساختار عصبی و اتصالات سیناپسی در پاسخ به استرس نیز وابسته به جنس می باشد (۸۷، ۸۶). اگرچه نتایج برخی مطالعات حاکی از تأثیر یکسان مواجهه با استرس در دوران بارداری بر حافظه و یادگیری فرزندان از هر دو جنس است، اما در برخی مطالعات اثر PS بر حافظه فرزندان نر در مقایسه با فرزندان ماده قابل توجه تر بوده، به طوری که فرزندان نر اختلال در حافظه فضایی و شناخت اشیاء جدید را بسیار بیشتر

<sup>۳۱</sup> Morphology

گرفته، می‌توان احتمال داد که برخی مداخلات مثل فعالیت بدنی، قرار گرفتن در محیط غنی‌سازی شده و مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها تا حدودی با اثرات سوء استرس دوران بارداری مقابله کنند.

### فعالیت بدنی

تأثیرات مثبت ورزش بر ساختار و عملکرد دستگاه عصبی پستانداران در مطالعات زیادی ثابت شده و حتی از ورزش به عنوان یک درمان غیر دارویی بیماری‌های عصبی روانی یاد می‌شود (۱۰۵). ورزش کردن برای مادر و جنین مضر نیست و حتی در صورت نداشتن مشکل خاص پزشکی برای زن باردار سودمند می‌باشد (۱۰۶). نشان داده شده است که تمرين فیزیکی در دوران بارداری نورون‌زاویی و حافظه و یادگیری را در فرزندان موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد (۱۰۷). همچنین انجام ورزش در دوران بارداری بیان پروتئین BDNF را در هیپوکامپ فرزندان موش‌های صحرایی افزایش می‌دهد (۱۰۸). Kim و همکاران گزارش کرده‌اند که استرس مزمن محدود کننده منجر به اختلال حافظه وابسته به هیپوکامپ در موش سوری می‌شود و تمرين منظم و طولانی مدت ترمیمی می‌تواند این اثر را خنثی کند که بخشی از این اثر محافظتی ورزش را می‌توان با افزایش فعالیت AMPK<sup>۳۲</sup> هیپوکامپ که منجر به افزایش BDNF می‌گردد، مرتبط دانست (۱۰۹). همچنین، استرس مزمن، دو پروتئین PSD-95<sup>۳۳</sup> و سیناپتوفیزین که نقشی حیاتی در انتقال و شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری فضایی دارند را کاهش داده، حال آنکه تمرين منظم و مداوم این اثر استرس را خنثی می‌کند (۱۱۰). نشان داده شده است که انجام تمرين روی ترمیمی بعد از تولد نقص یادگیری فضایی ایجاد شده به واسطه استرس صوتی در دوران بارداری را از طریق افزایش نورون‌زاویی در هیپوکامپ فرزندان موش‌های صحرایی بهبود می‌بخشد (۱۱۲).

### غنی‌سازی محیط

عوامل محیطی نقش مهمی در تکامل مغزی و رفتاری پستانداران بازی می‌کنند و می‌توانند چه قبل از تولد و چه بعد از تولد تغییرات فیزیولوژیکی و رفتاری طولانی مدتی را در فرزندان ایجاد کنند (۱۱۳). غنی‌سازی محیط (EE)<sup>۳۴</sup>، شرایط اصلاح شده محل زندگی با افزایش تحریک حسی، شناختی و حرکتی و گاهی اوقات همراه با تحریک اجتماعی است. غنی‌سازی محیط، ساختار، رشد و عملکرد فیزیولوژی نورون‌های پستانداران و ارتباطات سیناپسی را بهبود می‌بخشد. اساس سلولی و مولکولی اثر زندگی در محیط غنی‌سازی شده بر بهبود عملکردهای شناختی ناشناخته است، ولی به نظر می‌رسد از طریق بهبود پیام‌رسانی داخل سلولی و قدرت سیناپسی حافظه را بهبود می‌بخشد (۱۱۴). محیط غنی‌سازی شده،

آروماتازهای مغزی در دوران حیاتی رشد و تکامل نسبت داد (۹۰). همچنین، می‌توان تفاوت‌های جنسیتی که در یادگیری فضایی انسان و جوندگان دیده می‌شود را به راهبردهای متفاوتی که هر جنس برای یادگیری به کار می‌گیرند، مرتبط دانست (۹۲). چندین ساختار مغز از جمله قشر پیش پیشانی میانی (۹۳) و تشکیلات هیپوکامپ در اجرای این راهبردها نقش دارند (۹۴) و تفاوت‌های ریخت‌شناسی این نواحی در دو جنس مشخص شده است. علی‌رغم تمام موارد بیان شده نتایج دو مطالعه نشان داده است که در حالت طبیعی سرعت یادگیری فضایی موش‌های صحرائی نر بیشتر از ماده‌ها می‌باشد، PS یادگیری فضایی را در ماده‌ها بهبود می‌بخشد و مهم‌تر آنکه تأثیری بر نرها ندارد که در واقع این نتایج فرضیه تفاوت جنسیتی را رد می‌کنند (۹۵). اینکه آیا زمان قرار گرفتن در معرض استرس در طی دوره‌های خاص بارداری بر پیامدهای رفتاری جنس خاصی تأثیر دارد فرضیه‌ای است که نیاز به مطالعات سیستماتیک بیشتری دارد؛ با این حال، برخی مطالعات مختلف نشان داده که تنها مواجهه با استرس طی نیمة دوم بارداری باعث نقص در حافظه و یادگیری فرزندان می‌گردد (۶۶، ۶۷). در مقابل در مطالعه‌ای که با هدف مقایسه اثر استرس در نیمة اول بارداری با نیمة دوم بارداری انجام شد، بیان گردیده است که نقص در یادگیری فضایی فقط در فرزندانی که طی نیمة اول بارداری استرس گرفته‌اند، مشاهده می‌شود (۶۸). در سطح سلولی نشان داده شده است که استرس قرار گرفتن در محدود کننده در نیمة دوم یا هفته آخر بارداری، نورون‌زاویی را در هیپوکامپ شکمی فرزندان نر موش صحرایی کاهش می‌دهد (۶۹). بعلاوه، تکرار استرس قرار گرفتن در محدود کننده طی دوران بارداری بهویژه در نیمة دوم آن منجر به کاهش طول و پیچیدگی دندانهای ناحیه CA3، CA1 و DG هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر بالغ می‌شود (۱۰۰-۱۰۲). از آنجایی که به صورت طبیعی تفاوت جنسی آشکاری بین ریخت‌شناسی مغز هر دو جنس طی دوران رشد (۱۰۳) و بزرگسالی (۱۰۴) وجود دارد، منطقی است که انتظار داشته باشیم که استرس دوران بارداری تغییرات رفتاری و ساختاری متفاوتی را در فرزندان نر و ماده بر اساس زمان و شدت استرس ایجاد کند.

### مداخلات صورت گرفته برای مقابله با اثرات سوء استرس دوران بارداری

علی‌رغم پژوهش‌های گسترده‌ای که برای شناسایی تغییرات ساختاری و رفتاری ایجاد شده به واسطه مواجهه با استرس در دوران بارداری صورت گرفته، هنوز مکانیسمی که استرس دوران بارداری از طریق آثار سوء خود را بر فرزندان برجامی گذارد، شناخته نشده است. اما با توجه به مطالعاتی که تاکنون صورت

<sup>32</sup> ۵' AMP-activated protein kinase

<sup>33</sup> Postsynaptic density protein 95

<sup>34</sup> Environmental enrichment

حافظه و یادگیری می‌شود و تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها این اختلالات را بهبود می‌بخشد، می‌توان انتظار داشت که با تجویز آنتی‌اکسیدان نقص حافظه و یادگیری ایجاد شده به واسطه PS را در فرزندان بهبود بخشد که البته جهت اطمینان از صحت این فرضیه نیاز به بررسی‌های بیشتر و جامع‌تر می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

تمام انسان‌ها در طول زندگی خود استرس‌های فیزیکی و روانی بسیاری را تجربه می‌کنند. در واقع استرس جزء لاینک و اساس زندگی امروزی شده و به ندرت می‌توان از آن دوری کرد؛ به طوری که برخی استرس را بیماری شایع قرن می‌دانند. شواهد بسیاری حاکی از این است که مواجهه با استرس در دوران بارداری باعث فعال شدن محور HPA و افزایش سطح پلاسمایی کوتیکوسترون در بدن مادر شده، این هورمون از جفت عبور کرده و عملکرد و ساختار سیستم عصبی فرزند را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. یکی از مهم‌ترین این عملکردها که به وفور مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است حافظه و یادگیری می‌باشد. به نظر می‌رسد که این تغییرات بسته به شدت، نوع و مدت زمان استرس و همچنین جنس و نژاد فرزند متفاوت می‌باشد، به طوری که استرس با شدت زیاد و مدت زمان طولانی‌تر، آثار سوء بیشتری بر حافظه و یادگیری بجا می‌گذارد و جالب اینجاست که نتیجه بیشتر مطالعات حاکی از این است که فرزندان نر نسبت به استرس دوران بارداری آسیب‌پذیرتر می‌باشند. با این حال، هنوز مجهولات بسیاری برای درک آسیب‌پذیری یا انعطاف‌پذیری ساختارهای مغزی در مقابل استرس دوران بارداری وجود دارد و یافتن یک راهکار یا مداخله برای خنثی کردن این اثرات سوء یک چالش بزرگ است. با توجه به اینکه مواجهه با استرس در زندگی مدرن امروزی تقریباً اجتناب‌ناپذیر است و از طرف دیگر به دلیل نقش حیاتی محور HPA امکان مداخله مستقیم روی آن وجود ندارد، پیشنهاد می‌شود ابتدا آثار سوء مواجهه با استرس در دوران بارداری بر ساختار و عملکرد دستگاه عصبی فرزندان در سطح سلولی و مولکولی، بالاخص تغییرات ایجاد شده در پیامبرهای عصبی و گیرندهای آن‌ها، بررسی شده تا بتوان راهکارهای مقابله با آن را یافت.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله نویسنده‌گان مقاله مراتب تقدير و تشکر خود را از جناب آقای دکتر علی رشیدی‌پور به خاطر راهنمائی‌های ارزنده‌شان جهت ارتقای ساختار و متن مقاله حاضر اعلام می‌دارند.

پلاستیسیتی مغز را که برای فراگیری مهارت‌های اساسی لازم است افزایش می‌دهد. همچنین از طریق تغییرات نورو‌لوزیکی و نورو‌شمیمیایی که در مغز مosh‌های صحرایی ایجاد می‌کند، عملکردهای شناختی و فرایندهای یادگیری و حافظه‌فضایی را بهبود می‌بخشد. برای مثال، BDNF را در مغز مosh‌های سوری افزایش می‌دهد (۱۱۵). نشان داده شده است که قرار گرفتن فرزندان نوجوان مosh‌های صحرایی در محیط غنی‌سازی شده فعالیت محور HPA فعال شده تحت استرس محرومیت از تیمار مادری را کاهش می‌دهد (۱۱۶). همچنین، EE با کاهش فعالیت محور HPA در فرزندان مosh‌های صحرایی که با PS مواجه شده‌اند، باعث بهبود عملکردهای اجتماعی می‌شود (۱۱۷). به علاوه، بیان شده است که مواجهه با محیط غنی‌سازی شده از روز ۱۳ تا ۱۹ دوران بارداری منع از ایجاد نقص در حافظه و یادگیری فرزندان مosh‌های صحرایی که در معرض PS قرار گرفته‌اند، می‌شود؛ چرا که محیط غنی‌سازی شده از کاهش تراکم خارهای دندریتی، سیناپتوفیزین و GR در هیپوکامپ فرزندان به وسیله PS جلوگیری می‌کند (۱۱۶). همکاران نیز نشان داده‌اند غنی‌سازی محیط می‌تواند از طریق افزایش بیان پروتئین 43-GAP<sup>۳۵</sup> در هیپوکامپ، اختلال حافظه و یادگیری فضایی ایجاد شده در فرزندان مosh‌های صحرایی به واسطه قرار گرفتن در مقید‌کننده در روزهای ۱۳ تا ۱۹ بارداری را بهبود بخشد (۱۱۸).

### دریافت آنتی‌اکسیدان‌ها

به عدم تعادل بین تولید رادیکال آزاد اکسیژن (ROS)<sup>۳۶</sup> و مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی رفع کننده آن استرس اکسیداتیو می‌گویند. مغز به دلیل نیاز بالا به اکسیژن، بالا بودن محتوای آهن و پروکسیداسیون اسید چرب و ظرفیت پایین آنتی‌اکسیدانی نسبت به استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر می‌باشد. نشان داده شده است که هر نوع استرس، بالاخص در درازمدت بار استرس اکسیداتیو را در دستگاه عصبی زیاد می‌کند (۱۱۹). مosh‌های صحرایی که تحت استرس مقید‌کننده قرار گرفته‌اند، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دی‌سیموتاز را نشان داده‌اند (۱۲۰). نشان داده شده است که ویتامین‌های E (۱۲۱) و C (۱۲۲) با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود در هیپوکامپ می‌توانند از اختلال در حافظه و یادگیری مosh‌های صحرایی به دلیل بالا رفتن بار استرس اکسیداتیو جلوگیری کنند. تأثیر مثبت دریافت برخی آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مثل ال-کارنیتین (۱۲۳) و کوئرستین (۱۲۴) در بهبود اختلال حافظه و یادگیری ناشی از استرس نیز در مدل‌های حیوانی مشاهده شده است. با توجه به اینکه مواجهه با استرس از طریق القای استرس اکسیداتیو باعث نقص در

<sup>۳۵</sup> Growth associated protein 43

<sup>۳۶</sup> Reactive oxygen species

1. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2-3): 174-85.
2. 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.
3. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res.* 2000; 47(3): 291-300.
4. Tang W, Cheng J, Wang Z-Y, Chen K-Y, Han Z-M, Wang Q-H, et al. The synergistic roles of the chronic prenatal and offspring stress exposures in impairing offspring learning and memory. *J Alzheimers Dis.* 2016; 53(1): 221-36.
5. Myers RE. Maternal psychological stress and fetal asphyxia: a study in the monkey. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 122(1): 47-59.
6. Cao X, Laplante DP, Brunet A, Ciampi A, King S. Prenatal maternal stress affects motor function in 5½-year-old children: Project Ice Storm. *Dev Psychobiol.* 2014; 56(1): 117-25.
7. King S, Laplante DP. The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress.* 2005; 8(1): 35-45.
8. Patchev VK, Patchev AV. Experimental models of stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8(4): 417-32.
9. Ellman LM, Schetter CD, Hobel CJ, Chicz-DeMet A, Glynn LM, Sandman CA. Timing of fetal exposure to stress hormones: effects on newborn physical and neuromuscular maturation. *Dev Psychobiol.* 2008; 50(3): 232-41.
10. Neeley EW, Berger R, Koenig JI, Leonard S. Strain dependent effects of prenatal stress on gene expression in the rat hippocampus. *Physiol Behav.* 2011; 104(2): 334-9.
11. Graignic-Philippe R, Dayan J, Chokron S, Jacquet A, Tordjman S. Effects of prenatal stress on fetal and child development: a critical literature review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 43: 137-62.
12. Ward HE, Johnson EA, Salm AK, Birkle DL. Effects of prenatal stress on defensive withdrawal behavior and corticotropin releasing factor systems in rat brain. *Physiol Behav.* 2000; 70(3-4): 359-66.
13. Szuran TF, Plíška V, Pokorný 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.
14. Gitau R, Fisk NM, Teixeira JM, Cameron A, Glover V. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses 1. *T J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(1): 104-9.
15. Howerton CL, Bale TL. Prenatal programming: at the intersection of maternal stress and immune activation. *Horm Behav.* 2012; 62(3): 237-42.
16. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32(6): 1073-86.
17. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005; 29(2): 237-58.
18. Madalena KM, Lerch JK. The effect of glucocorticoid and glucocorticoid receptor interactions on brain, spinal cord, and glial cell plasticity. *Neural Plasticity.* 2017; 2017.
19. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav.* 2011; 59(3): 279-89.
20. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(6): 459-66.
21. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007; 87(3): 873-904.
22. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(6): 397-409.
23. Fenoglio KA, Brunson KL, Baram TZ. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front Neuroendocrinol.* 2006; 27(2): 180-92.
24. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci.* 2004; 27: 1-28.
25. Joëls M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function

- and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol.* 2007; 28(2-3): 72-96.
26. Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(3): 225-42.
  27. Baram TZ, Hatalski CG. Neuropeptide-mediated excitability: a key triggering mechanism for seizure generation in the developing brain. *Trends Neurosci.* 1998; 21(11): 471-6.
  28. Chen Y, Fenoglio K, Dube C, Grigoriadis D, Baram T. Cellular and molecular mechanisms of hippocampal activation by acute stress are age-dependent. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(11): 992-1002.
  29. Brunson KL, Kramér E, Lin B, Chen Y, Colgin LL, Yanagihara TK, et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *J Neurosci.* 2005; 25(41): 9328-38.
  30. Maier SF, Watkins LR. Stressor controllability and learned helplessness: the roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005; 29(4-5): 829-41.
  31. Mitsushima D, Yamada K, Takase K, Funabashi T, Kimura F. Sex differences in the basolateral amygdala: the extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats. *Eur J Neurosci.* 2006; 24(11): 3245-54.
  32. Piazza PV, Rougé-Pont F, Deroche V, Maccari S, Simon H, Le Moal M. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(16): 8716-20.
  33. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 2005; 28: 403-50.
  34. Park H-J, Shim HS, Lee S, Hahm DH, Lee H, Oh CT, et al. Anti-stress effects of human placenta extract: possible involvement of the oxidative stress system in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2018; 18(1): 149. doi: 10.1186/s12906-018-2193-x.
  35. Mathew SJ, Price RB, Charney DS. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics;* 2008.
  36. Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology.* 1983; 36(3): 165-86.
  37. Chen Y, Bender RA, Frotscher M, Baram TZ. Novel and transient populations of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in developing hippocampus suggest unique functional roles: a quantitative spatiotemporal analysis. *J Neurosci.* 2001; 21(18): 7171-81.
  38. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2-3): 194-203.
  39. Gallagher JP, Orozco-Cabal LF, Liu J, Shinnick-Gallagher P. Synaptic physiology of central CRH system. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2-3): 215-25.
  40. Roozendaal B, Brunson KL, Holloway BL, McGaugh JL, Baram TZ. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(21): 13908-13.
  41. Chen Y, Brunson K, Adelmann G, Bender R, Frotscher M, Baram T. Hippocampal corticotropin releasing hormone: pre-and postsynaptic location and release by stress. *Neuroscience.* 2004; 126(3): 533-40.
  42. Chen Y, Dubé CM, Rice CJ, Baram TZ. Rapid loss of dendritic spines after stress involves derangement of spine dynamics by corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci.* 2008; 28(11): 2903-11.
  43. Young EA, Abelson J, Lightman SL. Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25(2): 69-76.
  44. Meijer OC, Buurstede J, Schaaf MJ. Corticosteroid receptors in the brain: transcriptional mechanisms for specificity and context-dependent effects. *Cell Mol Neurobiol.* 2019; 39(4): 539-49.
  45. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6(6): 463-75.
  46. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3(6): 453-62.
  47. Barker DJ. The foetal and infant origins of inequalities in health in Britain. *J Public Health Med.* 1991; 13(2): 64-8.
  48. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio

- AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004; 7(8): 847-54.
49. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res.* 1990; 53(2): 157-67.
50. Cratty MS, Ward HE, Johnson EA, Azzaro AJ, Birkle DL. Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Res.* 1995; 675(1-2): 297-302.
51. Sun H, Wu H, Liu J, Wen J, Zhu Z, Li H. Prenatal stress impairs spatial learning and memory associated with lower mRNA level of the CAMKII and CREB in the adult female rat hippocampus. *Neurochem Res.* 2017; 42(5): 1496-503.
52. Deminière JM, Piazza PV, Guegan G, Abrous N, Maccari S, Le Moal M, et al. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res.* 1992; 586(1): 135-9.
53. Vallee M, Mayo W, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci.* 1997; 17(7): 2626-36.
54. 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.
55. Piazza PV, Le Moal M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996; 36(1): 359-78.
56. Wang JX, Furukawa H. Dissecting diverse functions of NMDA receptors by structural biology. *Current Opinion in Structural Biology.* 2019; 54: 34-42.
57. Abraham WC, Williams JM. LTP maintenance and its protein synthesis-dependence. *Neurobiol Learn Mem.* 2008; 89(3): 260-8.
58. Takeuchi T, Duszkiewicz AJ, Morris RG. The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; 369(1633): 20130288.
59. Malinow R. AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003; 358(1432): 707-14.
60. Huang X, Koutcherov I, Lin S, Wang H, Storlien L. Localization of leptin receptor mRNA expression in mouse brain. *Neuroreport.* 1996; 7(15-17): 2635-8.
61. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev.* 2004; 84(1): 87-136.
62. Laplante DP, Brunet A, Schmitz N, Ciampi A, King S. Project Ice storm: prenatal maternal stress affects cognitive and linguistic functioning in 5½-year-old children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2008; 47(9): 1063-72.
63. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Du Fort GG, Meaney ML, Saucier J-F, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res.* 2004; 56(3): 400-10.
64. DiPietro JA, Novak MF, Costigan KA, Atella LD, Reusing SP. Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev.* 2006; 77(3): 573-87.
65. Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, Sandman CA. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-year-old children. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35(1): 141-53.
66. 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.
67. Del Cerro M, Perez-Laso C, Ortega E, Martín J, Gomez F, Perez-Izquierdo M, et al. Maternal care counteracts behavioral effects of prenatal environmental stress in female rats. *Behav Brain Res.* 2010; 208(2): 593-602.
68. Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses. *Rev Neurosci.* 2007; 18(2): 93-114.
69. Snyder J, Hong N, McDonald R, Wojtowicz J. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience.* 2005; 130(4): 843-52.
70. Bustamante C, Bilbao P, Contreras W, Martínez M, Mendoza A, Reyes Á, et al. Effects of prenatal stress and exercise on dentate granule cells maturation and spatial memory in adolescent mice. *Int J Dev Neurosci.* 2010; 28(7): 605-9.
71. Wu J, Song T-B, Li Y-J, He K-S, Ge L, Wang L-R.

Prenatal restraint stress impairs learning and memory and hippocampal PKC $\beta$ 1 expression and translocation in offspring rats. *Brain Res.* 2007; 1141: 205-13.

72. Zarrow M, Philpott J, Denenberg V. Passage of 14C-4-corticosterone from the rat mother to the foetus and neonate. *Nature*. 1970; 226(5250): 1058-9.

73. Boero G, Pisu MG, Biggio F, Muredda L, Carta G, Banni S, et al. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology*. 2018; 133: 242-53.

74. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain. *Brain Res.* 1983; 289(1-2): 235-40.

75. Yao Y-Y, Wu Q-S, Li W-Z, Li W-P. Dexamethasone potentiated Abeta-induced learning and memory impairment in rats. *Neurol Res.* 2011; 33(4): 371-80.

76. Fujioka T, Fujioka A, Tan N, Chowdhury G, Moura H, Sakata Y, et al. Mild prenatal stress enhances learning performance in the non-adopted rat offspring. *Neuroscience*. 2001; 103(2): 301-7.

77. Cannizzaro C, Plescia F, Martire M, Gagliano M, Cannizzaro G, Mantia G, et al. Single, intense prenatal stress decreases emotionality and enhances learning performance in the adolescent rat offspring: interaction with a brief, daily maternal separation. *Behav Brain Res.* 2006; 169(1): 128-36.

78. Salehi B, Cordero MI, Sandi C. Learning under stress: the inverted-U-shape function revisited. *Learn Mem.* 17(10): 522-30.

79. Bernhardt L, Bairy K, Madhyastha S. Neuroprotective role of N-acetylcysteine against Learning deficits and Altered brain neurotransmitters in rat pups subjected to prenatal stress. *Brain Sci.* 2018; 8(7): 120. doi: 10.3390/brainsci8070120.

80. Yeh CM, Huang CC, Hsu KS. Prenatal stress alters hippocampal synaptic plasticity in young rat offspring through preventing the proteolytic conversion of pro-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to mature BDNF. *J Physiol.* 2012; 590(4): 991-1010.

81. Son GH, Geum D, Chung S, Kim EJ, Jo J-H, Kim C-M, et al. Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *J Neurosci.* 2006; 26(12): 3309-18.

82. Gerges N, Aleisa A, Schwarz L, Alkadhi K. Reduced basal CAMKII levels in hippocampal CA1 region:

Possible cause of stress-induced impairment of LTP in chronically stressed rats. *Hippocampus*. 2004; 14(3): 402-10.

83. Van den Hove D, Steinbusch H, Scheepens A, Van de Berg W, Kooiman L, Boosten B, et al. Prenatal stress and neonatal rat brain development. *Neuroscience*. 2006; 137(1): 145-55.

84. Maggio N, Segal M. Striking variations in corticosteroid modulation of long-term potentiation along the septo temporal axis of the hippocampus. *J Neurosci.* 2007; 27(21): 5757-65.

85. Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiol Stress*. 2017; 6: 3-13.

86. 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.

87. Zuena AR, Mairesse J, Casolini P, Cinque C, Alemà GS, Morley-Fletcher S, et al. Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PLoS One*. 2008; 3(5): e2170.

88. Schulz KM, Pearson JN, Neeley EW, Berger R, Leonard S, Adams CE, et al. Maternal stress during pregnancy causes sex-specific alterations in offspring memory performance, social interactions, indices of anxiety, and body mass. *Physiol Behav*. 2011; 104(2): 340-7.

89. Zhao D, Liu D, Chen X, Wang K, Zhang A, Kang J, et al. Prenatal stress disturbs hippocampal KIF17 and NR2B in spatial cognition in male offspring. *J Neurosci Res.* 2013; 91(4): 535-44.

90. Weinstock M. Sex-dependent changes induced by prenatal stress in cortical and hippocampal morphology and behaviour in rats: an update. *Stress*. 2011; 14(6): 604-13.

91. Liu F, Day M, Muniz LC, Bitran D, Arias R, Revilla-Sánchez R, et al. Activation of estrogen receptor- $\alpha$  regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nat Neurosci*. 2008; 11(3): 334-43.

92. Newhouse P, Newhouse C, Astur RS. Sex differences in visual-spatial learning using a virtual water maze in pre-pubertal children. *Behav Brain Res.* 2007; 183(1): 1-7.

93. de Bruin JP, Moita MP, de Brabander HM, Joosten RN. Place and response learning of rats in a Morris water maze: differential effects of fimbria fornix and medial

- prefrontal cortex lesions. *Neurobiol Learn Mem.* 2001; 75(2): 164-78.
94. Blokland A, Rutten K, Prickaerts J. Analysis of spatial orientation strategies of male and female Wistar rats in a Morris water escape task. *Behav Brain Res.* 2006; 171(2): 216-24.
95. Bowman RE, Maclusky NJ, Sarmiento Y, Frankfurt M, Gordon M, Luine VN. Sexually dimorphic effects of prenatal stress on cognition, hormonal responses, and central neurotransmitters. *Endocrinology.* 2004; 145(8): 3778-87.
96. Bock J, Wainstock T, Braun K, Segal M. Stress in utero: prenatal programming of brain plasticity and cognition. *Biol Psychiatry.* 2015; 78(5): 315-26.
97. 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.
98. Modir F, Salmani ME, Goudarzi I, Lashkarboluki T, Abrari K. Prenatal stress decreases spatial learning and memory retrieval of the adult male offspring of rats. *Physiology & behavior.* 129: 104-9.
99. Mandyam CD, Crawford EF, Eisch AJ, Rivier CL, Richardson HN. Stress experienced in utero reduces sexual dichotomies in neurogenesis, microenvironment, and cell death in the adult rat hippocampus. *Dev Neurobiol.* 2008; 68(5): 575-89.
100. Hosseini-Sharifabad M, Hadinedoushan H. Prenatal stress induces learning deficits and is associated with a decrease in granules and CA3 cell dendritic tree size in rat hippocampus. *Anat Sci Int.* 2007; 82(4): 211-7.
101. Martínez-Téllez RI, Hernández-Torres E, Gamboa C, Flores G. Prenatal stress alters spine density and dendritic length of nucleus accumbens and hippocampus neurons in rat offspring. *Synapse.* 2009; 63(9): 794-804.
102. Suenaga T, Yukie M, Gao S, Nakahara D. Sex-specific effects of prenatal stress on neuronal development in the medial prefrontal cortex and the hippocampus. *Neuroreport.* 2012; 23(7): 430-5.
103. Konkle AT, McCarthy MM. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Endocrinology.* 2010; 152(1): 223-35.
104. Madeira MD, Lieberman AR. Sexual dimorphism in the mammalian limbic system. *Prog Neurobiol.* 1995; 45(4): 275-333.
105. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019; 15: 383-92.
106. Ezmerli NM. Exercise in pregnancy. *Primary Care Update for Ob/Gyns.* 2000; 7(6): 260-5.
107. Gomes da Silva S, Arida RM. Physical activity and brain development. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2015; 15(9): 1041-51.
108. Akhavan MM, Miladi-Gorji H, Emami-Abarghoie M, Safari M, Sadighi-Moghaddam B, Vafaei AA, et al. Maternal voluntary exercise during pregnancy enhances the spatial learning acquisition but not the retention of memory in rat pups via a TrkB-mediated mechanism: the role of hippocampal BDNF Expression. *Iran J Basic Med Sci.* 2013; 16(9): 955-61.
109. Kim D-M, Leem Y-H. Chronic stress-induced memory deficits are reversed by regular exercise via AMPK-mediated BDNF induction. *Neuroscience.* 2016; 324: 271-85.
110. Schmitt U, Tanimoto N, Seeliger M, Schaeffel F, Leube R. Detection of behavioral alterations and learning deficits in mice lacking synaptophysin. *Neuroscience.* 2009; 162(2): 234-43.
111. El-Husseini AE-D, Schnell E, Chetkovich DM, Nicoll RA, Bredt DS. PSD-95 involvement in maturation of excitatory synapses. *Science.* 2000; 290(5495): 1364-8.
112. Kim T-W, Shin M-S, Park J-K, Shin M-A, Lee H-H, Lee S-J. Treadmill exercise alleviates prenatal noise stress-induced impairment of spatial learning ability through enhancing hippocampal neurogenesis in rat pups. *J Exerc Rehabil.* 2013; 9(5): 451-6.
113. Zubedat S, Aga-Mizrahi S, Cymerblit-Sabba A, Ritter A, Nachmani M, Avital A. Methylphenidate and environmental enrichment ameliorate the deleterious effects of prenatal stress on attention functioning. *Stress.* 2015; 18(3): 280-8.
114. Ohline SM, Abraham WC. Environmental enrichment effects on synaptic and cellular physiology of hippocampal neurons. *Neuropharmacology.* 2019; 145(Pt A): 3-12.
115. Vazquez-Sanroman D, Sanchis-Segura C, Toledo R, Hernández ME, Manzo J, Miquel M. The effects of enriched environment on BDNF expression in the mouse cerebellum depending on the length of exposure. *Behavioural Brain Research.* 2013; 243: 118-28.
116. Li M, Wang M, Ding S, Li C, Luo X. Environmental

enrichment during gestation improves behavior consequences and synaptic plasticity in hippocampus of prenatal-stressed offspring rats. *Acta Histochem Cytochem.* 2012; 45(3): 157-66.

117. Morley-Fletcher S, Rea M, Maccari S, Laviola G. Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *European Journal of Neuroscience.* 2003; 18(12): 3367-74.

118. Zhang Z, Zhang H, Du B, Chen Z. Neonatal handling and environmental enrichment increase the expression of GAP-43 in the hippocampus and promote cognitive abilities in prenatally stressed rat offspring. *Neuroscience Letters.* 2012; 522(1): 1-5.

119. Shefa U, Jeong NY, Song IO, Chung HJ, Kim D, Jung J, et al. Mitophagy links oxidative stress conditions and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2019; 14(5): 749-56.

120. Toma VA, Farcas AD, Parvu M, Silaghi-Dumitrescu R, Roman I. CA3 hippocampal field: Cellular changes and its relation with blood nitro-oxidative stress reveal

a balancing function of CA3 area in rats exposed to repeated restraint stress. *Brain Research Bulletin.* 2017; 130: 10-7.

121. Alzoubi KH, Khabour OF, Rashid BA, Damaj IM, Salah HA. The neuroprotective effect of vitamin E on chronic sleep deprivation-induced memory impairment: the role of oxidative stress. *Behavioural Brain Research.* 2012; 226(1): 205-10.

122. Alqudah MAY, Alzoubi KH, Ma'abrih GM, Khabour OF. Vitamin C prevents memory impairment induced by waterpipe smoke: role of oxidative stress. *Inhalation Toxicology.* 2018; 30(4-5): 141-8.

123. Alzoubi KH, Rababa'h AM, Owaisi A, Khabour OF. L-carnitine prevents memory impairment induced by chronic REM-sleep deprivation. *Brain Res Bull.* 2017; 131: 176-82.

124. Mohammadi HS, Goudarzi I, Lashkarbolouki T, Abrari K, Elahdadi Salmani M. Chronic administration of quercetin prevent spatial learning and memory deficits provoked by chronic stress in rats. *Behav Brain Res.* 2014; 270: 196-205.