

## اثر استرس آلودگی صوتی در دوران بارداری بر تکوین تشریحی و عمل کردی قشر مخ نوزادان در موش‌های کوچک آزمایشگاهی

سارا بیژنی<sup>۱</sup> (M.Sc)، اکرم نجفی‌عابدی<sup>۱</sup> (B.Sc)، مینا رنجبران<sup>۲</sup> (Ph.D)، سارا صادقی قراجه‌داغی<sup>۲</sup> (M.Sc)، حسن قشونی<sup>۲</sup> (M.Sc)، حمیرا زردوز<sup>۳</sup> (Ph.D)، زهرا بوربور<sup>۲</sup> (M.Sc)، هدایت صحرائی<sup>۲</sup> (Ph.D)\*

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آشتیان، گروه زیست‌شناسی

۲- دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

### چکیده

سابقه و هدف: اثر استرس بر تغییر فعالیت سیستم عصبی کاملاً آشکار است که ممکن است به دلیل تغییر ایجاد شده در ساختمان قشر مخ باشد. در این تحقیق، اثر استرس صدا در مادران باردار بر تغییر ساختمان و عمل کرد قشر مخ فرزندان نسل اول موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد NMRI مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: موش‌های ماده باردار از روز صفر بارداری به دو گروه تقسیم شدند. گروه کنترل بدون هیچ مداخله‌ای در محیط زندگی قرار داشتند ولی گروه آزمایش به مدت ۱۵ روز در معرض استرس صدا (۸۰ دسی‌بل، ۵ دقیقه/روز) قرار گرفتند. پس از تولد، از هر گروه ۶ سر جنین انتخاب و پس از کشته شدن، مغز آن‌ها فیکس و با استفاده از رنگ آمیزی هما توکسیلین اتوزین رنگ آمیزی شدند. نمونه‌ها با کمک نرم‌افزار موتیک (MOTIC) در موش‌های کنترل و آزمایش بررسی شد. بقیه جنین‌ها توسط مادران پرورش یافتند تا به سن بلوغ (۲۲ گرم - ۸ هفته‌گی) برسند، سپس از آن‌ها تست‌های رفتاری مربوط به چپ یا راست برتری به همراه تست حرکتی در محیط جدید به منظور بررسی عمل کرد قشر مخ انجام شد.

یافته‌ها: کاهش قطر قشر مخ و نیز کاهش قطر لایه‌های خارجی، میانی و داخلی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل دیده شد. همچنین، تعداد نورون‌ها در لایه‌های خارجی و میانی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش ولی در لایه داخلی افزایش چشم‌گیری یافته بود. از نظر عمل کرد قشر مخ نیز افزایش در چپ برتری گروه آزمایش به خصوص در موش‌های ماده مشاهده شد. همچنین فعالیت حرکتی خودبه‌خودی در محیط جدید در گروه آزمایش افزایش یافته بود.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان‌دهنده مهار مهاجرت و ایجاد ارتباطات بین سلول‌های لایه داخلی قشر مخ به سمت لایه‌های میانی و خارجی در گروه آزمایش است. به عبارت بهتر، استرس صدا توانسته است که از تکامل قشر مخ در نسل بعدی ممانعت کند.

واژه‌های کلیدی: قشر مخ، سر و صدا، حرکت، موش‌ها

### مقدمه

پاسخ اولیه به حوادث خطرناک به گونه‌ای سازمان‌بندی می‌شود که بقای موجود زنده حفظ شود [۱]. این پاسخ‌های هماهنگ شده که به عنوان پاسخ‌های استرسی شناخته شده‌اند شامل تغییرات رفتاری، عمل کرد اتونومیک و ترشح چندین

هورمون است. فعال شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین و محور آندوکرینی - هیپوفیزی - هیپوتالاموسی نقش محوری در پاسخ به استرس بازی می‌کند. ترکیبات نورآندوکرینی فعال شده توسط استرسورها شامل افزایش ترشح اپی‌نفرین از سیستم عصبی سمپاتیک و بخش مرکزی آدرنال، آزادسازی

نسبی (زیر ۲۵ دسی بل) یا کامل و نیز بی تعادلی فرد منجر شود و در حالت دوم آلودگی صوتی به از دست رفتن تمرکز و قدرت یادگیری و سایر اعمال شناختی منجر می شود [۱۱]. تحقیقات Chengzhi و همکاران نشان داد که قرار گرفتن موش های جوان نژاد Sprague-Dawley نر در معرض آلودگی صوتی با شدت ۸۰ دسی بل به مدت ۴ ساعت، پس از سی روز باعث بروز ناتوانی یادگیری در مدل ماز آبی موریس می شود که پس از گذشت ۴۰ روز از قطع آزمایش ها، حیوانات به بهبود نسبی می رسند [۱۲]. این تحقیق نشان داد که اگر حیوانات در معرض آلودگی صوتی به میزان ۱۰۰ دسی بل قرار گیرند، توانائی یادگیری آن ها به میزان بیش تری کاهش یافته ولی پس از ۴۰ روز از ختم آزمایش ها بهبودی نسبی پیدا می کنند [۱۲]. از طرف دیگر، مشخص شده است که استرس صوتی با شدت ۱۹۸ یا ۲۰۲ دسی بل و مدت زمان ۲۰ دقیقه می تواند به از دست رفتن اعمال شناختی به هم راه افزایش شدید غلظت گلو تامات و آسپاراتات در هیپوکمپ هم راه با افزایش زیر واحد  $\beta$  گیرنده های گلو تاماتی NMDA تا ۲۴ ساعت پس از پایان استرس در نواحی CA1 و شکنج دنداندار در موش بزرگ آزمایش گاهی بیانجامد [۱۳]. هم چنین، آلودگی صوتی با شدت ۱۲۵ دسی بل می تواند به افزایش کورتیزول در میمون های ماکاک ماده منجر شود [۱۴]. این اثرات در انسان هایی که در نزدیکی خطوط راه آهن زندگی می کردند هم گزارش شده است [۱۵]. با این حال تاکنون اثر استرس صوتی در مادران باردار بر تکوین تشریحی و عمل کردی قشر مخ در جنین بررسی نشده است. در این تحقیق هدف بررسی اثر یک استرس صوتی ملایم اما غیر کنترل شده بر تکوین تشریحی و عمل کردی قشر مخ در جنین موش های کوچک آزمایش گاهی می باشد.

## مواد و روش ها

در این تحقیق از موش های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم (۸ سر در هر آزمایش) استفاده شد. حیوانات در قفس های ۱۰ تایی با دوره

فاکتور آزادکننده کورتیکو تروپین (CRF) از هیپوتالاموس و ترشح وازوپرسین از نورون های هسته پاراونتری کول هیپوتالاموس به داخل گردش خون باب هیپوتالاموس - هیپوفیز، ترشح هورمون (ACTH) از هیپوفیز و ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از غده فوق کلیوی می باشد [۲]. فاکتور آزادکننده کورتیکو تروپین هماهنگ کننده پاسخ های ایمنی، رفتاری، اتونومیک و اندوکرینی به استرس است و هم چنین به عنوان یک نورومدولاتور و نوروترانسمیتر در آمیگدال، هسته رافه، هیپوکامپ و لوکوس سرولئوس برای کامل کردن پاسخ های چند سیستمی به استرس عمل می کند [۳، ۴]. آزمایش هایی که با نمونه های حیوانی انجام گرفته است نشان می دهند که استرس قبل از تولد موجب افزایش تمایل به مصرف داروهای مخدر در نسل دوم می شود. نتایج مشابهی در رابطه با الکل در مطالعات انسانی دیده شده است [۵]. استرس وارد شده به مادر سبب تغییر در رشد بافت های جنینی در مغز و غدد فوق کلیوی می شود. مطالعات بسیار نشان داده اند که استرس مادر می تواند مورفولوژی نورون های مغز جنین از جمله نورون های حاوی CRF در هسته های پاراونتری کول هیپوتالاموس را تغییر دهد [۶]. در مغز بالغین استرس سبب دژنره شدن و از دست رفتن نورون های موجود در هیپوکمپ می شود. نورون های مغزی جنین هم در اثر استرس مادر دچار تغییرات نورو توکسیک می شوند. نورون های هسته پاراونتری کول در گروه استرسی کوتاه تر می شوند [۷، ۸]. تغییرات نوروپاتولوژیک در اثر استرس طولانی مدت ممکن است ناشی از عمل نورو توکسیک گلوکوکورتیکوئیدها باشد که از غده آدرنال در هنگام استرس مادر از طریق جفت به داخل گردش خون جنین آزاد می شوند [۹، ۱۰].

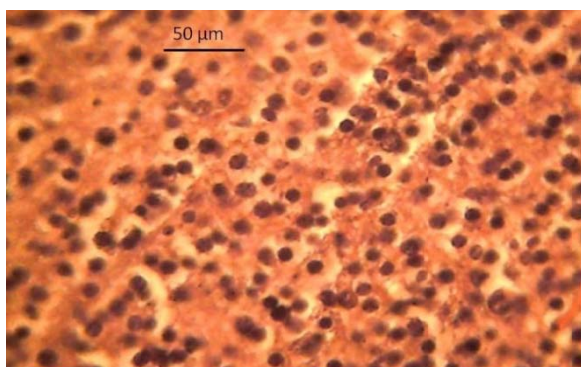
تحقیقات مختلف نشان داده است که صدا (استرس صدا یا آلودگی صوتی) به عنوان یکی از مهم ترین استرس های محیطی می تواند اثراتی مشابه سایر استرس ها از خود نشان دهد [۱۱]. این تحقیقات نشان داده اند که صوت به دو صورت ممکن است بر عمل کرد مغز اثر بگذارد. در حالت اول آلودگی صوتی باعث تخریب مسیرهای شنوایی و تعادل شده و می تواند به کری

اساس بزرگنمایی مشخص شده می‌باشد. برای بررسی تعداد نورون‌ها از روش شمارش تصادفی (تعداد سلول‌ها در ۵ مربع  $2 \times 2$  سانتی‌متری در یک مساحت  $10 \times 10$  سانتی‌متری) در تصاویری با بزرگنمایی  $400 \times$  استفاده شد. به این منظور پس از تثبیت تصویر و مربع بزرگ‌تر، تعداد نورون‌ها شمارش شد [۱۶]. بقیه جنین‌ها توسط مادران پرورش یافتند و پس از رسیدن به وزن ۲۰-۲۵ گرمی وارد مطالعات شدند. در ابتدا راست یا چپ برتری آن‌ها توسط یک دستگاه ماز T تعیین شد. این امر معیاری از تکامل بعد از تولد قشر مخ را در حیوان زنده به دست می‌دهد. سپس حیوانات در دستگاه میدان باز قرار گرفتند. این آزمایش معیار خوبی برای ارزیابی عمل‌کرد سیستم دوپامینی مزولیمبیک مغز می‌باشد. این دستگاه متشکل از یک استوانه فلزی به قطر ۳۰ سانتی‌متر است که کف آن چوبی بوده و با دو خط به چهار قسمت مساوی تقسیم شده است. هر بار که حیوان یکی از این خطوط را قطع کند، یک امتیاز می‌گیرد. تعداد امتیازات هر حیوان در ۱۰ دقیقه محاسبه و به عنوان معیاری از فعالیت حرکتی ثبت شد. در نهایت تمام حیوانات قربانی شدند. اطلاعات توسط برنامه آماری SPSS ویرایش ۹/۰۱ و با استفاده از آزمون Un-paired t-test و یا مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد بیان شدند.  $P < 0.05$  به عنوان مرز معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

## نتایج

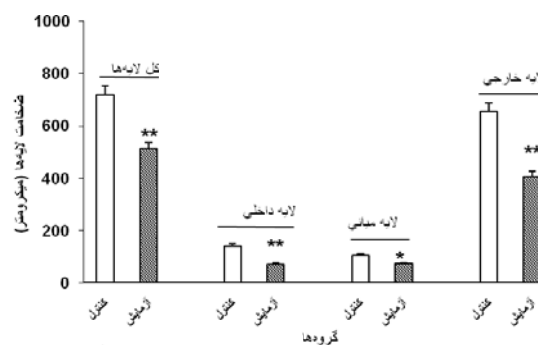
بررسی ضخامت قشر مخ در نسل اول. در گروه کنترل و آزمایش سه لایه کورتکس به خوبی مشخص بود [۱۷]. اندازه‌گیری میانگین ضخامت قشر مخ نشان داد که ضخامت کورتکس در نسل اول حیوانات استرس دیده نسبت به گروه کنترل کاملاً کاهش یافته است  $P < 0.01$  (شکل ۱).  
بررسی ضخامت لایه‌های متفاوت قشر مخ در نسل اول. بررسی ضخامت لایه‌های متفاوت قشر مخ در نسل اول نشان داد که هر سه لایه قشر مخ در گروه استرس دیده بسیار

شبان‌روزی طبیعی و در دمای  $22-24^\circ\text{C}$ ، با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت. تمامی آزمایش‌ها با رعایت دستورالعمل چگونگی نگهداری و کار با حیوانات آزمایش‌گاهی مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام گرفتند. موش‌های ماده به ۲ گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. تعداد ۱۶ موش در گروه‌های دو تایی با ۱ موش نر بالغ جفت شدند و پس از حصول اطمینان از بارداری (با مشاهده پلاک واژنی و اسپرم در گسترش واژنی)، صبح روز بعد از موش‌های نر جدا شده و در گروه‌های ۲ تایی نگهداری شدند. گروه کنترل در شرایط استاندارد آزمایشگاهی و بدون هیچ‌گونه استرسی نگهداری شدند. گروه آزمایش، ۱۵ روز (از روز صفر بارداری تا روز چهاردهم) و روزانه به مدت ۵ دقیقه تحت استرس صدا قرار گرفتند (چون هدف این بود که یک استرس ملایم به حیوانات وارد شود، مدت زمان ۵ دقیقه در نظر گرفته شد). برای جلوگیری از تطابق، استرس در ساعات‌های مختلفی اعمال شد یعنی استرس به شکل غیر کنترل شده بود. این استرس توسط دستگاه زنگ اخبار با شدت صوت ۸۰ دسی‌بل ایجاد شد [۱۲]. پس از زایمان، از هر گروه ۶ جنین جدا شده و پس از کشته شدن در محیط حاوی غلظت بالای کلروفورم، به مدت ۴۸ ساعت در محلول فیکساتیو بوئن فیکس شدند. پس از این مرحله، مغزهای فیکس شده در دستگاه پردازش بافتی قرار گرفته و آماده قالب‌گیری گردیدند. برای قالب‌گیری، مغزها از پهلو در انتهای بلوک‌ها و داخل پارافین مذاب قرار گرفتند. سپس مراحل برش‌گیری از بلوک‌ها توسط میکروتوم (ساخت FITS آلمان) انجام شد و برش‌هایی عرضی به ضخامت ۵ میکرومتر ( $5\mu\text{m}$ ) به صورت سریال تهیه گردید. این برش‌ها پس از عبور از دستگاه بن‌ماری روی لام‌ها قرار گرفته و آماده رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) گردیدند. پس از رنگ‌آمیزی و آماده‌سازی، لام‌ها مورد بررسی میکروسکوپی توسط نرم‌افزار MOTIC قرار گرفتند. لازم به توضیح است که این نرم‌افزار قادر به تعیین اندازه (طول) و مساحت تصاویر بر



شکل ۳. تصویر میکروسکوپی از لایه داخلی برش سهمی قشر مخ جنین ۲۱ روزه (تازه به دنیا آمده) موش کوچک آزمایشگاهی گروه کنترل (بزرگنمایی  $\times 400$ )، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین (H&E). همچنانکه در شکل مشخص است، تعداد نورونها در این لایه بسیار کم و تراکم آنها نسبتاً پائین است. از طرفی اندازه نورونها نسبت به اندازه نورونها در گروه آزمایشی بزرگتر می باشد

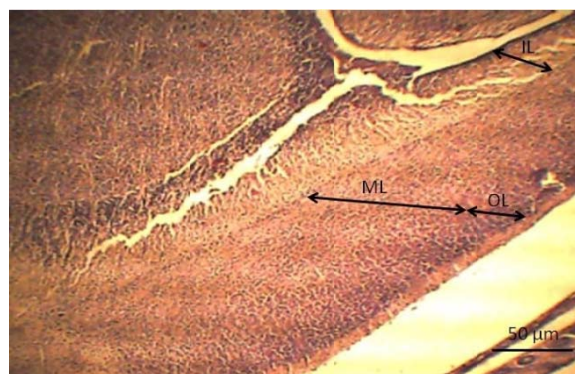
نازکتر از گروه کنترل هستند  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$  (شکل های ۱ و ۲ و ۳).



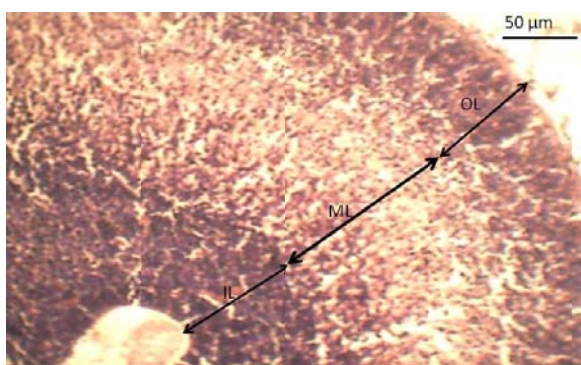
شکل ۱. تاثیر استرس مادر بر تغییر ضخامت لایه‌های مختلف قشر مخ در جنین‌ها. قطر تمام لایه‌های قشر مخ در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود.  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$



شکل ۴. تاثیر استرس مادر بر تغییر تعداد نورونها در لایه‌های مختلف قشر مخ در جنین‌ها. تعداد نورونها در لایه‌های خارجی و میانی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش ولی در لایه داخلی افزایش یافته بود.  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$



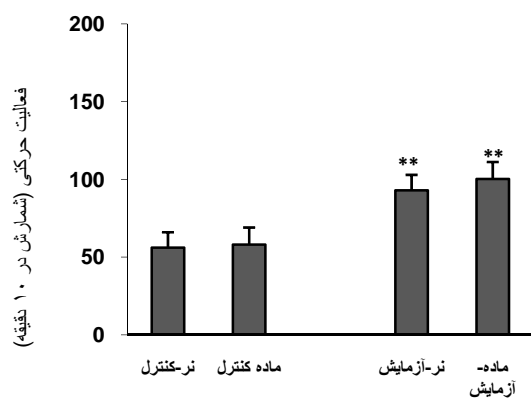
شکل ۲. تصویر میکروسکوپی از برش سهمی قشر مخ جنین ۲۱ روزه (تازه به دنیا آمده) موش کوچک آزمایشگاهی گروه کنترل (بزرگنمایی  $\times 40$ )، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین (OL (H&E: لایه خارجی، ML: لایه میانی، IL: لایه داخلی). همچنانکه در شکل مشخص است، لایه داخلی بسیار کم ضخامت است. و تعداد نورونها در آن بسیار کمتر از سایر لایه‌ها می باشد.  $P < 0.01$



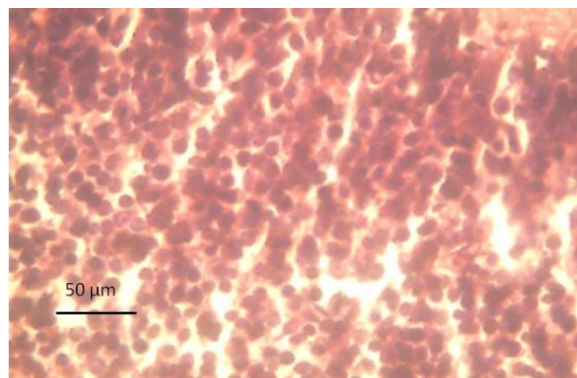
شکل ۵. تصویر میکروسکوپی از برش سهمی قشر مخ جنین ۲۱ روزه (تازه به دنیا آمده) موش کوچک آزمایشگاهی گروه آزمایشی (بزرگنمایی  $\times 40$ )، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین (H&E). OL: لایه خارجی، ML: لایه میانی، IL: لایه داخلی. لایه داخلی دارای ضخامت زیاد بوده و تعداد نورونها در آن بسیار بیشتر از سایر لایه‌ها می باشد.

بررسی تعداد نورونها در لایه‌های متفاوت قشر مخ در نسل اول. بررسی تعداد نورونها در لایه‌های متفاوت قشر مخ در نسل اول نشان داد که تعداد این نورونها در لایه‌های میانی و خارجی در گروه استرس نسبت به گروه کنترل کاهش ولی تعداد آن‌ها در لایه داخلی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری دارد  $P < 0.01$  (شکل های ۴ و ۵ و ۶).





شکل ۴: تاثیر استرس صدا بر فعالیت حرکتی خودبخودی موشهای نسل اول. در گروهی که مادران استرس صدا دریافت می کردند، حرکت خودبخود در محیط جدید بسیار بیشتر از گروه کنترل بود.  $P < 0.01$ \*\*

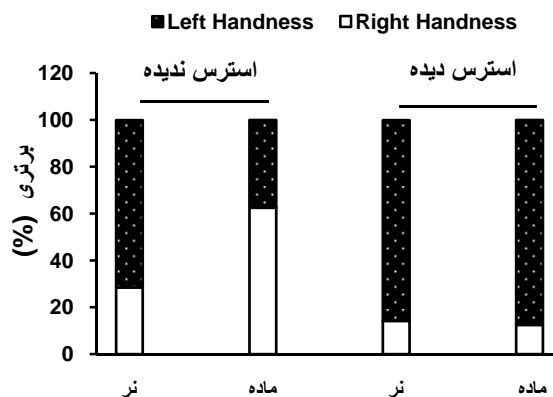


شکل ۶: تصویر میکروسکوپی از لایه داخلی برش سهمی قشر مخ جنین ۲۱ روزه (تازه به دنیا آمده) موش کوچک آزمایشگاهی گروه آزمایشی (بزرگنمایی  $\times 400$ )، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E). تعداد نورون‌ها در این لایه زیاد و تراکم آنها نسبتاً بالاست که نشان دهنده تولید زیاد و عدم مهاجرت نورون‌هاست. از طرفی اندازه نورون‌ها نسبت به گروه کنترل کوچکتر می باشد.

## بحث و نتیجه گیری

تحقیقات ما نشان داد که استرس آلودگی صوتی که نوعی از استرس روانی می باشد، می تواند باعث بروز تغییرات مشخصی در تکوین قشر مخ جنین‌های مادران باردار هم از نظر عمل کردی و هم از نظر مورفولوژیک شود. قبلاً نشان داده شده است که این نوع استرس، به اندازه‌ای قوی است که بتواند ترشح کورتیکوسترون را در حیوان القاء نماید [۱۸]. بنابراین، می توان نتیجه گرفت که ممکن است که قسمتی از نتایج دیده شده در این آزمایش به دلیل تحریک ترشح کورتیکوسترون ناشی از استرس باشد- هر چند در این تحقیق ما میزان کورتیکوسترون پلاسما را اندازه گیری نکردیم- از سوی دیگر، تحقیق ما نشان داد که چپ برتری در موش‌های گروه آزمایش به نحو بارزی بیشتر از راست برتری بود و از این نظر دو گروه آزمایش و کنترل با هم فرق داشتند. حیوانات ماده این تغییرات را بیشتر تر نشان دادند که این خود نشان دهنده تاثیر پذیری وابسته به جنسیت در این نوع از استرس می باشد. همچنین، هنگامی که حیوانات در یک محیط جدید قرار گرفتند، فعالیت حرکتی زیادی از گروه آزمایش در مقایسه با گروه شاهد دیده شد. به عبارت دیگر، به نظر می رسد که استرس صوتی در دوران بارداری علاوه بر ایجاد تغییرات

بررسی راست یا چپ برتری در نسل اول موش‌های حاصل از مادران در معرض استرس صوتی. بررسی میزان چپ یا راست برتری در حیوانات نسل اول نشان داد که میزان چپ برتری به طرز محسوسی در بین گروه آزمایشی بیش از گروه کنترل است. این اثر در حیوانات ماده بیش تر مشاهده شد.  $P < 0.01$ \*\* (شکل ۷).



شکل ۷: اثر استرس صدا در دوران بارداری بر چپ برتری یا راست برتری در نسل اول. افزایش شدید تمایل به چپ برتری در این نسل در موش‌های ماده گروه استرس دیده مشاهده می شود.

بررسی فعالیت حرکتی خودبخودی در نسل اول موش‌های حاصل از مادران در معرض استرس صوتی. این تحقیق نشان داد که حیوانات ماده و نر در گروه استرس دیده فعالیت حرکتی شدیدتری را نسبت به گروه کنترل از خود نشان می دهند.  $P < 0.01$ \*\* (شکل ۸).

مورفولوژیک در مغز نسل بعدی، باعث بروز تغییرات رفتاری مهمی نیز در آن‌ها می‌شود.

باید توجه داشت که استرس از جمله عوامل مهم در القاء تغییرات در محیط درونی بدن حیوان است. بنابراین استرس می‌تواند موجب به هم خوردن محیط داخلی حیوان شده و این امر به جنین موجود در رحم نیز منتقل می‌گردد [۱]. در آزمایش‌های گذشته نشان داده‌اند که در هنگام القاء استرس سطح اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین و نیز کورتیکوسترون خون بالا می‌رود [۲]. هورمون‌های اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین می‌توانند با تنگ کردن عروق مختلف بدن از جمله عروق جفتی منجر به کاهش خون‌رسانی در نواحی احشایی از جمله جفت شده، بنابراین خون‌رسانی به جنین را کاهش دهند که این امر (کاهش خون‌رسانی) از مهم‌ترین دلایل کاهش تکوین جنین‌ها محسوب می‌گردد [۱۶]. از طرف دیگر هورمون‌های ترشح شده در هنگام استرس متابولیسم بدن را افزایش داده و میزان مواد غذایی در دسترس جنین را کم می‌کنند که این خود می‌تواند دلیل دیگری بر کاهش تکوین جنین‌ها در گروه آزمایش باشد [۱۶]. هم‌چنین، میزان غذای دریافتی توسط مادران استرس دیده، فوق‌العاده کاهش می‌یابد و این نیز خود می‌تواند دلیل دیگری بر کاهش تکوین جنین‌های این مادران باشد [۱۹].

آزمایش‌های ما نشان دادند که ضخامت کورتکس در جنین گروه استرس دیده کاهش یافته است. بر اساس این یافته‌ها می‌توان گفت که تغییر ضخامت کورتکس در حیوانات استرس دیده می‌تواند نشانه خوبی از تاثیرپذیری جنین از وضعیت جسمی و روحی مادر باشد. این‌که علت بروز این تأثیر چیست دقیقاً مشخص نیست، هر چند آزمایش‌ها نشان داده‌اند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیه کورتکس فرونتال و پاریتال و نیز در ناحیه کورتکس اکسی‌پیتال به مقدار زیادی وجود دارد و این گیرنده‌ها عمل‌کرد نورون‌های این نواحی را تغییر می‌دهند و ممکن است که در زندگی جنینی از تمایز این نورون‌ها نیز جلوگیری کنند [۲۰]. از سوی دیگر در نواحی قشری مخ مقادیر بسیار زیادی نورون‌های

آدرنرژیک و نیز گیرنده آدرنرژیک وجود دارد که ممکن است اثرات دیده شده در کاهش ضخامت قشر کورتکس به همین دلیل باشد [۲۱]، چرا که این نورون‌ها پس از تمایز باعث ایجاد یک حلقه فیدبک منفی (کنترل مهارتی) بر نواحی زیرین قشر به خصوص از راه کورتکس فرونتال بر نواحی دخیل در پاداش مانند هسته اکومبئس می‌گردد [۲۱]. این‌که کاهش ضخامت نواحی مختلف قشر مخ چه تأثیری بر عمل‌کرد آینده موجود خواهد داشت امری است که در تحقیقات بعدی باید به آن پرداخت. هر چند آزمایشات نشان داده‌اند که در افراد معتاد نیز ضخامت قشر مخ در ناحیه فرونتال و پاریتال کاهش یافته است [۲۲] و محققان بر این باورند که حداقل قسمتی از این کاهش به دلیل اثر هورمون‌های استرسی رها شده در هنگام مصرف داروهای اعتیادآور می‌باشد [۲۲]. آزمایش‌های قبلی نشان داده‌اند که القاء استرس باعث افزایش کورتیکوسترون موش‌های باردار و در نتیجه بروز اختلال در رشد و نمو طبیعی دستگاه عصبی جنین این موش‌ها شده است [۷]. این عقب‌ماندگی رشدی در نواحی مختلف دستگاه عصبی از جمله سیستم لیمبیک [۱]، دستگاه حرکتی و قشر مخ [۲۳] گزارش شده است. مطالعه حاضر نیز بر همین یافته تاکید داشته و نتایج مطالعه ما در راستای همین گزارش‌ها می‌باشد. بر اساس مطالعات قبلی انجام شده هر گونه افزایش در سطوح کورتیکوسترون پلاسمای خون مادر می‌تواند باعث افزایش بیش‌تر سطح این هورمون در جنین شود که این می‌تواند باعث ایجاد نقص و یا تاخیر در تکامل آن گردد. کورتیکوسترون دارای اثرات بسیار گسترده‌ای بر تکوین، تکثیر و مهاجرت سلول‌هاست. کورتیکوسترون باعث تکثیر بیش از حد سلول‌ها و اختلال در رشد آن‌ها می‌شود، هم‌چنین این هورمون باعث به تاخیر افتادن مهاجرت سلول‌ها در طی تکامل جنین می‌شود [۶-۸]. امکان دارد که در تحقیق حاضر نیز افزایش کورتیکوسترون خون مادر در اثر استرس باعث بروز تغییرات دیده شده در قشر مخ جنین‌ها شده باشد. به علاوه کورتیکوسترون بر بیان ژن‌های سلول‌های هدف اثر گذاشته و هر گونه افزایش غیر طبیعی کورتیکوسترون می‌تواند باعث

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام شد. بدین وسیله از حمایت مرکز مذکور قدردانی می‌شود. محققان بر خود لازم می‌دانند تا از زحمات سرکار خانم مولود افشار هاشمخانی کمال تشکر را داشته باشند.

## منابع

- [1] Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1863-1874.
- [2] Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 463: 235-272.
- [3] De Kloet ER. Steroids, stability and stress. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 416-425.
- [4] De La Baume S, Patey G, Marcais H, Protais P, Costentin J, Schwartz JC. Changes in dopamine receptors in mouse striatum following morphine treatments. *Life Sci* 1979; 24: 2333-2342.
- [5] Del Rosario CN, Pacchioni AM, Cancela LM. Influence of acute or repeated restraint stress on morphine-induced locomotion: involvement of dopamine, opioid and glutamate receptors. *Behav Brain Res* 2002; 134: 229-238.
- [6] Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotrophin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev* 1990; 15: 71-100.
- [7] Fujioka T, Sakata Y, Yamaguchi K, Shibasaki T, Kato H, Nakamura S. The effects of prenatal stress the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience* 1999; 92: 1079-1088.
- [8] Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North AM* 2001; 30: 695-728.
- [9] Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997; 20: 78-84.
- [10] Herman JP, Schafer KH, Sladek CD, Day R, Young EA, Akil H, Watson SJ. Chronic electroconvulsive shock treatment elicits up-regulation of CRF and AVP mRNA in select populations of neuroendocrine neurons. *Brain Res* 1989; 501: 235-426.
- [11] Seidman MD, Standing RT. Noise and quality of life. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 3730-3738.
- [12] Chengzhi C, Yan T, Xuejun J, Xiang L, Youbin Q, Baijie T. Recovery of chronic noise exposure induced spatial learning and memory deficits in young male Sprague-Dawley rats. *J Occup Health* 2011; 53: 157-163.
- [13] Cui B, Wu M, She X, Liu H. Impulse noise exposure in rats causes cognitive deficits and changes in hippocampal neurotransmitter signaling and tau phosphorylation. *Brain Res* 2012; 1427: 35-43.
- [14] Westlund K, Fernström AL, Wergård EM, Fredlund H, Hau J, Spångberg M. Physiological and behavioral stress responses in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) to noise associated with construction work. *Lab Anim* 2012; 46: 51-58.
- [15] Sørensen M, Hvidberg M, Hoffmann B, Andersen ZJ, Nordborg RB, Lillelund KG, et al. Exposure to road traffic and railway noise and associations with blood pressure and self-reported hypertension: a cohort study. *Environ Health* 2011; 28: 10-92.
- [16] Ramazani M, Ameli H, Hakimi Gilani V, Bahadoran H, Sahraei H. Reduction of cell size in amygdaloid complex of the Wistar rat embryos after oral morphine consumption. *Physiol Pharmacol* 2010; 14: 181-190. (Persian).
- [17] Sadraie SH, Kaka GR, Sahraei H, Dashtnavard H, Bahadoran H, Mofid M, et al. Effects of maternal oral administration of morphine sulfate on developing rat fetal: a morphometrical evaluation. *Brain Res* 2008; 1245: 36-40.
- [18] Hassanvand T, Balooch M, Azarnia M, Zardooz H, Erfani M, Hosseini SY, Sahraei H. Change in dopamine related behaviors

تغییر بیان ژن‌ها شده و تکامل سلول‌ها را تحت تاثیر قرار دهد [۸]. از سوی دیگر در تحقیق حاضر ضخامت لایه‌های مختلف کورتکس نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود. مفهوم این جمله آن است که تحت تاثیر استرس مساحت کل کورتکس می‌تواند کاهش یابد. تاثیرپذیری مغز جنین از استرس وارد شده به مادر می‌تواند به منزله‌ی نقطه‌ی شروعی برای القاء تغییرات بدنی و روانی باشد، که ممکن است به افزایش ناهنجاری‌های مختلف کمک کند [۲۴]. به‌خصوص که میزان فعالیت حرکتی و نیز چپ برتری در حیوانات گروه آزمایش بسیار بیش‌تر از گروه کنترل بود. بایستی توجه داشت که محققان دریافته‌اند که بین بروز استرس دوران بارداری و رفتارهای ضد اجتماعی رابطه مستقیم وجود دارد. در همین ارتباط Mandal و هم‌کاران نشان دادند که بین اعتیاد به الکل و هروئین و چپ برتری ارتباط مستقیم وجود دارد و این افراد کسانی بوده‌اند که مادران آن‌ها در دوران بارداری متحمل استرس‌هایی مانند طلاق، مرگ همسر و یا فرزند و یا اقوام درجه اول و یا درگیری‌های شدید (مانند جنگ) شده‌اند [۲۵]. در همین راستا، Felitti و هم‌کارانش نشان دادند که افرادی که در کودکی سابقه مورد سوء استفاده قرار گرفتن داشته‌اند، دارای رفتارها و افکار ضد اجتماعی بیش‌تری بوده و امکان خودکشی در آن‌ها بسیار بیش‌تر از افراد معمولی جامعه است [۲۶]. سایر محققان نیز نشان داده‌اند که بین استرس در دوران بارداری و اعتیاد رابطه مستقیمی وجود دارد که نباید از نظر دور باشد برای مرور مراجعه شود به: [۲۷].

در نهایت تحقیق حاضر اثر سوء آلودگی صوتی را بر رشد و تکامل و هم‌چنین عمل‌کرد مغز جنین در موش کوچک آزمایش‌گاهی نشان می‌دهد. این‌که این ناهنجاری‌ها چه اثر سوئی در سایر رفتارهای این حیوانات می‌تواند داشته باشد، بایستی در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار داد.

## تشکر و قدردانی

- [23] Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1073-1086.
- [24] Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Regulation of corticotrophin-releasing factor neuronal systems and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1085-1092.
- [25] Mandal MK, Bhushan B, Kumar A, Gupta P. Side-bias in alcohol and heroin addicts. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 381-383.
- [26] Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998; 14: 245-258.
- [27] Thadani PV. The intersection of stress, drug abuse and development. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 221-230.
- in off springs of pregnant Wistar pregnant rats exposed to noise pollution stress. *Physiol Pharmacol (Persian)*.
- [19] McFarlane A, Clark CR, Bryant RA, Williams LM, Niaura R, Paul RH, et al. The impact of early life stress on psychological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. *J Integr Neurosci* 2005; 4: 27-40.
- [20] Yang J, Li W, Liu X, Li Z, Li H, Yang G, et al. Enriched environment treatment counteracts enhanced addictive and depressive-like behavior induced by prenatal chronic stress. *Brain Res* 2006; 1125: 132-137.
- [21] Gesing A, Bilang-Bleuel A, Droste SK, Linthorst AC, Holsboer F, Reul JM. Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotrophin-releasing hormone. *J Neurosci* 2001; 21: 4822-4829.
- [22] Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1167-1180.



# Effects of noise pollution stress during pregnancy on anatomical and functional brain cortex development of the offsprings of NMRI mice

Sara Bijani (M.Sc)<sup>1</sup>, Akram Najafi-Abedi (B.Sc)<sup>1</sup>, Mina Ranjbaran (Ph.D)<sup>2</sup>, Sara Sadeghi Gharajeh daghi (M.Sc)<sup>2</sup>, Hassan Ghoshooni (M.Sc)<sup>2</sup>, Homeira Zardooz (Ph.D)<sup>3</sup>, Zahra Burbur (M.Sc)<sup>2</sup>, Hedayat Sahraei (Ph.D)<sup>\*2</sup>

1 – Dep.t of Biology, Ashtian Unit, Azad Islamic University, Ashtian, Iran

2 - Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 – Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 14 Jul 2012 Accepted: 10 Dec 2011)

**Introduction:** Effects of stress on changes in neural system activity is well defined, which might be because of the changes in brain cortex architecture. In the present study, the effects of maternal noise stress on the morphological and functional changes in brain cortex of off springs of NMRI mice were examined.

**Materials and Methods:** Female pregnant mice divided into two groups. Control group was maintained in their home cages without any invasion but the experimental group was exposed to the noise stress (80 db for 5 min/day) from day zero of pregnancy to day 14 (i.e. 15 days). After delivery, six pups from each group were killed and their brains were fixed, sectioned and stained in H&E. These sections were investigated by MOTIC software for both control and experimental groups. Other pups were nursed by their mothers until their adolescence (22 g-8 weeks old). Then they were examined for behavioral side-biased and locomotor activity tests.

**Results:** Decrease in cortex diameter and diameter of each layer for the experimental group was observed. In addition, neuron counting in each layer indicated that the number of the neurons in the middle and outer layers of cortex for the experimental group was reduced than the control group. In contrast, the number of the neurons in the inner layer of the experimental group was increased. From the functional view, in experimental group increases in left-handness especially in female off springs were observed. Furthermore, spontaneous locomotor activity in the new environment was increased in the experimental group.

**Conclusion:** These results indicated that neuronal immigration and network connections in the inner layer of cortex through the middle and outer layers in the experimental group were inhibited. In other word, noise stress was able to inhibit brain cortex development in next generation.

**Keywords:** Cerebral cortex, Noise, Movement, Mic

---

\* Corresponding author: Fax: +98 21 26127257; Tel: +98 21 26127257  
h.sahraei@bmsu.ac.ir