

## Effects of prenatal exposure to combined stress on memory retention of passive avoidance learning in rats

Z. Homauni Afshari\*

M. Sofiabadi\*\*

M. Dezfulian\*\*\*

H. Haghdoost Yazdy\*\*\*\*

\*M.Sc. In Biology, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, Iran

\*\*Associate Professor of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*\*Assistant Professor of Molecular Genetics, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, Iran

\*\*\*\*Assistant Professor of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

### \*Abstract

**Background:** Many studies have shown that prenatal stress affects development of fetal brain.**Objective:** The aim of this study was to evaluate the effect of prenatal exposure to combined stress on memory retention of passive avoidance learning in rats.**Methods:** This experimental study was performed on 16 male and 16 female Wistar rats in 2014. The rats were divided into four groups: male and female control groups, with natural pregnancy and two male and female treatment groups with exposure to combined stress (electromagnetic field, immobility and social stress) in the second and third weeks of embryonic development. The learning was evaluated using shuttle box setup. Data were analyzed using ANOVA and Tukey test.**Findings:** The prenatal combined stress caused decrease in the latency time to enter the dark chamber in male and female new born rats in post-training periods especially the second week compared to the control groups.**Conclusion:** With regards to the results, prenatal exposure to combined stress can reduce the memory retention of passive avoidance learning.**Keywords:** Learning, Pregnancy, Memory, Rats**Citation:** Homauni Afshari Z, Sofiabadi M, Dezfulian M, Haghdoost Yazdy H. Effects of prenatal exposure to combined stress on memory retention of passive avoidance learning in rats. J Qazvin Univ Med Sci. 2015; 19 (4): 12-18.**Corresponding Address:** Mohammad Sofiabadi, Department of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Blvd., Qazvin, Iran**Email:** mohasofi@yahoo.com**Tel:** +98-28-33330534**Received:** 13 Jan 2015**Accepted:** 30 May 2015

## اثر مواجهه با تنش ترکیبی در دوره جنینی بر ذخیره حافظه در مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال موش‌های صحرایی

زهرا همایونی افشار\* دکتر محمد صوفی‌آبادی\*\* دکتر مهروز دزفولیان\*\*\* دکتر هاشم خدوست یزدی\*\*\*\*

\* کارشناس ارشد زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران  
\*\* دانشیار فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران  
\*\*\* استادیار ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران  
\*\*\*\* استادیار فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن ۰۲۸-۳۳۳۳۰۵۳۴

Email: mohasofi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۹

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۲۳

### \* چکیده

**زمینه:** بسیاری از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تنش قبل از تولد، بر رشد و تکامل مغز جنین اثرگذار است.  
**هدف:** مطالعه به منظور تعیین اثر قرار گرفتن در معرض تنش ترکیبی در دوره بارداری بر ذخیره حافظه در مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال موش صحرایی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۳ بر روی ۱۶ موش صحرایی نر و ۱۶ موش صحرایی ماده نژاد ویستار انجام شد. موش‌ها به چهار گروه تقسیم شدند: گروه‌های شاهد نر و ماده با دوره جنینی طبیعی و گروه‌های تیمار نر و ماده که در هفته دوم و سوم جنینی در معرض تنش ترکیبی (میدان الکترومغناطیس، بی‌حرکتی و تراحم) قرار گرفتند. میزان یادگیری این گروه‌ها با استفاده از دستگاه شاتل باکس بررسی و داده‌ها با آزمون‌های آماری واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تنش ترکیبی دوران جنینی موجب کاهش زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در دوره‌های زمانی پس از آموزش به ویژه در هفته دوم در موش‌های تولد یافته نر و ماده نسبت به گروه شاهد شد.

**نتیجه‌گیری:** براساس یافته‌ها، قرار گرفتن در معرض تنش ترکیبی در دوران جنینی می‌تواند باعث کاهش ذخیره حافظه در مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال شود.

**کلیدواژه‌ها:** یادگیری، بارداری، حافظه، موش‌های صحرایی

### \* مقدمه

دور سر کم‌تری دارند که می‌تواند نشان از تکامل کم‌تر مغز آن‌ها باشد.<sup>(۳)</sup> در همین راستا، گزارش شده است که تنش دوران بارداری ممکن است موجب اختلال در تکامل مغزی، ارتباطات نورونی غیرمعمول و اختلال‌های ساختاری و عملکردی پایدار مغز شود.<sup>(۴)</sup> هیپوکامپ در مکانیسم حافظه جایگاه مهمی دارد. طبق شواهد موجود تنش دوران جنینی می‌تواند بر تکامل و فعالیت هیپوکامپ اثر تعیین‌کننده داشته باشد؛ به نحوی که تنش مزمن و شدید موجب کاهش روند نورون‌زایی

شرایط جسمی و روانی مطلوب در دوران بارداری برای تکامل بهتر جنین اهمیت دارد. تنش عاملی است که همواره تعادل فیزیکی و روانی فرد را به هم می‌زند و با ایجاد مشکلات روان‌تنی و روانی کارایی فرد را در ابعاد مختلف زندگی کاهش می‌دهد. مطالعه‌های جدید نشان داده‌اند که تنش دوران بارداری می‌تواند خطر ساز و یک عامل بالقوه در ایجاد بعضی از بیماری‌های عصبی باشد.<sup>(۲و۱)</sup> شواهدی در دست است که کودکان متولد شده از زنان در معرض عوامل تنش‌زا، وزن هنگام تولد و اندازه

### \*مواد و روش‌ها:

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۳ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین با رعایت تمام نکات اخلاقی انجام شد. ابتدا ۱۲ سر موش صحرایی ماده و ۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم (تهیه شده از مؤسسه رازی کرج) در شرایط مناسب از نظر نور و درجه حرارت در حیوان‌خانه دانشگاه نگهداری شدند و به آب و غذا دسترسی نامحدود داشتند. سپس موش‌های ماده به ۲ گروه ۶ عددی شاهد و تنش تقسیم و به قفس هر کدام از آن‌ها، ۳ موش نر بالغ به مدت ۴ شب جهت جفت‌گیری اضافه شد. پس از آن موش‌های دارای پلاک واژنی حامله تلقی شدند. گروه تنش از هفته دوم و سوم حاملگی روز هشتم تا هجدهم هر روز، ابتدا ۴ ساعت در معرض امواج الکترومغناطیسی (با شدت ۰/۵ میلی تسلا و بسامد ۵۰ هرتز) قرار گرفتند و سپس تنش بی‌حرکتی به مدت نیم ساعت (دو بار متناوب در هر مرحله با قراردادن در مقیدکننده) و پس از آن تنش تراحم (نگهداری ۶ موش در یک قفس کوچک) دریافت کردند.

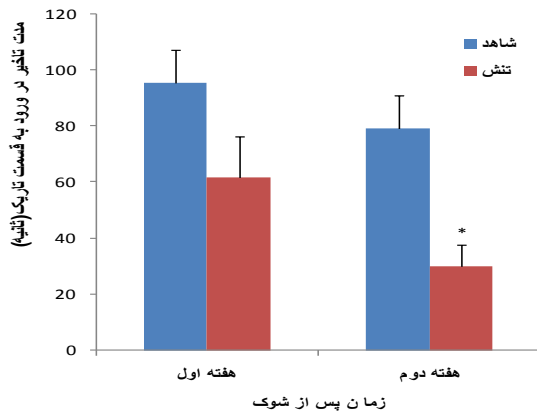
دو ماه بعد، از بین موش‌های تولد یافته، ۸ موش نر و ۸ موش ماده از هر گروه شاهد و تنش (در مجموع ۳۲ موش) به صورت تصادفی انتخاب و آزمون یادگیری و حافظه روی آن‌ها با استفاده از دستگاه شرطی‌سازی احترازی غیرفعال (شاتل باکس) انجام شد.<sup>(۱۵)</sup> بدین منظور، هر موش به آهستگی در اتاق روشن شاتل باکس قرار داده شد و پس از گذشت ۱۰ ثانیه درب گیوتینی بالا کشیده و به محض ورود موش به اتاق تاریک درب بسته شد و حیوان به مدت ۵ ثانیه در اتاق تاریک ماند و سپس به آرامی از بخش تاریک دستگاه برداشته شد و در قفس قرار گرفت. نیم ساعت پس از این مرحله، مجدداً حیوان در اتاق روشن قرار گرفت و پس از گذشت ۱۰ ثانیه، درب گیوتینی بالا کشیده شد تا حیوان به اتاق تاریک وارد شود. به محض ورود پاهای عقبی حیوان به اتاق تاریک درب گیوتینی پایین آورده شد و شوک الکتریکی متناوب با شدت ۰/۵ میلی‌آمپر به مدت ۵ ثانیه و با بسامد ۵۰ هرتز

هیپوکامپ می‌شود که یکی از مکانسیم‌های دخیل در این واقعه افزایش نورواستروئیدها در خون و مغز جنین است.<sup>(۵)</sup> نشان داده شده است که تنش بی‌حرکتی موجب اختلال در عمل هیپوکامپ و ایجاد مشکل در حافظه فضایی موش‌های تولد یافته می‌شود.<sup>(۷،۶)</sup>

برخی تحقیق‌ها نشان داده‌اند که پاسخ موش‌ها به تنش جنینی با توجه به جنسیت آن‌ها تفاوت دارد. برای مثال، تنش تراحم ناشی از افزایش تراکم موش‌ها در یک قفس، موجب افزایش واکنش به تنش در نوزادان شد که این اثر در موش‌های ماده از نر بیش‌تر بود.<sup>(۸)</sup> بنابراین ممکن است کیفیت اثر تنش دوران بارداری بر دو جنس اندکی از هم متفاوت باشد.<sup>(۹)</sup> از سوی دیگر، امروزه افراد در محیط کار و منزل با میدان‌های الکترومغناطیسی بسیار متنوعی در تماس هستند که ممکن است پیامدهای مضر بر سلامت داشته باشد؛ از جمله خط‌های انتقال برق، دستگاه‌های خانگی، ماشین‌آلات صنعتی، سیستم‌های مخابراتی، صوتی و تصویری.<sup>(۱۰)</sup> گزارش‌هایی مبنی بر اثرات زیستی مختلف ناشی از میدان‌های الکترومغناطیسی وجود دارد؛ از جمله تداخل با فعالیت مغز و ایجاد آسیب، تغییر رفتاری و شناختی، تغییر فعالیت حرکتی، تغییر فعالیت گیرنده‌های گلوتاماتی در بخش‌هایی از دستگاه عصبی و نیز اثر بر ضربان قلب و خواب.<sup>(۱۱-۱۳،۷)</sup> با توجه به صنعتی شدن جوامع و افزایش تماس با این وسایل، در سال‌های اخیر توجه خاصی به اثرات سوء تنش شده است.<sup>(۱۴)</sup>

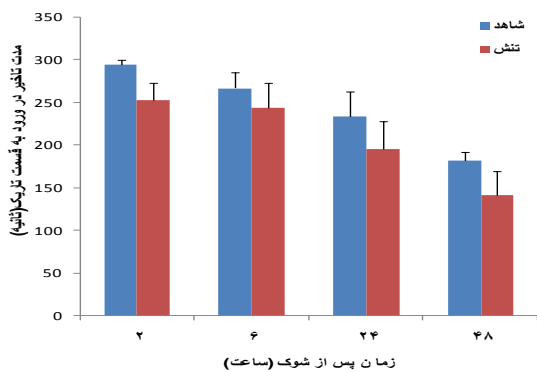
تحقیق‌های کمی در زمینه بررسی تأثیر چند تنش ترکیبی مختلف انجام شده است. با توجه به شیوع تنش‌های میدان الکترومغناطیس، بی‌حرکتی و تراحم در جوامع امروزی و عنایت به این مطلب که دستگاه عصبی رشد و تکامل اصلی خود را در دوران جنینی طی می‌کند، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر در معرض قرارگیری سه تنش مورد اشاره به صورت ترکیبی در دوره جنینی بر ذخیره یادگیری موش‌های صحرایی با استفاده از مدل اجتناب شرطی شده انجام شد.

**نمودار ۲- مقایسه میانگین تأخیر در ورود به قسمت تاریک در انتهای هفته اول و دوم پس از آموزش در موش‌های نر بالغ تحت تنش جنینی و گروه شاهد (\* $P < 0.05$  نسبت به گروه شاهد)**



میانگین زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در موش‌های ماده گروه تنش در دوره‌های زمانی ۲، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از آموزش از گروه شاهد خود کمتر بود، ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. ولی میانگین زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در موش‌های بالغ گروه تنش در بازه‌های زمانی ۱ و ۲ هفته پس از آموزش نسبت به گروه شاهد خود کاهش معنی‌داری داشت (نمودار شماره ۳).

**نمودار ۳- مقایسه میانگین تأخیر در ورود به قسمت تاریک در انتهای هفته اول و دوم پس از آموزش در موش‌های ماده بالغ تحت تنش جنینی و گروه شاهد (\* $P < 0.05$  و \*\* $P < 0.01$  در مقایسه با گروه شاهد).**

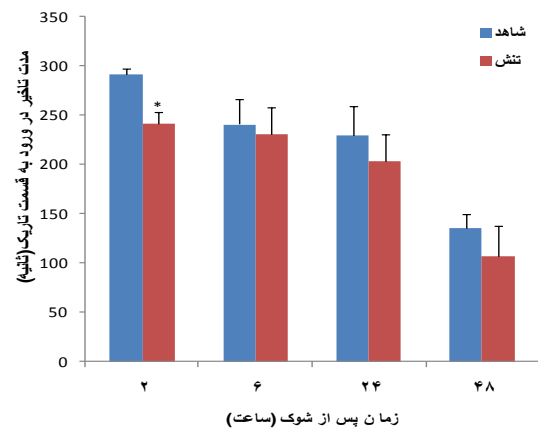


به موش داده شد و پس از ۵ ثانیه حیوان از اتاقک خارج و به قفس بازگردانده شد. سپس در بازه‌های زمانی ۲، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت و نیز یک و دو هفته بعد از آموزش حیوان مجدداً در اتاق روشن قرار داده شد و پس از ۱۰ ثانیه دریاچه باز شد و مدت زمان تأخیر ورود به اتاقک تاریک ثبت گردید.<sup>(۱۵)</sup> داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ۱۶ و آزمون‌های آماری واریانس یکطرفه و تعقیبی توکی تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**\* یافته‌ها:**

زمان تأخیر در ورود موش‌های صحرایی نر گروه تنش به اتاقک تاریک در دوره زمانی ۲، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از آموزش نسبت به گروه شاهد نر کاهش یافت که این تفاوت فقط در دوره زمانی ۲ ساعت پس از شوک معنی‌دار بود. (نمودار شماره ۱).

**نمودار ۱- مقایسه میانگین تأخیر در ورود به قسمت تاریک ۲، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از آموزش در موش‌های نر بالغ تحت تنش جنینی و گروه شاهد (\* $P < 0.05$  نسبت به گروه شاهد)**



همچنین زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در موش‌های بالغ نری که در زمان جنینی در معرض تنش قرار داشتند، در بازه‌های زمانی ۱ و ۲ هفته پس از آموزش نیز نسبت به گروه شاهد خود کاهش یافت که این تفاوت در هفته دوم پس از شوک معنی‌دار بود (نمودار شماره ۲).

### \*بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد دریافت ترکیبی سه تنش شایع در دوران جنینی موجب اختلال روند حافظه در موش‌های نر و ماده بالغ می‌شود. مطالعه‌ای در مورد اثر تنش ترکیبی بر روند یادگیری و حافظه یافت نشد، ولی در مورد اثر تنش منفرد گزارش‌هایی وجود دارد که در بیش‌تر آن‌ها بر اثر منفی تنش دوران بارداری بر فرایند حافظه تأکید شده است که یافته‌های مطالعه حاضر را تأیید می‌کند. برای مثال گزارش شده است که تجویز تنش بی‌حرکتی به موش‌های بارداری می‌تواند ساختار و عملکرد هیپوکامپ را متأثر کند و در حافظه فضایی موش‌های تولد یافته مشکل به وجود آورد.<sup>(۱۶)</sup> همچنین در نوزادان حیوان‌های بارداری که تحت تنش اجتماعی بوده‌اند، اختلال قابل توجهی در یادگیری و حافظه در انواع آزمایش‌های مرتبط مانند آزمون ماز آبی و نوع T مشاهده شده است.<sup>(۱۷،۱۸)</sup> همچنین شواهدی وجود دارد که فرزندان تولد یافته با سابقه تنش جنینی رفتارهای غیرطبیعی زیادی را نسبت به فرزندان فاقد سابقه تنش از خود نشان می‌دهند.<sup>(۱۹)</sup>

یافته‌های اخیر تأیید می‌کند که تنش به ویژه در نوع شدید و مزمن آن، ممکن است بر فرآیند تکامل مغز و در نتیجه قابلیت‌های ذهنی اثر منفی داشته باشد.<sup>(۲۰)</sup> بنابراین، تنش‌های گوناگون می‌توانند آثار نامطلوبی در جنین ایجاد کنند که هنوز مکانیسم دقیق آن‌ها شناخته نشده است، ولی بیش‌تر محققان بر نقش سوء افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال مادر بر اثر تنش شدید تأکید دارند که سبب ایجاد سطح بالایی از کورتیکواستروئیدها در خون جنین می‌شود و این هورمون‌ها پس از انتشار به مغز بر رشد و عملکرد بعدی دستگاه عصبی مرتبط اثر منفی خواهند گذاشت.<sup>(۲۱،۲۰،۱۹)</sup> همچنین تحقیق‌های سلولی و مولکولی نشان داده‌اند که تنش، حساسیت گیرنده‌های دوپامینی، گلوتاماتی و اپیوئیدی برخی از نواحی مغز را تغییر می‌دهد و نحوه پاسخ‌گویی دستگاه‌های ناقل‌های عصبی را نیز مختل می‌کند که بیش‌تر آن‌ها در فرایند یادگیری و حافظه

دخالت دارند. تنش شدید سبب از دست رفتن نورون‌های برخی از نواحی مغز و کاهش تعداد آن‌ها می‌شود. یعنی میزان زیاد استروئیدهایی که طی تنش آزاد می‌شوند و از طریق جفت به داخل گردش خون جنین راه می‌یابند اثر سمی خواهند داشت.<sup>(۲۳،۲۲،۲۱)</sup> در همین زمینه مشخص شده است که قرارگیری در معرض امواج الکترومغناطیس در دوران جنینی به طور معنی‌داری سبب کاهش سلول‌های هرمی ناحیه شاخ آمون هیپوکامپ می‌شود که در یادگیری فضایی نقش دارند.<sup>(۲۴)</sup> چندین مطالعه نشان داده‌اند که تنش شدید مادر از جمله مواجهه با آلودگی صوتی می‌تواند به تخریب مکانیسم تقویت طولانی مدت منجر شود که مکانیسم مولکولی یادگیری و حافظه در ناحیه CA<sub>۱</sub> هیپوکامپ است و در نتیجه پاسخ‌دهی نورون‌های هرمی موجود در آن را کاهش می‌دهد.<sup>(۲۶،۲۵)</sup> از مجموع یافته‌های سال‌های اخیر این‌گونه استنباط می‌شود که تنش دوره بارداری می‌تواند بر ساختارهای مغزی مرتبط به انتقال خاطرها و مراکز شناختی، تشبیه و یادآوری خاطره‌های جنین اثر منفی داشته باشد. به طور کلی در مطالعه حاضر مشخص شد تنش ترکیبی دوران جنینی می‌تواند روند شکل‌گیری حافظه را در فرزندان تولد یافته مختل کند و این اثر ممکن است با توجه به جنسیت اندکی متفاوت باشد. لذا ضروری است تا حد امکان از قرارگیری در معرض تنش‌های گوناگون در دوران بارداری پرهیز و از روش‌های تعدیل‌سازی تنش‌ها استفاده شود.

### \*سپاس‌گزاری:

این مقاله بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج است که با حمایت مالی آن دانشگاه انجام شده است.

### \*مراجع:

1. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioral/emotional

- problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry* 2002 Jun; 180: 502-8.
2. Schöpfer H, Palme R, Ruf T, Huber S. Effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function over two generations of guinea pigs (*Cavia aperea f. porcellus*). *Gen Comp Endocrinol* 2012 Mar 1; 176 (1): 18-27.
3. Janac B, Pesic V, Jelenkovic A, Vorobyov V, Prolic Z. Different effects of chronic exposure to ELF magnetic field on spontaneous and amphetamine-induced locomotors and stereotypic activities in rats. *Brain Res Bull* 2005 Nov 30; 67 (6): 498-503.
4. Rangon CM, Fortes S, Lelièvre V, Leroux P, Plaisant F, Joubert C, et al. Chronic mild stress during gestation worsens neonatal brain lesions in mice. *J Neurosci* 2007 Jul 11; 27 (28): 7532-40.
5. Heshmatian B, Milani S, Sabouri E. Effect of stress during fetal period reduced seizure activity in neonatal rats. *Yakhteh* 2009; 1 (45): 81-6. [In Persian]
6. Hansen D, Lou HC, Nordentoft M, Pryds OA, Jensen FR, Nim J, et al. The significance of psychosocial stress for pregnancy course and fetal development. *Ugeskr Laeger* 1996 Apr 22; 158 (17): 2369-72.
7. Gonzalez-Perez O, Gutierrez-Smith Y, Guzmán-Muniz J, Moy-Lopez NA. Intrauterine stress impairs spatial learning in the progeny of Wistar rats. *Rev Invest Clin* 2011 May-Jun; 63 (3): 279-86.
8. Pivina SG, Shamolina TS, Akulova VK, Ordian NE. Sensitiveness to social stress in female rats with alteration of the pituitary-adrenal axis stress reactivity. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2007 Nov; 93 (11): 1319-25.
9. Haley DW, Weinberg J, Grunau RE. Cortisol, contingency learning, and memory in preterm and full-term infants. *Psychoneuroendocrinology* 2006 Jan; 31 (1): 108-17.
10. Pesic V, Janac B, Jelenkovic A, Vorobyov V, Prolic Z. Non-linearity in combined effects of ELF magnetic field and amphetamine on motor activity in rats. *Behav Brain Res* 2004 Apr 2; 150 (1-2): 223-7.
11. Lei Y, Liu T, Wilson F, Zhou D, Ma Y, Hu X. Effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on morphine induced passive place preferences in rats. *Neurosci Lett* 2005 Dec 23; 390 (2): 72-5.
12. Manikonda PK, Rajendra P, Devendranath D, Gunasekaran B, Channakeshava O, Aradhya RS, et al. Influence of extremely low frequency magnetic fields on Ca<sup>2+</sup> signaling and NMDA receptor functions in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2007 Feb 14; 413 (2): 145-9.
13. Graham C, Sastre A, Cook MR, Gercovich MM. Nocturnal magnetic field exposure: gender-specific effects on heart rate variability and sleep. *Clin Neurophysiol* 2000 Nov; 111 (11): 1936-41.
14. McKay BE, Persinger MA. Weak physically patterned magnetic fields do not affect maze performance in normal rats, but disrupt seized rats normalized with ketamin: Possible support for aneomatrix concept? *Epilepsy Behav* 2006 Feb; 8 (1): 137-44.
15. Yaghmaei P, Parivar K, Darab M, Oryan S, Abbasi E. The effect of silimarin on learning and histological changes of hippocampal regions in male offspring's of rat. *J Qazvin Univ Med Sci* 2010; 14 (3): 24-30. [In Persian]

16. Bustamante C, Bilbao P, Contreras W, Martinez M, Mendoza A, Reyes A, et al. Effects of prenatal stress and exercise on dentate granule cells maturation and spatial memory in adolescent mice. *Int J Dev Neurosci* 2010 Nov; 28 (7): 605-9.
17. Grimm VE. Effect of teratogenic exposure on the developing brain: research strategies and possible mechanisms. *Dev Pharmacol Ther* 1987; 10 (5): 328-45.
18. Hayashi A, Nagaoka M, Yamada K, Ichitani Y, Miake Y, Okado N. Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. *Int J Dev Neurosci* 1998 Jun-Jul; 16 (3-4): 209-16.
19. 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 Dec 13; 1125 (1): 132-7.
20. Nazari Z, Sahraei H, Sadoughi M. The effect of chronic stress in pregnant mothers on the responsiveness to morphine in mice: a behavioral sensitization study. *Yafteh* 2008; 10 (3): 47-56. [In Persian]
21. Maccari S, Morley-Fletcher S. Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioral and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology* 2007 Aug; 32 Suppl 1: S10-5.
22. Fujioka T, Sakata Y, Yaamaguchi K, Shibasaki T, Kato H, Nakamura S. The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience* 1999; 92 (3): 1079-88.
23. Sofiabadi M, Haghdoost Yazdi H, Abbasnezhad AA, Amoli N, Ghadimi F. Effect of prenatal stresses on the response to pain in rats. *Quarterly Horizon Med Sci* 2014; 20 (1): 53-7. [In Persian]
24. Bas O, Odaci E, Mollaoglu H, Ucok K, Kaplan S. Chronic prenatal exposure to the 900 megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. *Toxicol Ind Health* 2009 Jul; 25 (6): 377-84.
25. Sajjadi FS, Talaei SA, Salami M, Hamidi Gh. The effect of noise pollution exposure during pregnancy on Long term potentiation induction in pyramidal neurons of hippocampus CA1 area in male rat offspring's. *J Kerman Univ Med Sci* 2014; 21 (4): 277-89. [In Persian]
26. Sofiabadi M, Rajaei F, Azhdari-Zarmehri H, Atashgar E, Ghadimi F. The effects of separate and combined stress during pregnancy on motor learning of offspring of rats. *J Kerman Univ Med Sci* 2014; 21 (6): 532-9. [In Persian]