

## اثرات استرس‌های آغاز حیات بر تاب‌آوری در مواجهه با استرس‌های دوران بزرگسالی و روند پیری

نیره عسکری<sup>۱،۲\*</sup>، منیژه دوگانی<sup>۱</sup>، ایران پورابولی<sup>۱</sup>، حانیه خاکسار<sup>۱</sup>، ریحانه رضایی استخروئیه<sup>۱</sup>، شبنم محتشم<sup>۱</sup>، اسما حاتمی<sup>۳</sup>، رویا حسینی<sup>۱</sup>، علیرضا پیش بین<sup>۱</sup>، فاطمه اشرف گنجویی<sup>۴</sup>، کیانا بهرام نژاد<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳- گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده پزشکی، بخش علوم زیست پزشکی، دانشگاه یادبود نیوفاندلند، سنت جان، اس، NL، کانادا

نیره عسکری: askari.nr@gmail.com

### چکیده

هدف: هدف اصلی این مطالعه بررسی اثر استرس‌های آغاز حیات بر رفتار حیوان بالغ در مواجهه با وقایع استرس‌زا است. همچنین مکانیسم‌های بالقوه زیربنایی ایجاد پاسخ‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: برای اعمال استرس آغاز حیات از استرس درون‌رحمی و استرس محرومیت از مادر استفاده شده است. پس از بلوغ حیوانات تحت استرس‌های متفاوت شامل نابرابری غذایی، محرومیت غذایی، بی‌ثباتی اجتماعی و استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی قرار گرفتند. سنجش رفتارهای شبه‌اضطرابی و افسردگی با تست‌های شنای اجباری، ماز به‌علاوه مرتفع، تست میدان باز و سنجش حافظه و یادگیری با تست‌های موریس واترماز، شاتل باکس و ارزیابی درد با تست‌های Hot plate و Tail flick انجام شد. سنجش سطوح سرمی هورمون‌ها با استفاده از روش الایزا و کیت‌های مخصوص رت، بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی خون با استفاده از کیت‌های آنزیمی و دستگاه اتوآنالیزور بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از Real time PCR انجام شد. مطالعه پیری در سیستم کلیوی و قلبی-عروقی، با استفاده از روش بافت‌شناسی به‌همراه سنجش فاکتورهای استرس اکسیداتیو، طول تلومر، بیان ژن‌های Klotho، P16 و IGF1 صورت گرفته است.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که عوامل استرس‌زای مختلف می‌تواند سبب بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی، اختلال در شکل‌گیری حافظه فضایی و نیز کاهش آستانه درد شوند. میزان سرمی هورمون‌های کورتیزول و اکسی‌توسین تغییرات معنی‌داری را نشان داده است. بیان ژن‌های مرتبط (BDNF/TRKB, GR/MR, TLR2/4, NF-κB, D1/D2, OX/OXR) تغییر یافته است. مواجهه با استرس‌های بزرگسالی در جانورانی که در دوره آغاز حیات در معرض استرس بوده‌اند، منجر به پاسخ‌های شدیدتر و اختلالات بیشتر ناشی از استرس شده است. بررسی بیان ژن‌ها وجود تغییرات ناشی از استرس را نشان می‌دهد که این تغییرات در بسیاری موارد در حیوانات با پیشینه استرس مادری شدیدتر بوده و گاهی نیز تفاوت الگوی تغییرات را نشان می‌دهد. از سوی دیگر استرس‌های آغاز حیات روند پیری در دو سیستم قلبی-عروقی و کلیوی را سرعت بخشیده است.

نتیجه‌گیری: حیواناتی که در اوایل زندگی در معرض استرس قرار گرفتند، پاسخ‌های استرس شدیدتری را نشان دادند و در بزرگسالی استعداد بیشتری نسبت به بروز اختلالات مرتبط با استرس داشتند. تجزیه و تحلیل بیان ژن‌ها، تغییرات ناشی از استرس را نشان داد که اغلب در حیواناتی با سابقه استرس مادری بارزتر بود و منجر به الگوهای متمایز تغییر می‌شد. علاوه بر این، استرس در اوایل زندگی باعث تسریع روند پیری در سیستم قلبی-عروقی و کلیوی گردید. درک مکانیسم‌های زیربنایی تاب‌آوری و مدیریت استرس می‌تواند شناسایی اهداف درمانی مؤثرتر برای اختلالات مرتبط با استرس را تسهیل کند.

واژه‌های کلیدی: استرس‌های آغاز حیات، تاب‌آوری، پیری



## The Influence of Early-Life Stress on Resilience in Adulthood and Aging

Nayere Askari (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Manijeh Dogani (M.Sc)<sup>1</sup>, Iran Pouraboli (Ph.D)<sup>1</sup>, Hanieh Khaksar (M.Sc)<sup>1</sup>, Reyhaneh Rezaei (M.Sc)<sup>1</sup>, Shabnam Mohtasham (B.Sc)<sup>1</sup>, Asma Hatami (M.Sc)<sup>3</sup>, Roya Hosseini (Ph.D)<sup>1</sup>, Alireza Pishbin (B.Sc)<sup>1</sup>, Fatemeh Ashrafganjoie (M.Sc)<sup>4</sup>, Kiana Bahramnejad (M.Sc)<sup>1</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

3- Medicinal Chemistry Department, Faculty of Chemistry, University of Isfahan, Isfahan, Iran

4- Master Student, Faculty of Medicine, Division of Biomedical Sciences Memorial University of Newfoundland, St. John's, NL, Canada

Nayere Askari: askari.nr@gmail.com

**Introduction:** This study aims to investigate the impact of stress experienced during early life on the behavior of adult animals when facing stressful events. Additionally, the study explores potential mechanisms underlying the development of stress responses.

**Methods and Materials:** Intrauterine stress and maternal deprivation stress were induced to apply early-life stress. After reaching puberty, animals were subjected to various stressors, including food inequality, food deprivation, social instability, and unpredictable chronic stress. Behavioral assessments included tests for anxiety and depression-like behaviors, spatial memory, learning capabilities, and pain responses. Hormone levels were measured using the ELISA method, and blood biochemical factors were examined using enzyme kits and an autoanalyzer. Gene expression was analyzed via real-time PCR. Histological methods were used to study aging in the cardiovascular and renal systems, alongside the measurement of oxidative stress factors, telomere length, and the expression of Klotho, P16, and IGF1 genes.

**Results:** The study demonstrated that exposure to different stressors caused anxiety-like behaviors, impaired spatial memory formation, and reduced pain threshold. Significant changes were observed in the serum levels of cortisol and oxytocin hormones, as well as alterations in gene expression (BDNF/TRKB, GR/MR, TLR2/4, NF-κB, D1/D2, OX/OXR). According to the results of this study, exposure to chronic stress, and as a result of the activation of the neurobiological response cascade, causes an increase in biological age. Also, exposure to stress in animals that have experienced early life stress has accelerated the aging process in vital organs, heart and kidney.

**Conclusion:** Animals exposed to stress during early life exhibited more intense stress responses and an increased susceptibility to stress-related disorders during adulthood. The analysis of gene expression revealed stress-induced changes, which were often more pronounced in animals with a history of maternal stress, leading to distinctive patterns of change. Furthermore, early-life stress was found to accelerate the aging process in the cardiovascular and renal systems. Understanding the mechanisms underlying resilience and stress management could facilitate the identification of more effective therapeutic targets for stress-related disorders.

**Keywords:** Early life stress, resilience, aging

