Archive

BRIEF REPORT

Effects of Pre-pregnancy Chronic Valproate Administration in Female Rats on Avoidance Memory and Hippocampal Gene Expression of Offspring

Masoumeh Gholami[1,2],
Tina Rahjoo[3],
Faranak Jafari[1],
Jamal Amri[4],
Mehdi Sadegh[5,6]

[1] Assistant Professor, Neuroscience Research Center, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Physiology, School of Paramedical Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
[3] MSc in Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[4] MSc in Biochemistery, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[5] Molecular and Medicine Research Center, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[6] Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received December 11, 2019 ; Accepted Janary 29, 2020)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 10:10 +0430 on Tuesday April 14th 2020

Abstract

Background and purpose: Valproic acid derivatives are histone deacetylases (HDACs) inhibitors. HDACs are important in epigenetic processes. Some epigenetic modifications are inherited. This study aimed at investigating the intergenerational effects of pre-pregnancy chronic valproate consumption on offspring.

Materials and methods: In this experimental study, twelve female Wistar rats were randomly divided into two groups of control and valproate. For 30 days, the control group received saline and the valproate group received sodium valproate (300 mg/kg) intraperitoneally (i.p.). After mating, pregnancy, and nursing, two males and two females pup were randomly selected from the mothers and placed in the following groups: 1) male offspring of the control group, 2) female offspring of the control group, 3) male offspring of the valproate group, and 4) female offspring of the valproate group. Future experiments were followed using these groups. Avoidance memory was assessed using the shuttle box. Offspring's hippocampus were extracted and used for MECP2, HDAC2, BDNF genes expression study by qRT-PCR.

Results: No significant differences were detected in avoidance memory between male and female offspring of the mothers in valproate group and that of the controls ($P>0.05$). There were no significant differences in MECP2, HDAC2, and BDNF genes expression between male offspring of the mothers in control and valproate groups ($P>0.05$). But, expression levels of these genes significantly decreased in female offspring of valproate mothers compared with those of the female offspring of the controls ($P<0.05$).

Conclusion: Pre-pregnancy chronic valproate consumption did not affect avoidance memory in offspring. But, it seems to affect hippocampus gene expression sex-dependently.

Keywords: avoidance memory, BDNF, HDAC2, MeCP2, valproate

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(182): 99-105 (Persian).

* **Corresponding Author: Mehdi Sadegh-** Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
(E-mail: m.sadegh@arakmu.ac.ir)

www.SID.ir

Archive of SID

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 182 اسفند سال 1398 (105-99)

بررسی اثرات تجویز مزمن والپروات پیش از بارداری در رت های ماده بر حافظه اجتنابی و بیان ژن ها در بافت هیپوکمپ فرزندان

معصومه غلامی[1و2]
تینا رهجو[3]
فرانک جعفری[1]
جمال امری[4]
مهدی صادق[5و6]

چکیده

سابقه و هدف: مشتقات والپروات، مهارگر هیستون داستیلازها هستند. هیستون داستیلازها در فرایند اپی ژنتیک مهم می‌باشند. برخی تغییرات اپی ژنتیک به ارث می‌رسند. در این مطالعه، اثرات بین نسلی مصرف مزمن والپروات پیش از بارداری، در فرزندان بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، 12 رت ماده تصادفی در دو گروه مادران کنترل و والپروات قرار گرفتند. مدت 30 روز، روزانه مادران کنترل، سالین و مادران والپروات، سدیم والپروات (300 mg/kg) را داخل صفاقی دریافت کردند. پس از جفت‌گیری، بارداری و شیردهی از فرزندان نر و ماده هر مادر، 2 حیوان تصادفی انتخاب و گروه های زیر ایجاد شد:(1) فرزندان نر مادران کنترل، (2) فرزندان ماده مادران کنترل، (3) فرزندان نر مادران والپروات و (4) فرزندان ماده مادران والپروات. این گروه‌ها برای آزمایش‌های بعدی استفاده شدند. حافظه اجتنابی با شاتل باکس اندازه‌گیری شد. هیپوکمپ فرزندان استخراج و بیان ژن‌های MECP2, HDAC2, BDNF با روش qRT-PCR بررسی شد.

یافته‌ها: تغییر معنی‌داری در حافظه اجتنابی فرزندان نر و ماده مادران والپروات نسبت به فرزندان نر و ماده کنترل مشاهده نشد ($P>0/05$). بیان ژن‌های MECP2, HDAC2, BDNF در فرزندان نر مادران کنترل و والپروات با هم تفاوت معناداری را نشان نداد ($P>0/05$)، در حالی که بیان این ژن‌ها در فرزندان ماده والپروات، کاهش معنی‌داری در مقایسه با فرزندان ماده کنترل داشت ($P<0/05$).

استنتاج: مصرف مزمن والپروات پیش از بارداری تاثیری در یادگیری اجتنابی فرزندان نداشت. هر چند به نظر می‌رسد می‌تواند به صورت وابسته به جنس بیان ژن‌های تنظیمی را در هیپوکمپ متاثر بسازد.

واژه های کلیدی: حافظه اجتنابی، BDNF، HDAC2، MeCP2، والپروات

مقدمه

والپرویک اسید و مشتقات آن در کنترل صرع و تشنج به‌کار می‌روند، همچنین برای کنترل سایر بیماری‌های سیستم عصبی نظیر سردردهای میگرنی، مانیا، افسردگی و اختلال دو قطبی کاربرد دارند(1،2). والپرویک اسید یک اسید چرب 8 کربنه است که از سد خونی مغزی عبور می‌کند(2). والپرویک اسید به عنوان

مولف مسئول: مهدی صادق - اراک: دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی Email:p m.sadegh@arakmu.ac.ir
1. استادیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
2. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
3. کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
4. کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
5. مرکز تحقیقات پزشکی ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
6. دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
تاریخ دریافت : 1398/9/20 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1398/9/25 تاریخ تصویب : 1398/10/29

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 10:10 +0430 on Tuesday April 14th 2020

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 10:10 +0430 on Tuesday April 14th 2020

مهارکننده هیستون داستیلاز با تغییر استیلاسیون هیستون‌ها سبب تغییر ساختار کروموزوم و تغییر بیان ژن‌ها می‌شود(4،3). زنان حامله‌ای که در دوران بارداری والپروییک اسید استفاده می‌کنند، با احتمال زیادی کودکان دارای اختلالات عصبی شبه اوتیسم به دنیا می‌آوردند(7-5). با این وجود برای مصرف آن پیش از بارداری منعی وجود ندارد. هیستون داستیلازها (HDAC) جزو آنزیم‌هایی هستند که منجر به داستیلاسیون هیستون‌ها و تغییر وضعیت کروماتین می‌شوند(8). فاکتور مهارگر نسخه‌برداری (MeCP2) methyl-CpG binding protein 2 با فراخواندن HDAC به نواحی متیله DNA سبب داستیله شدن هیستون‌ها در این نواحی و در نتیجه غیرفعال شدن کروماتین می‌شود(9). والپروییک اسید هیستون داستیلازها را مهار می‌کند. بنابراین مواجهه با والپروییک اسید می‌تواند ژن‌های خاموش را بازفعال کند. هیستون داستیلاز نوع دو (HDAC2) از جمله فاکتورهای مهم در تغییرات اپی ژنتیک می‌باشند(10). مطالعات بیانگر نقش مهم HDAC2 و MeCP2 در فرایندهای اپی‌ژنتیک است و مشخص شده تغییر فعالیت آن‌ها سبب تغییر بیان سایر ژن‌های تنظیمی سلول از جمله فاکتور نوروتروفیک مغزی (BDNF) به‌ویژه در هیپوکمپ می‌شود(11). BDNF در تنظیم بیان ژن‌ها طی فرایندهای رشد و تمایز نورونی و همچنین طی فرایندهای شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکمپ که منجر به یادگیری و حافظه می‌شوند، نقش قابل توجهی دارد(13،12).

با توجه به اثرات اپی‌ژنتیک والپروات و همچنین احتمال انتقال بین نسلی این اثرات اپی‌ژنتیک، این سوال مطرح می‌شود که آیا مصرف مزمن والپروات پیش از بارداری درجنس ماده وعلی‌رغم عدم مصرف حین بارداری، می‌تواند عوارضی را در فرزندان ایجاد کند. برای پاسخ به این پرسش در مطالعه حاضر، پیامدهای یک دوره مزمن مصرف والپروات سدیم در رت‌های ماده پیش از بارداری را بر بیان ژن‌های تنظیمی در هیپوکمپ فرزندان و همچنین حافظه اجتنابی فرزندان بررسی کردیم.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، 12 رت ماده و یک رت نر نژاد ویستار بالغ جوان (9-10 هفته) به عنوان والد وارد مطالعه شدند. حیوانات در دما و شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. مواجهه پیش از بارداری با دارو و آماده‌سازی نسل فرزندان برای اساس مطالعات قبلی(15،14) صورت گرفت. در شروع مطالعه، رت‌های ماده به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند:

1- گروه مادران والپروات (n=6): رت‌ها روزانه 0/5 میلی‌لیتر والپروات سدیم با دوز 300 mg/kg به مدت 30 روز و داخل صفاقی دریافت می‌کردند(16).

2- مادران کنترل (n=6): روزانه 0/5 میلی‌لیتر نرمال سالین به مدت 30 روز داخل صفاقی دریافت می‌کردند.

دو هفته پس از پایان تزریقات (برای پاک شدن والپروات ازبدن و تماس نداشتن مستقیم جنین با والپروات)، جفت‌گیری و لقاح رت نر با رت‌های ماده انجام شد. برای جلوگیری از اثر احتمالی تفاوت ژنوم پدری در نتایج، ماده‌های دو گروه با یک رت نر جفت‌گیری شدند. بارداری با مشاهده پلاک بارداری تائید شد. بعد از پایان شیردهی، دو فرزند نر و دو فرزند ماده از هر مادر به صورت تصادفی انتخاب و در چهار گروه آزمایشی (n=12) به صورت زیر قرار گرفتند:

1- فرزندان ماده مادران کنترل (female cnt)، 2- فرزندان نر مادران کنترل (male cnt)، 3- فرزندان ماده مادران والپروات (female valp)، 4- فرزندان نر مادران والپروات (male valp).

نیمی از فرزندان هر گروه در آزمون حافظه اجتنابی با شاتل باکس و نیم دیگر برای بررسی بیان ژن مورد استفاده قرار گرفتند. آزمایش‌ها روی چهار گروه فرزندان در محدوده سنی 6 هفته انجام شد.

آزمون شاتل باکس در سه روز متوالی انجام شد(17). روز اول آشنایی و حیوان با دستگاه بود. روز دوم حیوان ابتدا درون اتاق روشن قرار گرفت و در جداکننده دو اتاق

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 10:10 +0430 on Tuesday April 14th 2020

باز شد و مدت زمان ورود به اتاق تاریک برای هر حیوان ثبت شد. سپس شوک الکتریکی (2 میلی‌آمپر به مدت 2 ثانیه) به حیوان اعمال شد. در روز سوم، آزمایش مشابه پروتکل روز اول ولی بدون شوک الکتریکی تکرار شد.

برای بررسی بیان ژن، استخراج RNA از بافت هیپوکمپ توسط محلول ترایزول انجام شد. کمیت RNA استخراج شده توسط نانودراپ تعیین شد. سنتز cDNA توسط کیت شرکت Pars tous (خراسان، ایران) انجام شد. یک میکروگرم از cDNA سنتز شده وارد واکنش Real time PCR گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره 1 ارائه شده است.

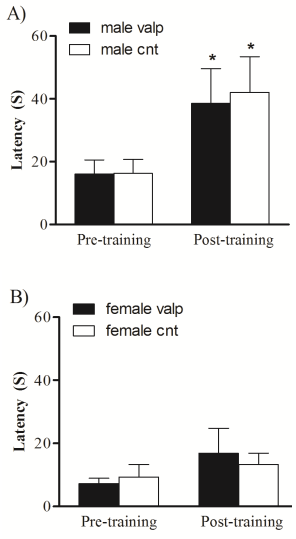
جدول شماره 1: توالی پرایمرهای مورد استفاده در واکنش qRT-PCR

ژن	توالی پرایمر	شماره دسترسی
GAPDH	F:TCCCATTCTTCCACCTTTGATGCT R:ACCCTGTTGCTGTAGCCATATTCAT	NM-017008.4
BDNF	F: CCATAAGGACGCGGACTTGT R: GAGGCTCCAAAGGCACTTGA	NM_012513.4
HDAC2	F: TGAAGGAGAAGGAGGTCGAA R: GGATTTATCTTCTTCCTTAACGTCTG	NM_053447.1
Mecp2	F:ATGGTAGCTGGGATGTTAGGG R:TGAGCTTTCTGATGTTTCTGCTT	NM_022673.2

پرایمر GAPDH به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. برای انجام qRT-PCR از روش سایبر گرین (دستگاه Roche سوئیس) استفاده شد. مخلوط مواد برای 40 چرخه شامل واسرشتگی 10 ثانیه در دمای 95 درجه سانتی‌گراد و اتصال 10 ثانیه برای دمای 58 درجه سانتی‌گراد و بسط 10 ثانیه در دمای 72 درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. مقدار ΔCT از تفاضل Ct ژن هدف و ژن GAPDH محاسبه شد. سپس ΔΔCT نسبت به گروه کنترل محاسبه شد.برای به دست آوردن میزان تغییرات بیان ژن (Fold change) از روش $2^{-\Delta\Delta ct}$ استفاده شد. از نرم افزار آماری GraphPad Prism (نسخه 5) برای تحلیل آماری استفاده شد. ابتدا توزیع نرمال داده‌ها در هر گروه با آزمون Kolmogorov-Smirnov مورد بررسی قرارگرفت و سپس مقایسه پارامترهای آماری بین چهار گروه آزمایشی با استفاده از آزمون‌های ANOVA یکطرفه یا دوطرفه انجام شد. داده‌ها به صورت Mean±SEM ارائه شده‌اند. P <0/05 شاخص معنی‌داری درنظر گرفته شد.

یافته ها و بحث

تاخیر زمانی ورود از اتاق روشن به اتاق تاریک در روز اول (pre-training) و دوم (post-training) آزمون شاتل باکس بین گروه‌های آزمایش با آزمون آماری two-way ANOVA و پس آزمون Bonferroni مقایسه شده است (نمودار شماره1). در هر دو گروه، نرهای کنترل و والپروات (نمودار شماره A-1) تاخیر زمان ورود از اتاق روشن به اتاق تاریک در روز دوم آزمون (Post-training) به صورت معنی‌داری بیش‌تر از تاخیر زمانی روز اول (Pre-training) است (P <0/05)، درحالی‌که در دو گروه ماده‌های کنترل و والپروات (نمودار شماره B-1)، تاخیر زمانی روز دوم در مقایسه با تاخیر روز اول تفاوت معنی‌داری ندارد. با این وجود در روز دوم تفاوت معنی‌داری بین نرهای کنترل و نرهای والپروات و همچنین بین ماده‌های کنترل و ماده‌های والپروات وجود ندارد.



نمودار شماره 1: اثر مصرف والپروات قبل از بارداری بر حافظه اجتنابی فرزندان. تفاوت معنی‌داری بین نرهای کنترل با نرهای والپروات و همچنین بین ماده‌های کنترل با ماده‌های والپروات وجود ندارد. داده‌ها به صورت mean±SEM ارائه شده اند. * بیانگر P <0/05 در مقایسه با روز اول است. برای همه گروه ها n=6 می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

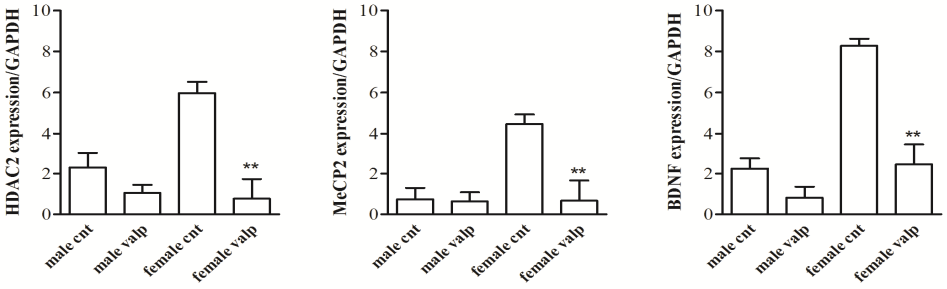
Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 10:10 +0430 on Tuesday April 14th 2020

نتایج بررسی کمی بیان ژن‌های تنظیمی MECP2, HDAC2, BDNF در بافت هیپوکمپ بین گروه‌های آزمایشی با آزمون one-way ANOVA و پس آزمون Bonferroni مقایسه شده است (نمودار شماره 2).

بیان هر سه ژن مورد مطالعه بین فرزندان نر والپروات و فرزندان نر کنترل، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. اما بین فرزندان ماده کنترل و فرزندان ماده والپروات تفاوت معنی‌داری مشاهد شد، به طوری که بیان هر سه ژن در هیپوکمپ فرزندان ماده والپروات در مقایسه با فرزندان ماده کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/01$). بنابراین به نظر می‌رسد والپروات پیش از بارداری به صورت وابسته به جنس بیان ژن‌های تنظیمی را در هیپوکمپ فرزندان دستخوش تغییر کرده است.

نتایج مطالعه ما در سطح رفتار یادگیری اجتنابی فرزندان اثرات معنی‌داری از والپروات نشان نداد اما با توجه به فقدان مطالعات دیگر در این زمینه و محدویت‌های مطالعه ما، رد یا قبول فرضیه فوق نیاز به سنجش سایر ابعاد رفتاری دارد، به خصوص که نتایج ما در بررسی بیان ژن‌های ناحیه هیپوکمپ فرزندان نشان داد که فرزندان ماده مادران والپروات، الگوی بیان ژنی متفاوتی را در مقایسه با فرزندان ماده کنترل دارند. بنابراین به نظر می‌رسد در سطح بیان ژن اثرات بین نسلی والپروات قابل ردیابی است و در مورد سه ژن مورد بررسی در مطالعه ما این اثرات به صورت وابسته به جنس بروز می‌کنند. با توجه به این که هر سه ژن از سری ژن‌های تنظیمی می‌باشند و در کنترل سایر ژن‌های دخیل در فرایندهای سلولی به‌خصوص در سیستم عصبی نقش دارند، می‌توان انتظار داشت کارکردهای سیستم عصبی را نیز تغییر دهند. با این حال بین نتایج ما در بررسی بیان ژن و بررسی رفتاری همخوانی مشاهده نشد. یک دلیل این عدم همخوانی می‌تواند در نوع آزمون رفتاری و محدودیت اطلاعات قابل استخراج از آن باشد. دلیل دیگر می‌تواند به زمان و اثرات محیط بر کارکردهای سیستم برگردد. به عبارتی، همان‌طورکه در بخش روش کار نوشته شد، بررسی رفتاری در فرزندان بعد از طی دوره شیرخواری انجام شد. این فاصله زمانی و اثرات محیط بر تغییرات اپی‌ژنتیک با توجه به انعطاف‌پذیر بودن این تغییرات و متاثر بودن‌شان از شرایط محیط می‌توانند برخی تغییرات احتمالی را جبران کند. در همین راستا یک مطالعه نشان داده برخی از اثرات والپروات بر کارکردهای سیستم عصبی و تغییرات ناشی از آن به صورت وابسته به زمان برگشت‌پذیر است(18).

یک مطالعه جالب بر پایه اثرات اپی‌ژنتیک والپروات و احتمال انتقال بین نسلی این اثرات نشان داد که فرزندانی که طی دوره جنینی در مواجهه با والپروات قرار داشته‌اند، نه تنها اختلال شبه اوتیسم را نشان می‌دهند، بلکه این اختلال را به نسل بعدی خود منتقل می‌کنند(16). این نتایج بیانگر وراثت اپی‌ژنتیک و انتقال



نمودار شماره 2. اثر مصرف والپروات قبل از بارداری بر بیان ژن های تنظیمی هیپوکمپ فرزندان. بیان هر سه ژن در هیپوکمپ فرزندان ماده والپروات در مقایسه با فرزندان ماده کنترل کاهش معنی داری را نشان می دهد ($P<0/01$). داده ها به صورت mean±SEM ارائه شده اند. ** بیانگر $P<0/01$ در مقایسه با ماده های کنترل (female cnt) است. برای همه گروه ها n=6 می باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 10:10 +0430 on Tuesday April 14th 2020

بین نسلی اثرات والپروات می‌باشد و نشان می‌دهد تماس سلول‌های جنسی ماده با والپروات پیش از لقاح و تشکیل جنین، بر فنوتیپ فرزندان در نسل‌های بعدی اثرگذار است.

سپاسگزاری

این مطالعه برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد. تضاد منافعی برای نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Gottlicher M. Valproic acid: an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases. Ann Hematol 2004; 83 (Suppl 1): S91-S92.
2. Lagace DC, Timothy O'Brien W, Gurvich N, Nachtigal MW, Klein PS. Valproic acid: how it works. Or not. Clin Neurosci Res 2004; 4(3-4): 215-225.
3. Cohen OS, Varlinskaya EI, Wilson CA, Glatt SJ, Mooney SM. Acute prenatal exposure to a moderate dose of valproic acid increases social behavior and alters gene expression in rats. Int J Dev Neurosci 2013; 31(8): 740-750.
4. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. Curr Neuropharmacol 2019; 17(10): 926-946.
5. Zhang J, Zhang JX, Zhang QL. PI3K/ AKT/mTOR-mediated autophagy in the development of autism spectrum disorder. Brain Res Bull 2016; 125: 152-128.
6. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. Lancet Neurol 2016; 15(2): 210-218.
7. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? Reprod Toxicol 2009; 28(1): 1-10.
8. Federman N, Zalcman G, de la Fuente V, Fustinana MS,Romano A. Epigenetic mechanisms and memory strength: a comparative study. J Physiol Paris 2014; 108(4-6): 278-285.
9. El-Osta A, Wolffe AP. DNA methylation and histone deacetylation in the control of gene expression: basic biochemistry to human development and disease .Gene Expr 2000; 9(1-2): 63-75.
10. Kawanai T, Ago Y, Watanabe R, Inoue A, Taruta A, Onaka Y, et al. Prenatal Exposure to Histone Deacetylase Inhibitors Affects Gene Expression of Autism-Related Molecules and Delays Neuronal Maturation. Neurochem Res 2016;41(10): 2574-2584.
11. Lv J, Xin Y, Zhou W, Qiu Z. The epigenetic switches for neural development and psychiatric disorders. J Genet Genomics 2013; 40(7): 339-346.
12. Mitchelmore C, Gede L. Brain Derived Neurotrophic Factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. Brain Res 2014; 1586: 162-172.
13. Cortes-Mendoza J, Diaz de Leon-Guerrero S, Pedraza-Alva G, Perez-Martinez L. Shaping synaptic plasticity: the role of activity-mediated epigenetic regulation on gene transcription. Int J Dev Neurosci 2013; 31(6): 359-369.
14. Amri J, Sadegh M, Moulaei N, Palizvan MR. Transgenerational modification of hippocampus TNF-alpha and S100B levels in the offspring of rats chronically exposed to morphine during adolescence. Am J Drug

www.SID.ir

Archive of SID

Alcohol Abuse 2018; 44(1): 95-102.

15. Moulaei N, Mondanizadeh M, Salmani ME, Palizvan MR, Khansarinejad B, Sadegh M. Transgenerational consequences of prepregnancy chronic morphine use on spatial learning and hippocampal Mecp2 and Hdac2 expression. Neuroreport 2018; 29(9): 739-744.
16. Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. Sci Rep 2016; 6(36250): 1-11.
17. Zareie P, Gholami M, Amirpour-Najafabadi B, Hosseini S, Sadegh M. Sodium valproate ameliorates memory impairment and reduces the elevated levels of apoptotic caspases in the hippocampus of diabetic mice. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2018; 391(10): 1085-1092.
18. Filgueiras CC, Pohl-Guimaraes F, Krahe TE, Medina AE. Sodium valproate exposure during the brain growth spurt transiently impairs spatial learning in prepubertal rats. Pharmacol Biochem Behav 2013; 103(3): 684-691.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 10:10 +0430 on Tuesday April 14th 2020

www.SID.ir