Evaluation of the effects of morphine consumption during lactation period on learning and memory of rat's offspring

Mohammadifar M., BS[1], Aghighi F., MSc[1], Salami M., PhD[2], Talaei SA., PhD[3]

1. MSc Student, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.
2. Professor, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.
3. Assistant Professor, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran (Corresponding Author), Tel:+98-31-55621157, talaei@kaums.ac.ir

ABSTRACT

Background and Aim: The frequent use of opioids changes function and plasticity of neural circuits. Exposing the immature nervous system to opioids can have deeper and more extensive impacts. The aim of this study was to investigate the effects of morphine consumption during lactation period on learning and memory of rats offspring.

Material and Methods: This experimental study included 40 male Wistar rats with age range of 45-50 days. Animals were divided into control group (CO) and 3 experimental groups of rats whose mothers had received subcutaneous injections of 5 (M5), 10 (M10) or 20 (M20) mg/kg morphine every 12 hours during lactation period. Spatial learning was evaluated by Morris water maze (MWM) on 4 consecutive days (4 trials/day). Spatial memory retrieval was also evaluated on the last day.

Results: Our results indicated that the rats whose mothers had received morphine during lactation period spent more time and traveled more distance to find the hidden platform than the controls in the learning stage. These differences were statistically significant when doses of 10 and 20 mg/kg morphine ($P<0.001$) were used. Also, they spent less time and passed less distance in the target quadrant in probe trial ($P<0.001$).

Conclusion: Morphine consumption during lactation period impairs spatial learning and memory of the rats' offspring in a dose dependent manner.

Keywords: Morphine, Lactation period, Spatial learning, Memory, Rat**.**

Received: Jan 16, 2018 **Accepted:** May 22, 2018

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست وسوم / مرداد و شهریور ۱۳۹۷/۴۴-۳۶

بررسی تاثیر مصرف مورفین در دوره شیردهی بر یادگیری و حافظه فرزندان موش صحرایی

مژگان محمدی‌فر[۱]، فاطمه عقیقی[۱]، محمود سلامی[۲]، سید علیرضا طلائی[۳]

۱.دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان،کاشان، ایران.

۲.استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان،کاشان، ایران.

۳.استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان،ایران (مولف مسوول)، تلفن ثابت:۰۳۱-۵۵۶۲۱۱۵۷، talaei@kaums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: مصرف مکرر اپیوئیدها فعالیت مدارهای نورونی و شکل‌پذیری آنها را دست‌خوش تغییر قرار می‌دهد و مواجه-شدن دستگاه عصبی نابالغ با این مواد می‌تواند تاثیرات عمیق‌تر و گسترده‌تری برجای بگذارد. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر مصرف مورفین در دوره شیردهی بر یادگیری و حافظه فرزندان موش‌های صحرائی انجام شده است.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار ۴۵ تا ۵۰ روزه در یک گروه کنترل (CO) و ۳ گروه از حیواناتی که مادران آنها در دوره شیردهی هر ۱۲ ساعت یک‌بار به‌ترتیب ۵ (M5)، ۱۰ (M10) و ۲۰ (M20) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مورفین سولفات به‌صورت زیرپوستی دریافت کرده بودند، انجام شد. یادگیری فضائی به مدت ۴ شب (هر شب ۴ جلسه) در ماز آبی موریس سنجیده شد. شب آخر نیز حافظه فضائی بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهند که در مقایسه با حیوانات کنترل، موش‌هایی که مادران آنها در دوران شیردهی مورفین مصرف کرده بودند، به‌منظور یافتن سکوی پنهان زمان بیشتر را در ماز سپری کرده و مسافت بیشتری را نیز پیموده‌اند و این اختلاف برای دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین معنی‌دار بود ($P<۰/۰۱$ برای هردو مقایسه). همچنین، آنها زمان کمتر و مسافت کمتری را در ربع هدف در مرحله بازخوانی حافظه گذرانده بودند ($P<۰/۰۱$ برای هردو مقایسه).

نتیجه‌گیری: می‌توان گفت مصرف مورفین در دوره شیردهی توسط موش‌های صحرائی به‌صورت وابسته به دوز باعث ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه فضائی فرزندان آنها می‌شود.

کلیدواژه‌ها: مورفین، دوران شیردهی، یادگیری فضائی، حافظه، موش صحرایی

وصول مقاله:۹۶/۱۰/۲۶ اصلاحیه نهایی:۹۷/۲/۲۲ پذیرش:۹۷/۳/۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]

مقدمه

اعتیاد به مشتقات اپیوئیدی یک معضل همه‌گیر در جوامع امروزی است. مصرف مکرر این مواد فعالیت مدارهای نورونی و شکل‌پذیری آنها در نواحی مختلف سیستم عصبی را دست‌خوش تغییر قرار می‌دهد (۱). قاعدتاً مواجه شدن دستگاه عصبی که هنوز درحال شکل‌گیری بوده و بالغ نشده است با این مواد می‌تواند تاثیرات عمیق‌تر و گسترده‌تری برجای بگذارد. دوره بحرانی تکامل مغز یک محدوده زمانی مربوط به دوران جنینی و اوان زندگی است (۲) که در آن، علاوه بر فرآیندهای وابسته به فعالیت ژن‌ها، تجربیات حاصل از برخورد با محیط نیز نقش مهمی در شکل‌گیری ارتباطات سیناپسی دارند (۴و۳). نتایج برخی مطالعات حاکی از این است که مصرف مواد مخدر در دوران بارداری اثرات پایداری بر ساختار و عملکرد دستگاه عصبی پستانداران دارد (۶و۵). برای مثال Yang و همکاران نشان داده‌اند که مصرف مورفین در دوره بارداری باعث ایجاد اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی در ناحیه هیپوکامپ فرزندان موش‌های صحرائی می‌شود (۷).

تعدیل فرآیندهای یادگیری و حافظه توسط مورفین و سایر اپیوئیدها در مطالعات متعددی بررسی شده و نتایج ضد و نقیضی به دست داده است؛ درحالی‌که نتایج بخشی از مطالعات حاکی از اثر تخریب کننده مصرف مورفین چه به صورت حاد (۸) و چه مزمن (۱۱-۹)، بر یادگیری و حافظه فضائی است، برخی دیگر از بی تاثیر بودن مصرف مورفین بر یادگیری فضائی صحبت کرده‌اند (۱۳و۱۲). Li و همکاران نشان داده‌اند که ۲۰ دقیقه پس از تجویز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین حافظه فضائی دچار اختلال می‌شود، اما پس از تکرار دریافت همان دوز، از روز ششم تجویز به بعد اختلال حافظه فضائی برطرف می‌شود، درصورتی‌که اختلال ایجاد شده پس از تجویز دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین همچنان باقی می‌ماند (۱۴). به هر صورت آنچه که از نتایج بیشتر مطالعات حاصل می‌شود اثر مخرب مورفین بر ساختار و عملکرد دستگاه عصبی مرکزی است و حتی برخی مطالعات این آثار را به القاء آپوپتوز در سلول‌های عصبی توسط مورفین نسبت داده‌اند (۱۵).

اگرچه تاکنون مطالعه‌ای به بررسی حضور مورفین و متابولیت‌های آن در خون فرزندان حیوانات آزمایشگاهی که در دوران شیردهی مورفین یا سایر اپیوئیدها را دریافت می‌کنند، نپرداخته است، اما حضور مورفین در شیر انسان (۱۶) تنها ۳۰ دقیقه پس از دریافت اپیدورال آن گزارش شده است (۱۷). در یک مطالعه نشان داده شده است که مصرف متادون در دوره بارداری و شیردهی باعث می‌شود آستانه پاسخ درد در فرزندان موش‌های صحرائی افزایش یابد (۱۸). Tao و همکاران نشان داده‌اند که مصرف مورفین در دوره بارداری و شیردهی باعث ایجاد تحمل نسبت به مورفین در فرزندان ۱۴ روزه موش صحرائی شده و پاسخ ضد دردی آن کاهش می یابد (۱۹).

با توجه به اینکه تاکنون مطالعات اندکی به‌منظور بررسی تاثیرات مصرف مورفین در دوران شیردهی بر عملکرد مغز فرزندان در دوران بلوغ پرداخته‌اند، هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر مصرف مورفین در دوره شیردهی بر یادگیری و حافظه فضائی فرزندان موش‌های صحرائی می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۴۵ تا ۵۰ روزه در محدوده وزنی ۱۲۰ تا ۱۵۰ گرم انجام گرفت. حیوانات در قفس‌های پلکسی‌گلاس و با دسترسی آزاد به آب و غذا قرار گرفتند. این قفس‌ها در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و در شرایط دمایی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۵ درصد و سیکل تاریکی روشنائی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با معاهده تهران و نیز دستورالعمل‌های کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان رعایت گردیدند. موش‌های صحرائی در ۴ گروه ۱۰تائی به شرح ذیل وارد شدند: گروه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]

کنترل (CO)، و گروه‌های مورفین ۱ (M5)، مورفین ۲ (M10) و مورفین ۳ (M20) که مادران آنها طی دوران شیردهی هر ۱۲ ساعت یک‌بار به‌ترتیب ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی-گرم بر کیلوگرم وزن بدن مورفین سولفات (تماد، ایران) به صورت زیرپوستی دریافت کرده بودند.

کلیه حیوانات روز بیست و دوم پس از تولد، دو ساعت پس از دریافت آخرین دوز مورفین توسط مادر، از شیر گرفته شدند و علائم سندروم محرومیت از مورفین در آنها بدین صورت بررسی شد: ابتدا ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان هیدروکلراید (تولیددارو، ایران) به‌صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق شده و بلافاصله به یک محفظه پلکسی-گلاس به قطر۳۰ و ارتفاع ۵۰ سانتیمتر منتقل شدند. علائم محرومیت براساس مدل تعدیل شده Gellert-Holtzman (۲۰) به‌مدت ۳۰ دقیقه بررسی شده و امتیازدهی شدند. به‌طور خلاصه این علائم عبارتند از: الف- علائم درجه‌بندی شده: از دست دادن وزن طی ۲۴ ساعت پس از تزریق (هر یک درصد کاهش وزن=۱)، پرش (تعداد ۱ تا ۴=۱، ۵ تا ۹=۲، و ۱۰ و بیشتر=۳)، انقباضات شکمی (تعداد×۲) و تکان دادن بدن مثل سگ خیس(۱ تا ۲=۲، و ۳ و بیشتر=۴)؛ و ب- علائم چک شده: اسهال=۲، دندان سائیدن=۲، افتادگی پلک=۲، کشیدگی تمام بدن=۳، لیسیدن آلت تناسلی=۳ و بی‌قراری=۳. پس از رسیدن به سن ۴۵ روزه‌گی که بر اساس گزارش بسیاری از مطالعات مقارن با دوره بلوغ مغزی است (۲۱)، یادگیری و حافظه فضائی موش‌های صحرائی با استفاده از ماز آبی موریس به شرح زیر طی ۴ شب متوالی بررسی شد: ماز آبی موریس (Morris water maze) برای تحقیق در جنبه‌های خاصی از حافظه فضایی به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده واقع شده است. این ماز یک تانک آب با قطر ۱۵۰ و عمق ۷۰ سانتی‌متر است که تا ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری از آب پر می-شود. ماز به چهار قسمت مساوی فرضی تقسیم می‌شود و یک سکوی نجات در یکی از چهار قسمت فرضی قرار می-گیرد؛ به‌طوری‌که بین ۱ تا ۲ سانتی‌متر زیر سطح آب واقع می‌شود و از بیرون قابل دیدن نیست. ماز در اتاقی قرار می-گیرد که در آن علائم فضایی مختلفی که در طول آزمایشات ثابت بوده و برای حیوان در ماز قابل دید باشد، وجود دارد. رفتار حیوان در ماز از طریق دوربین مونیتور شده و توسط نرم‌افزار "ردیاب ویرایش ۱/۷" آنالیز می‌شود. مرحله یادگیری یا آموزش (Acquisition) بدین‌ترتیب انجام می‌گردید: حیوان از یکی از سمت‌های چهارگانه فرضی درحالی‌که روی آن به‌طرف دیواره ماز است در آب رها می‌شد و اجازه داده می‌شد تا حداکثر ۶۰ ثانیه در ماز شنا کند. موش پس از رها شدن در آب شروع به شنا می‌کند. اگر حیوان به‌طور اتفاقی سکوی نجات مخفی در زیر آب را پیدا می‌کرد، اجازه داده می‌شد تا برای ۱۵ ثانیه روی سکو بماند و با جستجوی اطراف موقعیت خود را شناسایی کند. اگر در مدت ۹۰ ثانیه موش نمی‌توانست سکوی نجات را پیدا کند، محقق حیوان را به آرامی به‌سوی سکو هدایت می‌کرد تا اینکه موش سکو را بیابد. سپس موش از سکو برداشته شده و بعد از خشک شدن با یک حوله به قفس خود برگردانده می‌شد. پس از ۱۰ دقیقه آزمایش مجدداً تکرار می‌گردید؛ با این تفاوت که محل رهاشدن موش در ماز نسبت به مرحله قبل متفاوت بود.

هر موش در هر روز ۴ آزمایش را با فواصل ۱۰ دقیقه‌ای تجربه می‌کرد. با ادامه جلسات آزمایش مسافت پیموده شده و مدت زمان صرف شده به‌وسیله موش برای یافتن سکو کوتاه‌تر می‌شد. تعداد جلسات در این مرحله ۱۶ جلسه بود که طی ۴ روز متوالی انجام گردید. بعد از تکمیل این مرحله، مرحله بازخوانی یا پروب (Probe trial) انجام می‌شد؛ بدین ترتیب که سکو از ماز برداشته شده و حیوان به‌صورت تصادفی از یکی از ربع‌های ماز به داخل آن رها می‌گردید. به حیوان اجازه داده می‌شد تا به‌مدت ۳۰ ثانیه درون ماز شنا نموده و در نهایت موش از ماز خارج می‌شود. اگر یادگیری حیوان تثبیت شده باشد، قاعدتاً باید زمان بیشتری را در ربع محل قرارگیری سکو در مرحله قبل بگذراند. بنابراین مسافت پیموده شده و زمان سپری شده در

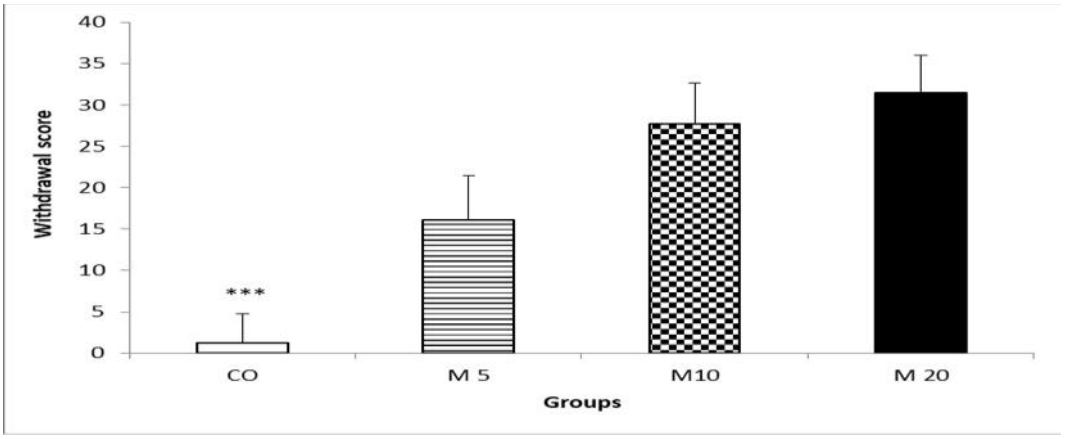
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]

ربع محل قرارگیری سکو در مرحله قبل به‌عنوان فاکتورهای نشان دهنده تثبیت حافظه درنظر گرفته می‌شوند(۲۲). داده-های حاصل به‌صورت Mean±SEM بیان گردیده‌اند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف – اسمیرنوف بررسی شد و سپس اطلاعات مربوط به مرحله یادگیری با استفاده از آزمون Repeated measure ANOVA و بقیه اطلاعات توسط آزمون ANOVA یک‌سویه به همراه پس‌آزمون Bonferroni آنالیز شده و P<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

بررسی علائم محرومیت براساس مدل تعدیل شده Gellert-Holtzman نشان داد که دریافت مورفین در دوران شیردهی باعث وابستگی فرزندان آنها به مورفین شده و آنها علائم سندروم محرومیت از مورفین را نشان می‌دهند. نتایج نشان داد که اختلاف بین گروه‌های مختلف مطالعه برای نمره Gellert-Holtzman معنی‌دار است (P<۰/۰۰۰۱). رابطه شدت علائم سندروم محرومیت با میزان دوز مورفین دریافت شده توسط مادر مستقیم بود؛ به عبارت دیگر نمره Gellert-Holtzman در موش‌هائی که مادر آنها طی دوران شیردهی هر روز دوبار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین دریافت کرده بودند، ۵/۳۶±۱۶/۱۱ بود و با افزایش دوز مورفین به ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ۲۷/۴±۶۷/۹۴ و ۴/۵۱±۳۱/۴۹ رسید (P<۰/۰۰۱ برای مقایسه هر سه گروه با گروه CO؛(نمودار۱).

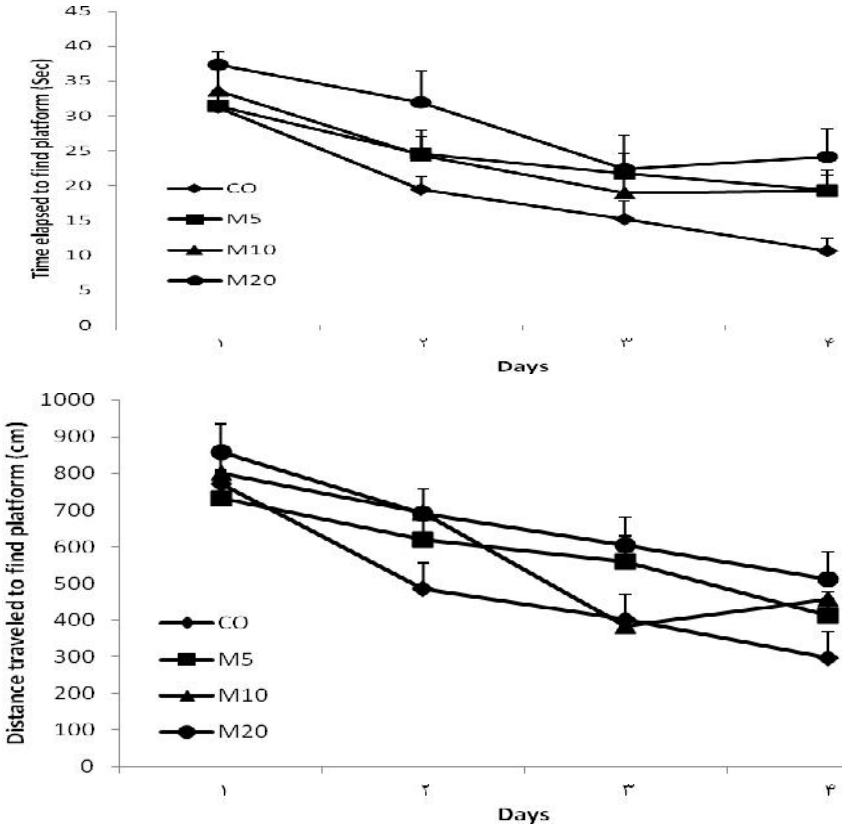


نمودار ۱- مقایسه میانگین نمره Gellert-Holtzman (علائم سندروم محرومیت از مورفین) در گروه‌های مختلف مطالعه.
*** P<۰/۰۰۱ برای مقایسه هر سه گروه با گروه CO

دیگر یافته ها نشان داد که طی ۴ روز مطالعه برای حیوانات همه گروه‌ها یادگیری اتفاق افتاده است (P<۰/۰۰۰۱)؛ به-عبارت دیگر همان‌گونه که در نمودار ۲ نشان داده شده است با پیشرفت آزمایش طی روزهای متوالی حیوانات گروه‌های مختلف آزمایش زمان کمتر (بالا) و مسافت کمتری (پائین) را صرف یافتن سکوی پنهان در ماز می-نموده‌اند. همچنین آنالیز آماری داده‌های مطالعه نشان داد که اختلاف بین روند یادگیری بین گروه‌های مختلف مطالعه معنی‌دار است (P<۰/۰۰۰۱). مقایسه دوبه‌دوی گروه‌ها نشان داد که اختلاف بین گروه CO و گروه‌های M10 (P<۰/۰۱) و M20 (P<۰/۰۵) معنی‌دار بود. با مشاهده نمودار ۲ نیز می‌توان دریافت که مصرف مورفین در دوران شیردهی به صورت وابسته به دوز باعث شده است فرزندان نر موش‌های صحرائی زمان بیشتر و مسافت طولانی‌تری را صرف یافتن سکوی پنهان در ماز نمایند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]



نمودار ۲- مقایسه میانگین زمان سپری شده (بالا) و مسافت پیموده شده (پائین) در ماز جهت یافتن سکوی پنهان در ماز توسط حیوانات گروه‌های مختلف آزمایش. اگرچه طی روزهای متوالی آزمایش برای حیوانات گروه‌های مختلف یادگیری اتفاق افتاده است؛ یعنی هم از زمان سپری شده و هم از مسافت پیموده شده کاسته شده است، اما اختلاف بین گروه‌ها برای روند یادگیری معنی‌دار است.

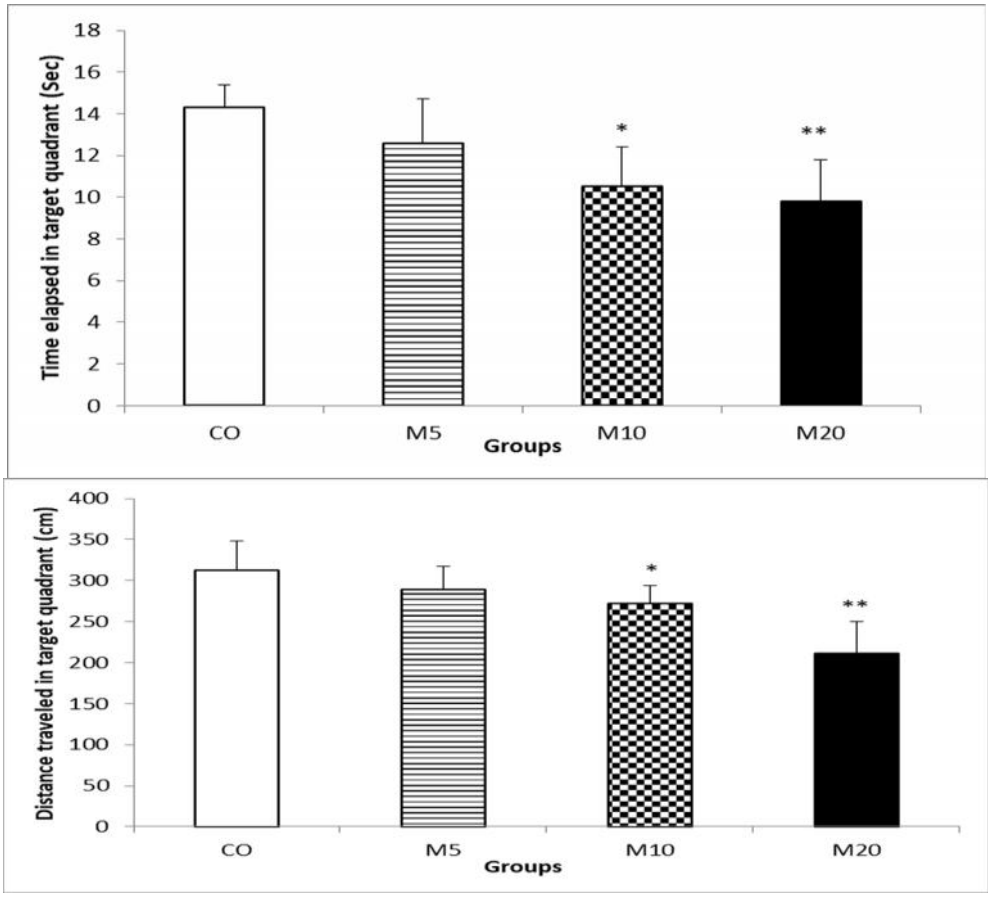
$P<۰/۰۵$ برای مقایسه بین گروه‌های M10 و CO

$P<۰/۰۱$ برای مقایسه بین گروه‌های M20 و CO

همچنین اختلاف بین گروه‌های مختلف مطالعه برای میانگین زمان سپری شده و مسافت پیموده شده در ربع هدف معنی‌دار بود($P<۰/۰۰۱$). همان‌طور که در نمودار ۳،(بالا) نشان داده شده است مصرف مورفین در دوران شیردهی به‌صورت وابسته به دوز باعث می‌شود فرزندان موش‌های صحرائی زمان کمتری را در ربع هدف سپری نمایند. زمان سپری شده در ربع هدف توسط حیوانات گروه CO برابر با ۱/۱±۱۴/۳ ثانیه بود و در گروه‌های M5، M10 و M20 به‌ترتیب به ۲/۱±۱۲/۶، ۱/۹±۱۰/۵ و ۲/۰±۹/۸ ثانیه رسید. نتایج پس‌آزمون حاکی از آن بود که اختلاف بین گروه CO و گروه‌های M10 ($P<۰/۰۱$) و M20 ($P<۰/۰۵$) معنی‌دار است. به‌همین ترتیب مصرف مورفین در دوره شیردهی باعث شد مسافت پیموده شده در ربع هدف توسط فرزندان موش‌های صحرائی که در گروه کنترل ۶/۳±۳۱۲/۳۵ سانتی‌متر بود، در گروه‌های M5، M10 و M20 به‌ترتیب به ۲۸/۴±۲۸۹/۳، ۲۱/۹±۲۷۱/۷ و ۳۸/۶±۲۱۱/۵ سانتی‌متر برسد (نمودار ۳ بخش پائین). همچنین، نتایج پس‌آزمون حاکی از آن بود که اختلاف بین گروه‌های CO و M20 ($P<۰/۰۵$) معنی‌دار است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]



نمودار شماره ۳- مقایسه میانگین زمان سپری شده (بالا) و مسافت پیموده شده (پائین) در ربع هدف ماز (ربعی که قبلا محل سکو بوده است) توسط حیوانات گروه‌های مختلف آزمایش. مصرف مورفین در دوره شیردهی به‌صورت وابسته به دوز باعث می‌شود فرزندان نر موش‌های صحرائی زمان و مسافت کمتری را در ربع هدف ماز بگذرانند.

*برای مقایسه بین میانگین زمان سپری شده در ربع هدف توسط حیوانات گروه‌های M10 و CO (P<۰/۰۵)

**برای مقایسه بین میانگین زمان سپری شده و مسافت پیموده شده در ربع هدف توسط حیوانات گروه‌های M20 و CO (P<۰/۰۱)

بحث

بررسی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که دریافت مورفین در دوران شیردهی باعث وابستگی فرزندان موش‌های صحرائی به مورفین شده و آنها علائم سندروم محرومیت از مورفین را نشان می‌دهند. همچنین، نتایج حاکی از آن بود که مصرف مورفین در دوره شیردهی به‌صورت وابسته به دوز باعث کاهش یادگیری و حافظه فضائی فرزندان موش‌های صحرائی می‌شود. بر اساس بررسی‌های صورت گرفته توسط ما تاکنون مطالعه‌ای به تاثیر مورفین در دوران شیردهی بر وابستگی فرزندان حیوانات آزمایشگاهی نپرداخته است، اما نشان داده شده است که بین ۰/۸ تا ۱۲ درصد از مورفین مصرف شده توسط مادر از طریق شیر به فرزند او می‌رسد (۲۳). همچنین، در یک مطالعه نشان داده شده است که مصرف متادون در دوره بارداری و شیردهی باعث می‌شود آستانه پاسخ درد در فرزندان موش‌های صحرائی افزایش یابد (۱۸). Tao و همکاران نشان داده‌اند که مصرف مورفین در دوره بارداری و شیردهی باعث ایجاد تحمل نسبت به مورفین در فرزندان ۱۴ روزه موش صحرائی شده و پاسخ ضددردی آن کاهش می یابد (۱۹).

نقش هیپوکامپ در فرآیندهای یادگیری و حافظه فضائی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]

امروزه کاملا مشخص شده است. همانند همه بخش‌های دستگاه عصبی، برای هیپوکامپ نیز یک دوره بحرانی تکامل در نظر گرفته شده است (۲۴)؛ دوره بحرانی تکامل مغز یک محدوده زمانی مربوط به دوران جنینی و اوان زندگی است (۲) که در آن، علاوه بر فرآیندهای وابسته به فعالیت ژن‌ها، تجربیات حاصل از برخورد با محیط نیز نقش مهمی در شکل‌گیری ارتباطات سیناپسی دارند (۳و۴). نوروترانسمیتر عمده مدارهای هیپوکامپ، گلوتامات است و بیشتر اثرات آن از طریق گیرنده‌های NMDA به انجام می‌رسد. بیان شده است که دریافت مورفین در دوره بارداری و شیردهی تراکم گیرنده‌های NMDA را در مغز فرزندان ۱۴ روزه موش صحرائی کاهش داده (۲۵) و کینتیک گیرنده‌های NMDA در ناحیه هیپوکامپ را نیز تغییر می دهد (۲۶). و در یک مطالعه دیگر نشان داده‌اند که مصرف مورفین در این دوران باعث کاهش بیان زیرواحدهای NR1 و NR2B مربوط به این گیرنده‌ها در دستگاه عصبی مرکزی فرزندان می‌شود (۲۷). همچنین، محققان نشان داده‌اند که مصرف مورفین توسط مادر باردار باعث ایجاد اختلال در یادگیری و حافظه احترازی فرزندان موش‌های صحرائی شده و به‌علاوه میزان بیان پروتئین BDNF در هیپوکامپ آنها کاهش می‌یابد (۲۸). Ghaffari و همکاران نیز بیان کرده‌اند که مصرف مورفین در دوره بارداری باعث می‌شود از تعداد نورون‌های هرمی در نواحی CA1، CA2 و CA3 فرزندان موش‌های سوری کاسته شود (۲۹).

اگرچه تاکنون مطالعه‌ای به تاثیر مصرف مورفین در دوران شیردهی بر یادگیری و حافظه فضائی فرزندان نپرداخته است، اما تعدیل فرآیندهای یادگیری و حافظه توسط مورفین و سایر اپیوئیدها در مطالعات متعددی بررسی شده و نتایج ضد و نقیضی به دست داده است. درحالی‌که نتایج بخشی از مطالعات حاکی از اثر تخریب کننده مصرف مورفین چه به صورت حاد (۸) و چه مزمن (۱۱-۹)، بر یادگیری و حافظه فضائی است، برخی دیگر از بی‌تاثیر بودن مصرف مورفین بر یادگیری فضائی صحبت کرده‌اند (۱۳و۱۲). Li و همکاران نشان داده‌اند که ۲۰ دقیقه پس از تجویز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین حافظه فضائی دچار اختلال می‌شود، اما پس از تکرار دریافت همان دوز، از روز ششم تجویز به بعد اختلال حافظه فضائی برطرف می‌شود، درصورتی‌که اختلال ایجاد شده پس از تجویز دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین همچنان باقی می‌ماند (۱۴). بیان شده است که در اختلال ایجاد شده در حافظه و یادگیری پس از مصرف مورفین توسط گیرنده‌های میو واسطه‌گری می‌شود (۳۰)؛ در همین راستا، نشان داده شده است که اختلال ایجاد شده در حافظه فضائی پس از دریافت مزمن مورفین در حضور نالوکسان (۱۴) و یا نالتروکسن (۳۱) برطرف می‌شود. به علاوه در یک مطالعه دیگر علت تخریب حافظه فضائی در فرزندان موش‌های صحرائی که در دوره بارداری مورفین مصرف می‌کرده‌اند، کاهش فسفوریلاسیون CREBSerine-135 که نقش اساسی در فرآیند یادگیری دارد ذکر شده است (۷).

نتیجه گیری

می‌توان گفت مصرف مورفین در دوران شیردهی باعث کاهش یادگیری و تشکیل حافظه فضائی در فرزندان موش‌های صحرائی شده و از جمله دلایل این کاهش می‌تواند تغییر احتمالی ساختار و فعالیت مدارهای نورنی ناحیه هیپوکامپ و نیز تغییر در ساختار و عملکرد نوروترانسمیترها و گیرنده‌های آنها در این ناحیه از مغز آنها و سایر نواحی درگیر باشد است که البته تائید این موارد احتیاج به بررسی بیشتر دارد.

تقدیر و تشکر

هزینه انجام پژوهش حاضر از طریق طرح تحقیقاتی شماره ۹۶۱۶۰ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان تامین گردیده است. نویسندگان مقاله از همکاری بی‌دریغ این معاونت کمال تشکر و قدردانی را به‌عمل می‌آورند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]

References

1. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nat Rev Neurosci 2001; 2: 119-28.
2. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. Nat Rev Neurosci 2005; 6: 877-88.
3. Hensch TK. Critical period mechanisms in developing visual cortex. Curr Top Dev Biol 2005; 69: 215-37.
4. Morishita H, Hensch TK. Critical period revisited: impact on vision. Curr Opin Neurobiol 2008; 18: 101-7.
5. Fodor A, Timar J, Dora Z. Behavioral effects of perinatal opioid exposure. Life Sci 2014; 2014: 1-8.
6. Rozisky JR, Laste G, de Macedo IC, Santos VS, Krolow R, Noschang C, et al. Neonatal morphine administration leads to changes in hippocampal BDNF levels and antioxidant enzyme activity in the adult life of rats. Neurochem Res 2013; 38: 494-503.
7. Yang SN, Huang LT, Wang CL, Chen WF, Yang Ch, Lin SZ, et al. Prenatal administration of morphine decreases CREBSerine-133 phosphorylation and synaptic plasticity range mediated by glutamatergic transmission in the hippocampal CA1 area of cognitive-deficient rat offspring. Hippocampus 2003; 13: 915-21.
8. Farahmandfar M, Kadivar M, Naghdi N. Possible interaction of hippocampal nitric oxide and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II on reversal of spatial memory impairment induced by morphine. Eur J Pharmacol 2015; 751: 99-111.
9. Zarrinkalam E, Heidarianpour A, Salehi I, Ranjbar K, Komaki A. Effects of endurance, resistance, and concurrent exercise on learning and memory after morphine withdrawal in rats. Life Sci 2016; 157: 19-24.
10. Zhou M, Luo P, Lu Y, Li CJ, Wang DS, Lu Q, et al. Imbalance of HCN1 and HCN2 expression in hippocampal CA1 area impairs spatial learning and memory in rats with chronic morphine exposure. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2015; 56: 207-14.
11. Lu G, Zhou QX, Kang S, Li QL, Zhao LC, Chen JD, et al. Chronic morphine treatment impaired hippocampal long-term potentiation and spatial memory via accumulation of extracellular adenosine acting on adenosine A1 receptors. J Neurosci 2010; 30: 5058-70.
12. Davis CP, Franklin LM, Johnson GS, Schrott LM. Prenatal oxycodone exposure impairs spatial learning and/or memory in rats. Behav Brain Res 2010; 212: 27-34.
13. Miladi Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Effects of morphine dependence on the performance of rats in reference and working versions of the water maze. Physiol Behav 2008; 93: 622-7.
14. Li Z, Wu CF, Pei G, Xu NJ. Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze: Possible involvement of cholinergic system. Pharmacol Biochem Behav 2001; 68: 507-13.
15. Shafie A, Moradi F, Izadpanah E, Mokarizadeh A, Moloudi MR, Nikzaban M, et al. Neuroprotection of donepezil against morphine-induced apoptosis is mediated through Toll-like receptors. Eur J Pharmacol 2015; 764: 292-7.
16. Chay PC, Duffy BJ, Walker JS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 334-42.
17. Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C, Mogensen JV. Excretion of morphine in human breast milk. Acta Anaesthesiol Scand 1989; 33: 426-8.
18. Zagon IS, McLaughlin PJ. Perinatal exposure to methadone alters sensitivity to drugs in adult rats. Neurobehav Toxicol Teratol 1984; 6: 319-23.
19. Tao PL, Yeh GC, Su CH, Wu YH. Co-administration of dextromethorphan during

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]

pregnancy and throughout lactation significantly decreases the adverse effects associated with chronic morphine administration in rat offspring. Life Sci 2001; 69: 2439-50.
20. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Akhavan MM, Semnanian S, Safari M. Voluntary exercise ameliorates cognitive deficits in morphine dependent rats: the role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor. Neurobiol Learn Mem 2011; 96: 479-91.
21. Calabrese E, Badea A, Watson C, Johnson GA. A quantitative magnetic resonance histology atlas of postnatal rat brain development with regional estimates of growth and variability. Neuroimage 2013; 71: 196-206.
22. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Takhtfiroozeh SM, Talaei SA. The effect of elaeagnus angustifolia water extract on Scopolamine-Induced memory impairment in rats. J Zanjan Univ Med Sci 2014; 22: 101-11. [In Persian]
23. Robieux I, Koren G, Vandenbergh H, Schneiderman J. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. J Toxicol Clin Toxicol 1990; 28: 365-70.
24. Waters NS, Klintsova AY, Foster TC. Insensitivity of the hippocampus to environmental stimulation during postnatal development. J Neurosci 1997; 17: 7967-73.
25. Yeh GC, Chen CH, Tao PL. Pre- and post-natal exposure to morphine induces an alteration in the developmental expression of the N-Methyl-D-Aspartate receptor in neonatal rat brain. Analgesia 1995; 1: 850-3.
26. Yang SN, Yang JM, Wu JN, Kao YH, Hsieh WY, Chao CC, et al. Prenatal exposure to morphine alters kinetic properties of NMDA receptor-mediated synaptic currents in the hippocampus of rat offspring. Hippocampus 2000; 10: 654-62.
27. Tao PL, Chen CF, Huang EY. Dextromethorphan attenuated the higher vulnerability to inflammatory thermal hyperalgesia caused by prenatal morphine exposure in rat offspring. J Biomed Sci 2011; 18: 1423-7.
28. Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei AA, Bandegi AR, Mohammadkhani R, Rashidy-Pour A. Effects of environmental enrichment on behavioral deficits and alterations in hippocampal BDNF induced by prenatal exposure to morphine in juvenile rats. Neuroscience 2015; 305: 372-83.
29. Ghafari S, Golalipour MJ. Prenatal morphine exposure reduces pyramidal neurons in CA1, CA2 and CA3 subfields of mice hippocampus. Iran J Basic Med Sci 2014; 17: 155-61.
30. Ukai M, Watanabe Y, Kameyama T. Effects of endomorphins-1 and -2, endogenous mu-opioid receptor agonists, on spontaneous alternation performance in mice. Eur J Pharmacol 2000; 395: 211-5.
31. Spain JW, Newsom GC. Chronic opioids impair acquisition of both radial maze and Y-maze choice escape. Psychopharmacology (Berl) 1991; 105: 101-6.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.52547/sjku.23.3.36]