

تأثیر مواجهه جنین موش با مرفین بر یادگیری فضایی پس از تولد

دکتر محمدحسین اسماعیلی* دکتر محمد صوفی آبادی* دکتر فرزاد رجائی** دکتر حسن جهانی هاشمی***

The effects of prenatal morphine exposure on spatial learning

MH Esmaeili❖ M Sofiabady F Rajaei H Jahany Hashemy

دریافت: ۸۵/۵/۱ پذیرش: ۸۶/۴/۱۷

*Abstract

Background: Drug abuse during pregnancy is a growing problem in all developed countries worldwide. Maternal drug abuse affects the developing systems and the associated long-term effects can persist until adulthood, decreasing the rate of their maturation.

Objective: To determine the effects of prenatal morphine exposure on spatial learning

Methods: Eighteen pregnant rats were divided into morphine, saline, and control groups. Morphine or saline was administered (S.C) to female rats twice a day (at 12-hr intervals) during the days 11-18 of their gestational period (5 mg/kg morphine for the first 3 days and 10 mg/kg for further 5 days). Pups (P90, n=6) were trained in an 8-arm radial maze apparatus. The data were analyzed statistically using Chi-square test.

Findings: The results indicated that prenatal morphine exposure causes a reduction in the time needed to learn these trials however, they needed more time to complete regular trials.

Conclusion: Prenatal morphine exposure impairs normal spatial learning.

Keywords: Morphine, Fetus, Narcotics, Learning, Pregnancy, Rat

* چکیده

زمینه: مصرف مواد مخدر در دوران حاملگی می‌تواند سیستم‌های عصبی و غیر عصبی جنین و نوزاد را تحت تأثیر قرار دهد و اثرات طولانی مدت آن می‌تواند تا هنگام بلوغ پایدار بماند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر مواجهه جنین موش با مرفین بر یادگیری فضایی پس از تولد انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۵ انجام شد. ۱۸ رأس موش صحرایی ماده حامله در سه گروه شاهد و سالیین و مرفین تقسیم شدند. بین روزهای ۱۱ تا ۱۸ حاملگی گروه‌های سالیین و مرفین محلول سالیین و مرفین را دو بار در روز به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در سه روز اول و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روزهای بعد دریافت کردند. بچه موش‌های ۹۰ روزه آنها (۶ موش از هر گروه) با استفاده از ماز هشت پر شعاعی مورد آزمایش قرار گرفتند و داده‌ها با آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: مواجهه جنین موش با مرفین، زمان لازم برای یادگیری را نسبت به موش‌های گروه شاهد و سالیین کاهش داد، ولی زمان لازم برای تکمیل فرایند یادگیری را افزایش داد.

نتیجه‌گیری: مواجهه جنین موش با مرفین به اختلال در روند طبیعی یادگیری فضایی منجر می‌شود.

کلیدواژه‌ها: مرفین، جنین، مواد مخدر، یادگیری، آبستنی، موش

* استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

** استادیار گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*** استادیار گروه آمار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی، تلفن ۴-۳۳۳۶۰۰۱

*** مقدمه:**

می‌شود.^(۶) کمیت و کیفیت به هم ریختگی فعالیت طبیعی ناقلین عصبی در مواجهه با مرفین در دوران جنینی بر تنظیم فیزیولوژیک گیرنده‌ها مشخص نیست و به تحقیق نیاز دارد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثرات مواجهه با مرفین در دوران جنینی بر یادگیری فضایی موش انجام شد.

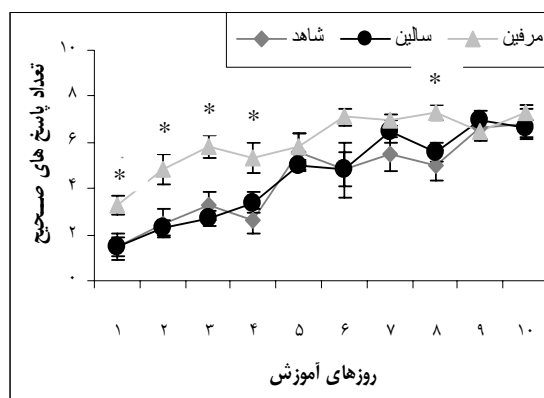
*** مواد و روش‌ها:**

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۵ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد ۱۸ رأس موش صحرایی ماده که هشت روز از حاملگی آنها گذشته بود (هشت روز بعد از تشکیل پلاک واژنی) به صورت تصادفی انتخاب و به سه گروه شاهد، سالین و مرفین تقسیم شدند. به موش‌های گروه دوم ۰/۵ میلی‌لیتر سالین در روزهای ۱۱ تا ۱۸ حاملگی دو بار در روز (ساعت ۸ صبح و ۸ شب) به طریق زیرجلدی تزریق شد. در گروه مرفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول مرفین در سه روز اول و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روزهای بعد تزریق شد.

نود روز بعد از تولد، بچه موش‌ها (۶ موش از هر گروه به صورت تصادفی انتخاب شدند)^(۷) جهت آشنایی با ماز هشت پر و محیط، به مدت ۱۵ دقیقه درون ماز گذاشته شدند. سپس بچه‌موش‌ها که از روز قبل تشنه نگه داشته شده بودند، روزانه دو بار و هر بار به مدت ۵ دقیقه در درون ماز هشت پر قرار داده می‌شدند. در انتهای هر کدام از بازوهای ماز، ظرفی حاوی ۳ قطره محلول سوکروز بود و موش‌ها ۵ دقیقه فرصت داشتند تا با ورود به بازوها، از آب موجود در ظرف‌ها استفاده کنند. به ازای هر بار رفتن به داخل بازوها و دریافت آب یک نمره مثبت و در صورت تکرار نمره منفی برای موش‌ها ثبت می‌شد. اکتساب ۷ نمره از ۸ نمره به عنوان یادگیری کامل تلقی می‌شد. مدت انجام آزمون یادگیری ۱۰ روز و طی این مدت رژیم غذایی

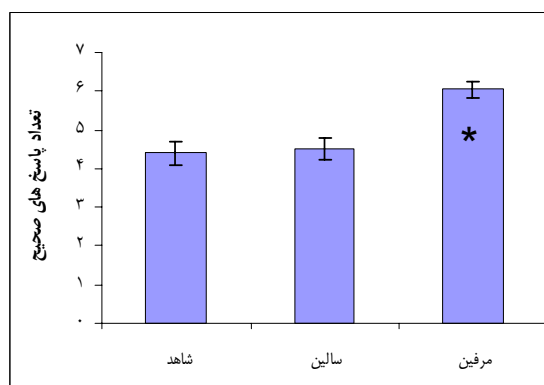
مصرف مواد مخدر در دوران حاملگی مشکل بزرگ کشورهای توسعه یافته دنیاست. زنانی که مواد مخدر استفاده می‌کنند؛ نه تنها خودشان بلکه جنین و در آینده نوزاد آنها نیز در معرض اثرات سوء مصرف مواد مخدر قرار می‌گیرند. چرا که مواد مخدر به راحتی از راه جفت و شیر مادر عبور کرده و اعمال فیزیولوژیک جنین و نوزاد را تحت تأثیر قرار می‌دهند. حتی بعد از جدایی نوزاد از مواد مخدر علائم سندرم ترک اعتیاد در آنها مانند افراد بالغ بروز می‌کند.^(۱) مواد مخدر و در رأس آنها مرفین می‌توانند سیستم‌های عصبی و غیرعصبی در حال تکامل جنین و نوزاد را تحت تأثیر خود قرار دهند و این اثرات می‌تواند تا دوران بلوغ نیز پایدار بماند.^(۲) مواجهه با مواد مخدری مثل مرفین، هروئین، کوکائین و مت‌آمفتامین در دوران جنینی می‌تواند باعث وزن کم هنگام تولد، تغییرات روانی و رفتاری بلندمدت فرزندان و تغییر پاسخ به تنش‌های جدید شود و رفتارهای جنسی را در دوران بلوغ تغییر دهد.^(۳) به نظر می‌رسد این تغییرات نتیجه تغییر در ناقلین عصبی در سیستم عصبی مرکزی باشد.^(۱) طبق یک اصل فیزیولوژیک چنانچه میزان رهایی یک ناقل عصبی در مغز و بدن از حد طبیعی بیش تر یا کم تر باشد، مغز با کاهش یا افزایش تعداد گیرنده‌های مربوط به آن ماده حساسیت خود را نسبت به آن ماده تغییر می‌دهد. اگر این اتفاق در دوران جنینی رخ دهد، واکنش مغز و اثر بر یادگیری و حافظه به مراتب سریع‌تر و شدیدتر خواهد بود. محققین تقویت طولانی مدت (Long Term Potentiation و LTP) را پایه و اساس سلولی-مولکولی در یادگیری و حافظه می‌دانند.^(۴) گزارش‌ها نشان می‌دهند چنانچه موش صحرایی برای مدت طولانی در معرض مرفین قرار گیرد (اعتیاد به مرفین) تولید LTP در او تشدید می‌شود^(۵) و مواجهه طولانی مدت با مرفین در دوران جنینی باعث تغییر رفتارهای استرئوتیپیک وابسته به NMDA (که در فرایند تولید LTP نقش مهمی بر عهده دارد) در حیوان

نمودار ۱- مقایسه تعداد پاسخ‌های صحیح در سه گروه مورد مطالعه طی ۱۰ روز آموزش



* اختلاف معنی‌دار بین گروه مرفین و شاهد

نمودار ۲- مقایسه میانگین تعداد پاسخ‌های صحیح در سه گروه مورد مطالعه



* اختلاف معنی‌دار بین گروه مرفین و شاهد

* بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که تزریق مرفین در دوران حاملگی باعث بهبود میزان یادگیری فرزندان می‌شود که با نتایج مطالعه‌هایی که استفاده مکرر مرفین در دوران جنینی را باعث تشدید اپی‌پسی و LTP دانسته‌اند، همخوانی دارد.^(۶) یعنی احتمالاً مرفین از طریق LTP باعث بهبود یادگیری به طور موقت می‌شود. از سوی دیگر نتایج نشان داد که مواجهه با مرفین می‌تواند باعث اختلال در تکمیل فرایند یادگیری فضایی شود، به گونه‌ای که گروه مرفین نسبت به دو گروه دیگر در روزهای میانی به بعد روند صعودی فرایند یادگیری را از خود نشان ندادند. این مطلب با نتایج مطالعه‌هایی که

بچه‌موش‌ها طبیعی بود و فقط قبل از آزمایش به مدت ۲۳ ساعت از آب محروم و تشنه نگه داشته می‌شدند. در انتها تعداد بازوهای صحیح و غلط در هر آزمایش با استفاده از آزمون آماری ANOVA یک طرفه و تعقیبی، سه گروه مقایسه شدند. در تمام آزمون‌ها سطح معنی‌داری ۰/۰۵ بود.

* یافته‌ها:

در این مطالعه موش‌های گروه شاهد در تریال ۱۴ (روز هفتم) به حد استاندارد یادگیری رسیدند. تزریق سالین در دوران حاملگی تأثیری بر میزان یادگیری فرزندان نداشت. به عبارت دیگر بین گروه سالین و گروه شاهد اختلاف معنی‌داری از نظر یادگیری مشاهده نشد.

تزریق مرفین در دوران حاملگی باعث بروز اثرات تراژونیک شدید از قبیل تولد فرزندان نارس (تولد زود هنگام) و سقط جنین‌های مکرر شد که بسیاری از فرزندان نارس یک روز بعد از تولد به وسیله مادر خورده شدند. بنابراین در دو دوره حاملگی هیچ فرزند سالمی از موش‌های حامله معتاد به مرفین متولد نشد. تنها از موش‌های حامله دور سوم تعداد کمی از فرزندان با مراقبت‌های ویژه زنده نگه داشته شدند و به مرحله آزمایش رسیدند.

تزریق مرفین در دوران حاملگی در این گروه باعث بهبود میزان یادگیری فرزندان در ابتدای روزهای آموزش شد؛ به طوری که اختلاف این گروه با دو گروه شاهد و سالین در چهار روز اول یادگیری معنی‌دار بود ($p < 0.05$). ولی کامل شدن روند یادگیری در این گروه نسبت به دو گروه دیگر با تأخیر همراه بود. یعنی در دو گروه شاهد و سالین، روند یادگیری یک روند کاملاً صعودی داشت، در حالی که روند یادگیری در گروه مرفین از روزهای میانی به بعد شیب افزایشی خود را از دست داد (نمودارهای شماره ۱ و ۲).

همراه داشته باشد.^(۸) تحقیق دیگری بر روی موش‌های معتاد نشان داد که رفتارهای فعال مادرانه و مراقبتی در آنها کاهش و رفتارهای مراقبت از خود نظیر خاراندن و بوکشیدن افزایش می‌یابد. این مادران فرزندان خود را با سرعت و دقت کم‌تری به آشیانه منتقل می‌کردند. احتمالاً کاهش توجه مادر به فرزند نیز در تکامل سیستم‌های عصبی نوزاد اختلال ایجاد می‌کند و از این طریق باعث اختلال در تکمیل فرایند یادگیری فضایی فرزندان می‌شود.^(۹)

تحقیق دیگری نشان داد مواجهه با مرفین در دوران جنینی باعث کاهش تراکم گیرنده‌های مو در ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های بالغ ماده و ناحیه CA3 هیپوکامپ در هر دو جنس می‌شود که می‌تواند در تکامل سیستم‌های عصبی نوزاد و تکمیل فرایند یادگیری فضایی فرزندان اختلال ایجاد کند.^(۱۰) این مطالعه نشان می‌دهد مواجهه حیوان با مرفین در دوران جنینی یادگیری فضایی را مختل می‌کند.

* مراجع:

- Slamberova R. Drugs during pregnancy-effects on the mother and next generation. *Cesk Fysiol* 2003 Feb; 52(1): 15-21
- Ostrea EM Jr, Brady M, Gause S, et al. Drug screening of newborns by meconium analysis: a large - scale, prospective, epidemiologic study. *Pediatrics* 1992 Jan; 89(1): 107-13
- Behnke M, Eyler FD. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn and young child. *Int J Addict* 1993 Nov; 28(13): 1341-91
- Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation - a decade of progress? *Science* 1999 Sep 17; 285(5435): 1870-4
- Mansouri FA, Motamedi F, Fathollahi Y, et al. Augmentation of LTP induced by primed - burst tetanic stimulation in

نشان داده‌اند مواجهه با مرفین در دوران جنینی باعث کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی نورون‌های هیپوکامپ می‌شود، همخوانی دارد. تحقیقات نشان می‌دهند که سیستم عصبی مرکزی در دوران جنینی و نوزادی انعطاف‌پذیری قابل ملاحظه از خود نشان می‌دهد و به طور معنی‌دار تحت تأثیر موادی است که در دوران حاملگی مصرف می‌شود. به عنوان مثال مواجهه با مرفین در دوران جنینی خصوصیات کینتیک گیرنده NMDA هیپوکامپ موش را که تأثیر مستقیمی در فرایند یادگیری و حافظه دارد تغییر می‌دهد. در بخش دیگری از این تحقیق مشخص شده است که مواجهه با مرفین در دوران جنینی از طریق کاهش دامنه LTD نورون‌های هیپوکامپ باعث کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌شود.^(۷)

بر اساس نتایج این مطالعه نظر می‌رسد فرایند کسب، تثبیت و به خاطر سپردن موقتی اطلاعات و استفاده از آن در موارد لزوم دو مقوله مجزا باشند که حتی فرایندهای فیزیولوژیک آنها نیز می‌تواند با هم متفاوت باشد و ممکن است یکی از این دو به وسیله دارویی تضعیف یا تشدید شود، بدون این که عملکرد دوم تحت تأثیر قرار بگیرد. نظریه‌های مختلفی در مورد چگونگی تأثیر دریافت مرفین در دوران جنینی بر روی تکمیل فرایند یادگیری فضایی قابل طرح است: ۱- کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی توسط مرفین، ۲- تداخل مرفین در فرایندهای فیزیولوژیکی همچون LTP و LTD، ۳- مکانیسم‌های ناشناخته دخیل در امر یادگیری که مرفین از طریق آنها بر یادگیری فضایی اثر می‌گذارد. در این رابطه محققین نشان داده‌اند که نوزادان مادران معتاد رفتارهای برانگیختگی و بی‌قراری بیش‌تری نسبت به سایر نوزادان از خود نشان می‌دهند و یک دوره طولانی سختی عضلانی و به دنبال آن شلی عضلانی دارند. این نوزادان علی‌رغم فعالیت زیاد، از نظر رفتارهای حرکتی تکامل نیافته‌اند، همیشه در حال گریه هستند و الگوی خواب نامنظم دارند که می‌تواند اختلال‌های فوق را به

- hippocampal CA1 area of morphine dependent rats. *Brain Res* 1997 Sep 19; 769(1): 119-24
6. Slamberova R. Prenatal morphine exposure alters N-methyl-D-aspartate and Kainate - induced seizures. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65: 39-45
7. Yang SN, Huang LT, Wang CL, 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(8): 915-21
8. Lesser-Katz M. Some effects of maternal drug addiction on the neonate. *Int J Addict* 1982 Jul; 17(5): 887-96
9. Slamberova R, Szilagyi B, Vathy I. Repeated morphine administration during pregnancy attenuates maternal-behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001 Aug; 26(6): 565-76
10. Slamberova R, Rimanczy A, Bar N, et al. Density of mu-opioid receptors in the hippocampus of adult male and female rats is altered by prenatal morphine exposure and gonadal hormone-treatment. *Hippocampus* 2003; 13(4): 461-71