IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷، صفحه ۱۵۸-۱۵۰

مقاله پژوهشی

مواجهه با مرفین در دوره جنینی، یادگیری در آزمون توجه را در موش‌های صحرایی مختل می‌کند

الهام علائی، حسین عزیزی*

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

دریافت: ۷ آبان ۱۴۰۲ پذیرش: ۲۹ آبان ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: اوپیوئیدها در مادران معتاد می‌تواند تغییرات منفی در عملکرد شناختی فرزندان ایجاد نماید. مرفین از جفت عبور کرده و به‌طور انتخابی در بافت‌های عصبی جنین تجمع می‌یابد. در پژوهش حاضر، به بررسی اثر مواجهه با مرفین در دوره جنینی بر عملکردهای شناختی مانند توجه و رفتارهای تکانشی در زاده‌های نر پرداخته شده‌است.

روش‌ها: موش‌های صحرایی ماده در دوره بارداری (روز ۱۱ تا ۱۸)، مرفین را با دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به‌صورت زیرپوستی و دو بار در روز دریافت کردند. در مطالعه رفتاری، از آزمون سنجش میزان توجه استفاده شد.

یافته‌ها: در مرحله آموزش آزمون رفتاری، گروه مرفین جنینی نسبت به گروه سالین به روزهای بیش‌تری برای یادگیری آزمون نیاز داشت. در شرایط پایه حیواناتی که در دوره جنینی در معرض مرفین بودند، پاسخ‌های تکانشی و وسواس‌گونه بیش‌تری در مقایسه با گروه سالین نشان دادند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های رفتاری نشان‌دهنده اثر مستقیم مواجهه با مرفین در دوره جنینی بر تأخیر در یادگیری و رفتارهای تکانشی در بزرگسالی است.

واژه‌های کلیدی: توجه، دوره جنینی، شناخت، مرفین، یادگیری

مقدمه

طبق آخرین گزارش جهانی مواد مخدر در سال ۲۰۱۹ که توسط دفتر مقابله با مواد مخدر و جرم سازمان ملل متحد[1] ارائه شده‌است، تعداد معتادان در جهان ۳۵ میلیون نفر تخمین زده شده‌است [۱]. به گزارش ستاد مبارزه با مواد مخدر ایران، آمار اعتیاد در کشور حدود دو میلیون و هشتصد و هشت هزار نفر در سال ۱۳۹۷ بوده‌است. مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که مصرف اوپیوئیدها در مادران معتاد می‌تواند تغییراتی را در عملکرد شناختی نوزادان متولدشده ایجاد نماید [۲]. نوزادان مادرانی که در دوران بارداری اوپیوئید مصرف کرده‌اند، نسبت به سایر نوزادان عملکرد شناختی پایین‌تری نشان می‌دهند. مرفین از جفت عبور کرده و به‌طور انتخابی در بافت‌های عصبی جنین تجمع می‌یابد [۳].

دوره بارداری به‌عنوان یکی از مهم‌ترین و پرمخاطره‌ترین دوره‌های زندگی مادر و جنین، با تغییرات فیزیولوژیک فراوان همراه است و از نظر بهداشتی و اجتماعی برای فرد، خانواده و جامعه اهمیت بسزایی دارد. بارداری حالتی فیزیولوژیک و طبیعی است که با تکامل جنین یا رویان درون بدن مادر همراه بوده و تغییرات مختلفی برای رشد جنین و تولد نوزادی سالم به وجود می‌آید. دوره بارداری در انسان که شروع این دوره از آخرین دوره قاعدگی محاسبه می‌شود، حدود ۹ ماه (۴۰ هفته) طول می‌کشد. [۴]. در موش‌های صحرایی که این دوره حدود ۲۲-۱۹روز است، روزهای ۱۰-۱ بارداری معادل سه ماهه اول بارداری در انسان است. هم‌چنین روزهای ۲۰-۱۰ جنینی و روزهای ۱۰-۱ پس از

[1] United Nations Office on Drugs and Crime; UNOPC

* نویسنده مسئول مکاتبات: azizih@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8489-0861)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

تولد، به ترتیب معادل سه‌ماهه دوم و سوم در انسان می‌باشد [۵].

با افزایش تعداد مصرف‌کنندگان اوپیوئیدها، نرخ تولد نوزادانی که در دوره جنینی با اوپیوئیدها مواجه بودند نیز رو به افزایش است. بارداری در مادران معتاد بسیار پرخطرتر از بارداری در سایر مادران است. اعتیاد در دوره بارداری خطراتی از جمله زایمان‌های پیش از موعد، خونریزی بعد از زایمان، وزن کم نوزاد هنگام تولد، ناهنجاری‌های مادرزادی جنین، علائم ترک نوزادان و مرگ و میر نوزادان را به همراه دارد. از طرفی در کودکان متولد شده از مادران معتاد به مرفین یا هروئین مرگ‌ومیر و نقص در سیستم عصبی مرکزی نشان داده‌شده‌است [۶]. مصرف مواد مخدر در دوره بارداری باعث زایمان زودرس، سقط خودبه‌خودی، تولد نوزاد با وزن کم، عقب‌ماندگی رشد داخل‌رحمی جنین، مرگ‌ومیر قبل از تولد، ناهنجاری‌های مادرزادی و دیسترس جنینی می‌شود [۷]. نتایج نشان می‌دهد که داروهای مخدر می‌توانند اثرات خود را حتی به طور بین‌نسلی اعمال کرده و فرزندان متولدشده از والدین معتاد را تحت‌تأثیر قرار دهند. مرفین از جفت و سد خونی–مغزی عبور کرده و هم‌چنین وارد شیر مادر می‌شود. مرفین به دلیل نفوذپذیری سد خونی–مغزی، به طور انتخابی در بافت‌های عصبی زاده‌ها تجمع می‌یابد و تکامل سیستم عصبی مرکزی آن‌ها را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد [۸]. مواجهه با مرفین در اواسط بارداری، تغییرات کوتاه مدت و بلند مدت روی مغز و رفتار زاده‌ها دارد. هم‌چنین در موش‌های صحرایی که در دوره جنینی در معرض مرفین بوده‌اند، تأخیر در تکامل لوله عصبی و قشر مغز گزارش شده است [۹]. با توجه به حضور گیرنده‌های اوپیوئیدی روی عروق جفتی، ممکن است مرفین با فعالیت بر روی این گیرنده‌ها، اثر خود را با انقباض عروق جفت و کاهش خونرسانی به مغز انجام داده و درنهایت، احتمال بروز نقص و تأخیر در تکامل اندام‌های جنین افزایش می‌یابد [۱۰]. به‌علاوه پارامترهای پیکری، بی‌دردی، رفتارهای جنسی و پاسخ‌دهی به استرس و محرک‌ها در جوندگانی که در دوره جنینی در معرض اوپیوئیدها قرار گرفته بودند، نیز تغییر می‌کند. ازطرفی مطالعات نشان داد متعاقب مواجهه جنینی با مرفین، باعث آسیب حافظه فضایی در زاده‌های نر می‌شود [۱۱]. هم‌چنین، قرار گرفتن در معرض مرفین قبل از تولد به طور متفاوتی عملکرد موش‌های صحرایی نر و ماده بالغ را در آزمون‌هایی که نیاز به یادگیری و حافظه فضایی دارند، تغییر می‌دهد [۱۲]. تأثیر اولیه مصرف اوپیوئیدها در دوره بارداری روی تکامل عصبی زاده‌ها مدت‌هاست مورد توجه قرار گرفته‌است.

در موش‌های صحرایی، گیرنده‌های اوپیوئیدی اولین بار در بافت‌های عصبی حدوداً در روز ۱۱ جنینی بیان می‌شوند [۱۳]. به دنبال اثر مواجهه با مرفین در دوره جنینی، تغییرات دائمی در هر سه نوع گیرنده اوپیوئیدی در هیپوتالاموس، ناحیه پیش‌بصری، استریاتوم، تگمنتوم شکمی و مخچه در زاده‌ها به وجود می‌آورد و تراکم گیرنده مو در هسته آکومبنس، مغز میانی، هیپوکمپ، ماده سیاه، هسته زیرتالاموسی و آمیگدال افزایش و در استریاتوم و تالاموس کاهش می‌یابد [۱۴]. این امر نشان می‌دهد تراکم گیرنده اوپیوئیدی در موش‌های صحرایی که در دوره جنینی در معرض مرفین بوده‌اند، وابسته به ناحیه می‌باشد [۱۵]. به‌علاوه، مواجهه با مرفین در دوره جنینی باعث کاهش تراکم گیرنده‌های مو در هیپوکمپ موش‌های صحرایی می‌گردد که می‌تواند اختلال به وجود آمده در تکامل سیستم‌های عصبی و یادگیری فضایی را توجیه کند [۱۶].

اوپیوئیدها از قدیم تا کنون به‌عنوان یکی از قوی‌ترین ضد دردها استفاده می‌شوند. تأثیر اولیه مصرف اوپیوئیدها در دوره بارداری روی تکامل عصبی زاده‌ها مدت‌هاست مورد توجه قرار گرفته‌است. مصرف مواد مخدر در دوره بارداری، اثرات سوء هم برای مادر و هم برای کودک به همراه داشته است. اعتیاد مادران باردار می‌تواند زمینه‌ساز اعتیاد کودکان آنان در آینده و بروز انواع مشکلات فردی، اجتماعی و فرهنگی در جامعه گردد. مطالعه حاضر، برای نخستین بار به آسیب ناشی از مواجهه قبل از تولد با اوپیوئیدها روی یادگیری آزمونی که بر مبنای عملکردهای شناختی توجه شکل گرفته پرداخته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نر و ماده نژاد لیسترهودد (موسسه رویان، تهران، ایران) استفاده شد. علت استفاده از این نژاد جدید برای انجام مطالعه، دید رنگی آن‌ها بود. به این دلیل که آزمون مورد استفاده در مطالعه رفتاری که برای بررسی توجه استفاده می‌شود، وابستگی زیادی به قدرت بینایی در حیوانات دارد. بنابراین، بهتر بود از موش‌های صحرایی استفاده شود که دارای دید رنگی و مناسبی باشند. برای القای جفت‌گیری، یک حیوان ماده و یک نر در یک قفس نگهداری می‌شدند. مشاهده پلاک واژینال، تأییدکننده بارداری بوده و به‌عنوان روز اول بارداری در نظر گرفته می‌شود. حیوان نر، قبل از زایمان

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

حیوان ماده از قفس خارج شده و حیوان ماده به طور جداگانه در قفس‌های مجزا قرار گرفتند. زاده‌ها تا ۲۸–۲۵روزگی در کنار مادر می‌ماندند. از آنجا که در حیوانات آزمایشگاهی ماده، مراحل مختلف چرخه قاعدگی که با سطوح مختلف هورمون‌های جنسی همراه است، می‌تواند بر جنبه‌های شناختی تأثیر بگذارد و بنابراین در مطالعه حاضر، حیوانات نر انتخاب شدند. موش‌های صحرایی با دسترسی آزاد به آب در قفس نگهداری می‌شدند. دسترسی غذا برای حفظ وزن بدن به اندازه ۸۵ درصد وزن یک حیوان با تغذیه آزاد محدود و غذا به صورت روزانه در پایان آزمایش داده‌شد. تمامی حیوانات تحت شرایط کنترل‌شده (۱۲/۱۲ ساعت چرخه روشنایی/تاریکی و روشن‌شدن چراغ‌ها در ۷:۰۰ صبح، ۱ ± ۲۲ درجه سانتیگراد) نگهداری شدند. همه آزمایشات مطابق با قوانین کمیته اخلاقی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس با کد اخلاق ir.modares.rec.1397.022 انجام شده‌است که بر اساس "راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی" وضع شده است.

پروتکل مواجهه با مرفین در دوره جنینی

موش‌های صحرایی ماده به‌صورت تصادفی به دو گروه سالین و مرفین تقسیم شدند. در روزهای بارداری ۱۸–۱۱، گروه مرفین، به‌صورت زیرپوستی و دو بار در روز (نوبت صبح و بعد از ظهر) مرفین (تماد، تهران، ایران) در حجم ۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن دریافت می‌کردند. ۳ تزریق اولیه مرفین، ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مابقی تزریقات ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام شد. مرفین، بلافاصله قبل از تزریق به‌صورت تازه در سالین تهیه می‌شد. موش‌های صحرایی باردار در گروه کنترل بر اساس همین زمان‌بندی، سالین (۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) دریافت کردند.

آزمون رفتاری سنجش میزان توجه[2]

زاده‌های نر در هر دو گروه، از سن ۱۰–۸ هفتگی وارد آزمون رفتاری سنجش میزان توجه (پنلب، اسپانیا) شده و ۷ روز در هفته و هر روز به مدت ۳۰ دقیقه تحت آموزش این آزمون قرار گرفتند. در مطالعه رفتاری، از ۳۲ سر موش صحرایی (۱۵ سر در گروه سالین جنینی و ۱۷ سر در گروه مرفین جنینی استفاده شد. در طول آموزش، ۸ حیوان به معیار عملکرد آزمون رفتاری دست پیدا نکرده و بنابراین، از مطالعه حذف شدند. سرانجام، در مطالعه رفتاری، از ۲۴ سر (۱۲ سر در گروه سالین جنینی و ۱۲ سر در گروه مرفین جنینی) استفاده شد. در این آزمون، حیوان درون محفظه‌ای با ابعاد ۳۰ × ۲۵ × ۲۵ سانتی‌متر قرار می‌گرفت که شامل ۵ سوراخ با ابعاد ۲/۵ × ۲/۵ سانتی‌متر است که در صفحه منحنی جلوی دستگاه با فاصله ۲/۵ سانتی‌متر از کف دستگاه قرار گرفته‌اند. یک انبار غذا[3] برای غذایی که به‌عنوان پاداش به حیوان داده‌می‌شود، در صفحه روبروی آن قرار گرفته شده‌است. در تمام بخش‌های این دستگاه از جمله انبار غذا و سوراخ‌ها، سنسورهایی قرار دارد و تمام رفتارها و پاسخ‌های حیوان به وسیله آن‌ها ثبت و توسط نرم‌افزار (پنلب، اسپانیا) آنالیز می‌شد.

در ابتدا، به‌مدت ۲ روز حیوانات به‌منظور آشنایی با محیط داخلی دستگاه در داخل جعبه آزمون قرار داده می‌شدند. در این مدت، غذایی که قرار بود در مراحل بعدی آزمون به عنوان پاداش به حیوانات داده‌شود، در داخل سوراخ‌ها و انبار غذا قرار داده می‌شد. هدف از این کار این بود که حیوانات علاوه بر عادت به محیط دستگاه، به ارتباط بین انبار غذا، سوراخ‌ها و پاداش نیز پی ببرند. پس از آن، مراحل مختلف آموزش به منظور یادگیری این آزمون به حیوانات آغاز می‌شد. در زمان انجام این آزمون، حیوانات باید کمی گرسنه می‌بودند و این کار با تنظیم رژیم غذایی آن‌ها انجام شد. محدودیت رژیم غذایی بدین‌گونه بود که افزایش وزن روزانه حیوان، به اندازه ۸۵ درصد افزایش وزن یک حیوان با میزان غذای آزاد حاصل شود. مراحل آموزش این آزمون، شامل هفت مرحله بود که به تدریج سخت‌تر می‌شد. گذراندن هر مرحله به‌گونه‌ای بود که هر حیوان پس از این که توانست حداقل به ۸۰ درصد دقت پاسخ‌دهی[4] و حداکثر ۲۰ درصد دوره‌های بدون پاسخ[5] در هر مرحله برسد، می‌تواند به مرحله بعدی راه یابد. مراحل مختلف آزمون به شرح زیر است:

در مرحله اول، آزمون با فرو بردن سر حیوان در انبار غذا آغاز می‌شود. پس از یک دوره که به آن وقفه بین فصل‌های آزمون[6] (۵ ثانیه) گفته می‌شود، یک محرک نوری به‌کار گرفته شد. مدت زمان حضور محرک[7] در مراحل ۷ گانه آموزش، در مرحله اول از ۳۰ ثانیه آغاز و به تدریج در هر مرحله از آزمون، کاهش می‌یابد تا جایی که در مرحله ۷ به میزان یک ثانیه می‌رسد.

[2] Five-choice serial-reaction time task (5-CSRTT)
[3] Food magazine
[4] Choice accuracy
[5] Omission response
[6] Inter trial interval
[7] Stimulus duration

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

اگر حیوان در این فاصله زمانی وقفه بین فصل‌های آزمون، یعنی پس از فرو بردن سر در انبار غذا و قبل از بروز سیگنال، بینی خود را در سوراخ فرو کند این پاسخ به عنوان یک پاسخ پیش از موعد[8] تلقی می‌شود. این فاکتور، شاخصی از رفتارهای تکانشی[9] می‌باشد. رفتار تکانشی به رفتاری گفته می‌شود که بدون فکر یا بدون درنظرگرفتن عواقب آن بروز می‌کند. این رفتار حیوان با وجود آن که طی مرحله یادگیری آزمون یاد گرفته که پس از فرو بردن سر در انبار غذا، بایستی صبر کند تا محرک بعدی ظاهر شود، اما عجولانه و بدون فکر به عواقب این‌کار (تنبیه و عدم دریافت پاداش)، بینی خود را در چراغ‌ها فرو می‌کند. این رفتار، نشانه‌ای از بروز رفتارهای تکانشی تلقی می‌شود که یکی از نشانه‌های مهم در بسیاری از اختلالات روانشناختی است. اگر حیوان پس از بروز سیگنال بینی خود را در سوراخ هدف یعنی سوراخی که روشن شده‌است فرو کند، یک پاسخ صحیح تلقی شده و در پی آن یک پلت به عنوان پاداش در ظرف غذا قرار می‌گرفت. اگر حیوان پس از بروز سیگنال نتواند سوراخ روشن شده را تشخیص دهد و بینی خود را در سوراخ اشتباه فرو کند، پاسخ حیوان به عنوان یک پاسخ اشتباه در نظر گرفته می‌شود. به‌دنبال این پاسخ، به مدت ۵ ثانیه چراغ دستگاه به نشانه تنبیه خاموش شده و پاداشی به حیوان داده نمی‌شود. به این مدت، زمان خاموشی[10] گفته می‌شود. این پاسخ نیز شاخصی از میزان توجه در حیوانات در نظر گرفته می‌شود. در صورتی که حیوان پس از بروز سیگنال هیچ پاسخی ندهد، به عنوان دوره‌های بدون پاسخ تلقی شده و در پی آن به‌مدت ۵ ثانیه چراغ دستگاه به نشانه تنبیه خاموش شده و پاداشی به حیوان داده‌نمی‌شود. چنانچه حیوان بعد از این که سوراخ روشن‌شده را تشخیص و بینی خود را در سوراخ درست فرو و پاداش دریافت کرد اما بارها این کار را تکرار کرد، به عنوان پاسخ وسواس‌گونه[11] تلقی می‌شود و چراغ دستگاه به نشانه تنبیه ۵ ثانیه خاموش خواهد شد. افزایش این نوع از پاسخ، به عنوان ناهنجاری‌های وسواس‌گونه[12] تلقی می‌شود.

فاکتورهایی که در این آزمون مورد بررسی قرار گرفته در پایان هر جلسه محاسبه می‌شود و روش محاسبه آن‌ها به این شرح است:

درصد دقت پاسخ‌دهی (تعداد پاسخ‌های صحیح/تعداد پاسخ‌های صحیح + تعداد پاسخ‌های اشتباه ×۱۰۰)، تعداد پاسخ‌های پیش از موعد (تعداد فرو کردن بینی در سوراخ روشن در زمان وقفه بین فصل‌های آزمون)، تعداد پاسخ وسواس‌گونه (تکرار فرو کردن بینی در سوراخ روشن بعد از انجام یک پاسخ صحیح و برداشت پاداش) و تعداد دوره بدون پاسخ.

آنالیز داده‌ها

آنالیزهای آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار گرف پد پریزم نسخه ۷ انجام شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون تی–استیودنت[13] و آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر[14] مقایسه شدند. تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

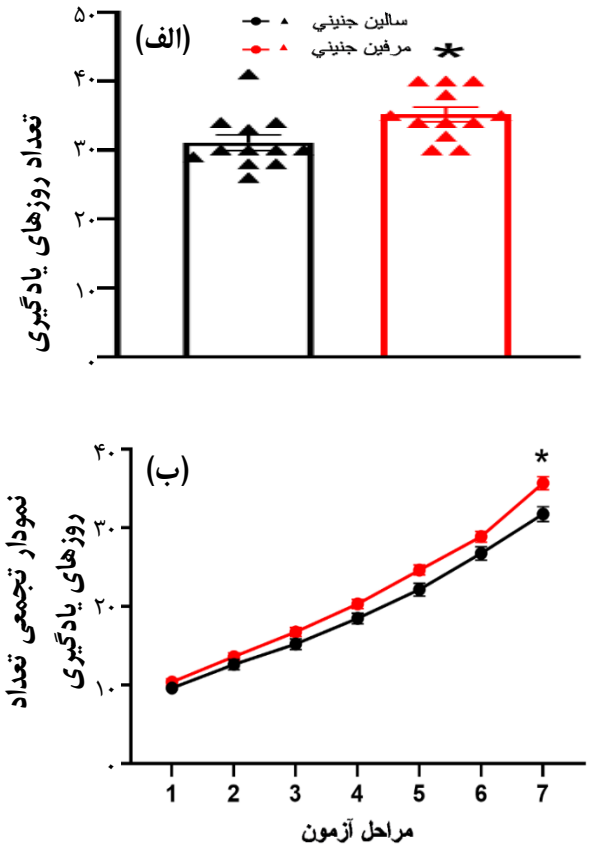
یافته‌ها

تعداد روزهای رسیدن به معیارهای یادگیری آزمون سنجش میزان توجه، برای هر مرحله آزمون در نمودار ۱ آورده شده است. هیچ تفاوت معنی‌داری در نرخ یادگیری بین گروه کنترل و مرفین جنینی در مراحلی که مدت زمان ارائه محرک ۲۰، ۱۰، ۵، ۲/۵ و ۱/۲۵ ثانیه است، وجود ندارد. درحالی‌که حیواناتی که در دوره جنینی با مرفین مواجه بوده‌اند، به روزهای بیش‌تری برای رسیدن به معیارهای لازم برای یادگیری آزمون نسبت به گروه کنترل نیاز دارند (۱/۱۴ ± ۳۱/۰۸ در گروه سالین جنینی در مقایسه با ۱/۰۵ ± ۳۵/۱۷ در گروه مرفین جنینی، $p < ۰/۰۵$، $t_{۲۲} = ۲/۶۲$ ، نمودار ۱ الف). نمودار ۱ب، نمودار تجمعی تعداد روزهای رسیدن به مراحل هفت‌گانه آزمون را نشان می‌دهد. تعداد روزهای رسیدن به مرحله ۷ آزمون (کمترین مدت زمان محرک) در گروه مرفین جنینی نسبت به گروه سالین جنینی افزایش معنی‌دار یافته است ($p < ۰/۰۵$).

میانگین داده‌های به‌دست‌آمده از ۴ روز مرحله نهایی یادگیری که مدت زمان محرک ۱ ثانیه هست به عنوان مرحله پایه درنظر گرفته می‌شود. پاسخ‌های پیش‌ازموعد به‌طور معنی‌داری بین دو گروه آزمایشی افزایش یافت (۱/۱۷۲ ± ۱۴/۹۴ در گروه سالین جنینی در مقایسه با ۱/۱۷ ± ۲۳/۷۲ در گروه مرفین

[8] Premature response
[9] Impulsive
[10] Timeout
[11] Preservative responses
[12] Compulsive disorder
[13] Student's t-test
[14] Repeated measures ANOVA

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

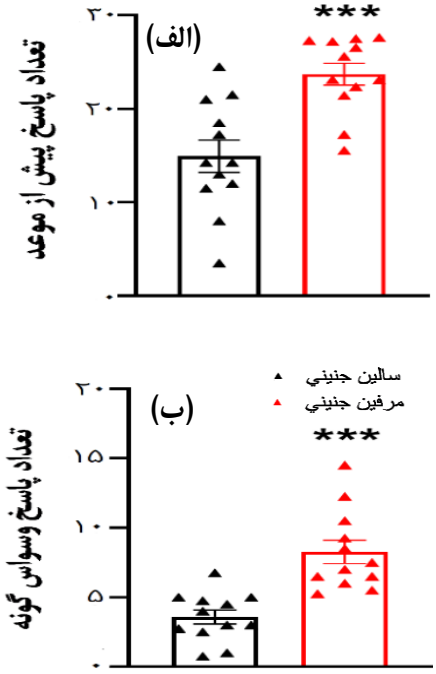


نمودار ۱– تعداد روزهای رسیدن به معیارهای یادگیری آزمون سنجش میزان توجه در حیواناتی که در دوره جنینی در معرض سالین یا مرفین بوده‌اند. الف: تعداد روزهای مورد نیاز برای رسیدن به معیار یادگیری آزمون، ب: نمودار تجمعی تعداد روزهای رسیدن به مراحل آزمون. تعداد حیوانات در هر کدام از گروه‌های آزمایشی، ۱۲ سر می‌باشد. داده‌های قسمت (الف) با استفاده از آزمون تی–استیودنت و داده‌های قسمت (ب) با استفاده از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر آنالیز شدند. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده‌شده‌است. * در سطح $P < ۰/۰۵$ با گروه کنترل نشان می‌دهد.

جنینی، $p < ۰/۰۰۱$، $t_{۲۲} = ۴/۲۱$) (نمودار۲ الف). افزایشی معنی‌داری در پاسخ‌های وسواس‌گونه در گروه مرفین جنینی نسبت به سالین جنینی مشاهده شد (۰/۵ ± ۳/۵۸ در گروه سالین جنینی در مقایسه با ۰/۸ ± ۸/۲۷ در گروه مرفین جنینی، $p < ۰/۰۰۱$، $t_{۲۲} = ۴/۸۲$) (نمودار۲ ب). بااین‌وجود، درصد دقت پاسخ‌دهی و تعداد دوره‌های بدون پاسخ به دنبال مواجهه جنینی با مرفین، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۳ الف و ۳ب).

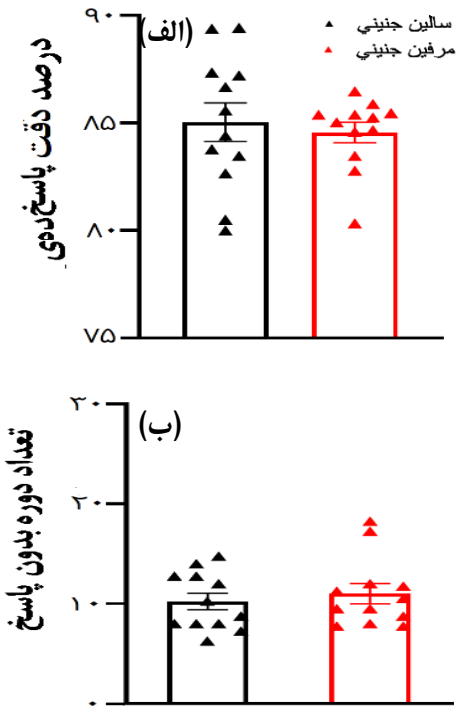
بحث

در این پژوهش سعی بر آن شده‌است که اولین شواهد تجربی در مورد اثرات طولانی‌مدت مواجهه مرفین در دوره جنینی روی عملکرد رفتاری در آزمون توجه انتخابی در موش‌های صحرایی ارائه شود. مواجهه جنینی با مرفین موجب تأخیر در یادگیری آزمون سنجش میزان توجه می‌شود. هم‌چنین، پاسخ‌های تکانشی و وسواس‌گونه به دنبال مواجهه جنینی با مرفین نیز افزایش یافت. عملکردهای شناختی به مجموعه‌ای از فعالیت‌ها و فرآیندهای ذهنی و مغزی انسان گفته می‌شود که منجر به شکل‌گیری آگاهی از خود و جهان اطرافش می‌شود. کودکانی که مواجهه جنینی با اوپیوئیدها داشته‌اند، عملکردهای ضعیف‌تر در آزمون‌های اجرائی و پاسخ‌های صحیح کمتری نسبت به گروه کنترل نشان داده‌اند [۱۷]. کودکانی که در دوره جنینی در معرض متادون و بوپرنورفین بوده‌اند، در فرآیندهای شناختی مانند توانایی



نمودار ۲– مقایسه عملکردهای شناختی در آزمون توجه انتخابی (میانگین ۴ روز آخر یادگیری) در حیواناتی که در دوره جنینی در معرض سالین یا مرفین بوده‌اند. الف: پاسخ‌های پیش از موعد و ب: پاسخ‌های وسواس‌گونه. تعداد حیوانات در هر کدام از گروه‌های آزمایشی، ۱۲ سر می‌باشد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی–استیودنت آنالیز شدند. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده‌شده‌است. *** اختلاف معنی‌دار را در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با گروه کنترل نشان می‌دهد.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



نمودار ۳– مقایسه عملکردهای شناختی در آزمون توجه انتخابی (میانگین ۴ روز آخر یادگیری) در حیواناتی که در دوره جنینی در معرض سالین یا مرفین بوده‌اند. الف: دقت پاسخ‌دهی و ب: دوره‌های بدون پاسخ. تعداد حیوانات در هر کدام از گروه‌های آزمایشی، ۱۲ سر می‌باشد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی–استیودنت آنالیز شدند. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای میانگین نمایش داده شده است.

خواندن، حافظه کاری فضایی، مهارت حل‌مسأله و حافظه بازشناختی[15] نیز دچار آسیب بیش‌تری می‌شوند [۱۸].

مواجهه جنینی با مرفین، باعث تأخیر در یادگیری در مرحله آخر آموزش آزمون توجه انتخابی (مرحله ۷) شد اما یادگیری در مراحل اولیه آزمون با مدت زمان محرک کوتاه‌تر (مراحل ۱تا ۶) نسبت به گروه کنترل تغییر نکرد. تأخیر در یادگیری، می‌تواند در نتیجه اختلال در توانایی یادگیری آزمون در شرایطی باشد که نیازمند توجه بیش‌تری است (مدت زمان محرک، ۱ ثانیه)، تا این که در اثر اختلال بینایی پیش آمده باشد. همان‌طور که در مطالعات قبلی اشاره شده‌است، تأخیر در یادگیری می‌تواند انعکاسی از آسیب‌های توجه باشد [۱۹]. نتایج پژوهش ما با تحقیقات بالینی روی کودکانی که قبل از تولد در معرض اوپیوئیدها بوده‌اند و در ارزیابی‌های تکاملی نمرات کمتری دریافت کردند و هم‌چنین مشکلات یادگیری در آن‌ها وجود دارد، هم‌راستا است [۱۸]. اختلال در یادگیری و حافظه در جوندگانی که قبل از تولد در معرض هروئین بوده‌اند، نیز گزارش شده است [۲۰]. هم‌چنین مطالعات حیوانی نشان می‌دهد حافظه احترازی غیرفعال[16] به دنبال مواجهه با مرفین در دوره جنینی، به‌صورت وابسته به جنس، سن و دوز دچار آسیب شده به‌طوری‌که موش‌های صحرایی ماده آسیب‌پذیرتر از نرها بوده‌اند [۱۲].

قرار گرفتن در معرض مواد مخدر در دوره جنینی، منجر به تغییرات دائمی در رفتار می‌شود که ممکن است ناشی از تغییر در سیستم اوپیوئیدی درونزاد باشد [۱۴]. تحقیقات قبلی روی جوندگان، نقش اوپیوئیدهای درونزاد و گیرنده‌های آن‌ها را در نقص‌های بلندمدت شناختی نشان داده‌اند که افزایش سطح بتااندورفین در مغز نوزادان، مانع فراخوانی حافظه در موش‌های صحرایی بالغ در آزمون ماز آبی موریس می‌شود [۲۱]. مواجهه جنینی با مرفین، تراکم گیرنده اوپیوئیدی مو را در نواحی از مغز تغییر می‌دهد که در پردازش انگیزه و پاداش مشارکت دارند. برای مثال، تراکم و ویژگی‌های اتصال گیرنده اوپیوئیدی مو در هسته آکومبنس افزایش معنی‌دار می‌یابد [۲۲]. در مطالعات قبلی نشان داده‌شد، مرفین پاسخ‌های تکانشی و کنترل مهاری در آزمون توجه انتخابی را از طریق تغییر در فعالیت گیرنده اوپیوئیدی مو در هسته آکومبنس واسطه‌گری می‌کند [۲۳]. بنابراین، این امر ممکن است که تغییر در سیستم اوپیوئیدی و گیرنده‌های اوپیوئیدی مو به دنبال مواجهه با مرفین در دوره جنینی، باعث افزایش بروز رفتارهای تکانشی در بزرگسالی شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که رفتارهای تکانشی در حیواناتی که در معرض مرفین جنینی بوده‌اند، افزایش یافته‌است. این نتایج، با مطالعات بالینی روی کودکانی که مادران آن‌ها در دوره بارداری اوپیوئید مصرف کرده‌بودند و رفتارهای تکانشی در آن‌ها افزایش یافته‌بود، هم‌راستا است [۲۴]. اشنایدر و همکارانش نیز گزارش کردند موش‌های صحرایی که در دوره جنینی با نیکوتین مواجهه داشته‌اند، در آزمون توجه انتخابی نسبت به گروه کنترل ضعیف‌تر عمل کرده و پاسخ‌های تکانشی بیش‌تری نشان دادند [۲۵]. این امر، با نتایج پژوهش ما که رفتارهای تکانشی به دنبال مواجهه با مرفین در دوره جنینی افزایش یافت، هم‌راستا است.

[15] Recognition memory

[16] Passive avoidance memory

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی، گروهی که در دوره جنینی در معرض مرفین بودند، به روزهای بیش‌تری برای یادگیری آزمون رفتاری نیاز داشتند. هم‌چنین، مواجهه با مرفین در دوره جنینی موجب بروز رفتارهای تکانشی شد. از طرفی، در شرایط پایه آزمون توجه انتخابی، عملکردهای توجه به دنبال مواجهه جنینی با مرفین تحت‌تأثیر قرار نمی‌گیرد. با توجه به تأثیر مخرب مواجهه با مرفین در دوره جنینی روی عملکردهای شناختی، مطالعات بیشتری برای پرداختن به مکانیسم‌های عصبی و زیستی زیربنای این پیامدها مورد نیاز است.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی ستاد علوم شناختی و دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان طرح از این مرکز کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت ستاد علوم شناختی و دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس جهت انجام پایان نامه دکتری تخصصی خانم الهام علائی (۹۵۲۰۵۴۲۰۰۴) صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ا.ع: انجام مطالعه و جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها، نگارش پیش‌نویس مقاله؛ ح. ع.: طراحی مطالعه، نظارت بر اجرای مطالعه، ویرایش مقاله.

فهرست منابع

[1] Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H, Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (Review of literature) . [1] Merz F, United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report 2017. 2017. ***SIRIUS*** 2 (2018) 85-86.

[2] McQueen K, Murphy-Oikonen J, Neonatal abstinence syndrome. ***N Engl J Med*** 375 (2016) 2468-2479.

[3] Vathy I, Etgen AM, Barfield R, Effects of prenatal exposure to morphine on the development of sexual behavior in rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 22 (1985) 227-232.

[4] Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Meis PJ, Wapner RJ, Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. ***N Engl J Med*** 360 (2009) 111-120.

[5] Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ, Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. ***Prog Neurobiol*** 106 (2013) 1-16.

[6] Ostrea EM, Ostrea AR, Simpson PM, Mortality within the first 2 years in infants exposed to cocaine, opiate, or cannabinoid during gestation. ***Pediatrics*** 100 (1997) 79-83.

[7] Grella CE, Hser YI, Huang YC, Mothers in substance abuse treatment: Differences in characteristics based on involvement with child welfare services. ***Child Abuse Negl*** 30 (2006) 55-73.

[8] Vathy I, Effects of prenatal morphine and cocaine on postnatal behaviors and brain neurotransmitters. ***NIDA Res Monogr*** 158 (1995) 88-114.

[9] Ahmed MS, Schoof T, Zhou DH, Quarles C, Kappa opioid receptors of human placental villi modulate acetylcholine release. ***Life Sci*** 45 (1989) 2383-2393.

[10] Eriksson P, Rönnbäck L, Effects of prenatal morphine treatment of rats on mortality, bodyweight and analgesic response in the offspring. ***Drug Alcohol Depend*** 24 (1989) 187-194.

[11] Sepehri G, Parsania S, Haghpanah T, Sheibani V, Divsalar K, Shekarforoush S, Afarinesh MR, The effects of co-administration of opium and morphine with nicotine during pregnancy on spatial learning and memory of adult male offspring rats. ***Iran J Basic Med Sci*** 17 (2014) 694-701.

[12] Šlamberová R, Schindler CJ, Pometlová M, Urkuti C, Purow-Sokol JA, Vathy I, Prenatal morphine exposure differentially alters learning and memory in male and female rats. ***Physiol Behav*** 73 (2001) 93-103.

[13] Byrnes EM, Vassoler FM, Modeling prenatal opioid exposure in animals: current findings and future directions. ***Front Neuroendocrinol*** 51 (2018) 1-13.

[14] Šlamberová R, Rimanóczy Á, Riley MA, Schindler CJ, Vathy I, Mu-opioid receptors in seizure-controlling brain structures are altered by prenatal morphine exposure and by male and female gonadal steroids in adult rats. ***Brain Res Bull*** 58 (2002) 391-400.

[15] Chiou LC, Yeh GC, Fan SH, How CH, Chuang KC, Tao PL, Prenatal morphine exposure decreases analgesia but not K+ channel activation. ***Neuroreport*** 14 (2003) 239-242.

[16] Šlamberová R, Rimanóczy A, Bar N, Schindler CJ, Vathy I, Density of μ-opioid receptors in the hippocampus of adult male and female rats is altered by prenatal morphine exposure and gonadal hormone treatment. ***Hippocampus*** 13 (2003) 461-471.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

[17] Konijnenberg C, Melinder A, Executive function in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. ***Child Neuropsychol*** 21 (2015) 570-585.
[18] Konijnenberg C, Melinder A, Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. ***Child Neuropsychol*** 17 (2011) 495-519.
[19] Nazari A, Perez-Fernandez C, Flores P, Moreno M, Sánchez-Santed F, Age-dependent effects of repeated methamphetamine exposure on locomotor activity and attentional function in rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 191 (2020) 172879.
[20] Wang Y, Han TZ, Prenatal exposure to heroin in mice elicits memory deficits that can be attributed to neuronal apoptosis. ***Neuroscience*** 160 (2009) 330-338.
[21] Henderson YO, Victoria NC, Inoue K, Murphy AZ, Parent MB, Early life inflammatory pain induces long-lasting deficits in hippocampal-dependent spatial memory in male and female rats. ***Neurobiol Learn Mem*** 118 (2015) 30-41.
[22] Steingart RA, Abu-Roumi M, Newman ME, Silverman WF, Slotkin TA, Yanai J, Neurobehavioral damage to cholinergic systems caused by prenatal exposure to heroin or phenobarbital: cellular mechanisms and the reversal of deficits by neural grafts. ***Brain Res Dev Brain Res*** 122 (2000) 125-133.
[23] Wiskerke J, Schetters D, van Es IE, van Mourik Y, den Hollander BR, Schoffelmeer AN, Pattij T, μ-Opioid receptors in the nucleus accumbens shell region mediate the effects of amphetamine on inhibitory control but not impulsive choice. ***J Neurosci*** 31 (2011) 262-272.
[24] Sundelin Wahlsten V, Sarman I, Neurobehavioural development of preschool-age children born to addicted mothers given opiate maintenance treatment with buprenorphine during pregnancy. ***Acta Paediatr*** 102 (2013) 544-549.
[25] Schneider T, Ilott N, Brolese G, Bizarro L, Asherson PJ, Stolerman IP, Prenatal exposure to nicotine impairs performance of the 5-choice serial reaction time task in adult rats. ***Neuropsychopharmacology*** 36 (2011) 1114-1125.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

Research paper

Exposure to morphine during embryonic period impairs learning in attention task in rats

Elham Alaee, Hossein Azizi*

Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 29 October 2023 Accepted: 20 November 2023

Abstract

Background and aim: Opioids in addicted mothers can cause negative changes in children's cognitive function. Morphine passes through the placenta and selectively accumulates in the nervous tissues of the fetus. In the present study, the effect of exposure to morphine during embryonic period on cognitive functions such as attention and impulsive behaviors in male offspring has been investigated.

Methods: Female rats received morphine subcutaneously twice a day in doses of 5 and 10 mg/kg during pregnancy (days 11 to 18). In the behavioral study, the 5-CSRTT (5-choice serial reaction time task) was used.

Results: In the training phase of the behavioral test, the prenatal morphine group needed more days to learn the test than the saline group. In the baseline condition, the animals exposed to morphine in the embryonic period showed more impulsive and obsessive responses compared to the saline group.

Conclusion: Behavioral results show a direct effect of exposure to morphine during embryonic period on delayed learning and impulsive behaviors in adulthood.

Keywords: Attention, Embryonic period, Cognition, Morphine, Learning

Please cite this article as follows:

Alaee E, Azizi H, Exposure to morphine during embryonic period impairs learning in attention task in rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 150-158.

*Corresponding author: azizih@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8489-0861)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]