IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۱۹۶-۱۸۷

مقاله پژوهشی

اثرات ماندگار استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی و حافظه کاری در موش‌های صحرایی نر و ماده

فاطمه خانی[۱]، ارشاد محمودی[۲]، مطهره زینی‌وند[۲]، سید ارشاد ندایی[۲*]

۱. مرکز تحقیقات اختلالات خواب، دانشگاه علوم‌پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

دریافت: ۷ آذر ۱۴۰۲ پذیرش: ۱۷ دی ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: تجربه‌ی جدایی از مادر می‌تواند باعث ایجاد تغییرات پایدار در ساختار مغز شود. از طرف دیگر مواجهه با مواد افیونی در نوجوانی می‌تواند توانایی‌های شناختی را متاثر کند. در این مطالعه به ارزیابی اثرات استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین در نوجوانی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی و حافظه کاری در موش‌های صحرایی بزرگسال پرداخته شد.

روش‌ها: موش‌های صحرایی نر و ماده نژاد ویستار شامل گروه‌های کنترل، تحت استرس محرومیت از مادر، دریافت‌کننده مرفین نوجوانی، و گروه مرفین + استرس استفاده شد. در گروه استرس، زاده‌ها به مدت ۱۴ روز، روزانه ۳ ساعت از مادرشان جدا شدند. گروه مرفین به مدت ۱۰ روز (۴۰-۳۱ روزگی) دوزهای افزایشی مرفین از دوز ۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم دریافت کردند. آزمون میدان باز، ماز بعلاوه مرتفع، و ماز Y بترتیب برای بررسی فعالیت حرکتی، رفتارهای شبه‌اضطرابی و حافظه کاری حیوانات استفاده شد.

یافته‌ها: فعالیت حرکتی گروه مرفین با کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. گروه مرفین در هر دو جنس، مدت زمان بیشتری را در مرکز میدان باز در مقایسه با گروه کنترل سپری کرده و اثرات رفتاری پایدار شبه‌اضطرابی تا دوره بزرگسالی داشت. حافظه کاری در هر دو گروه مرفین و گروه مرفین + استرس در هر دو جنس در مقایسه با گروه کنترل دچار اختلال شد.

نتیجه‌گیری: استرس محرومیت از مادر و سوء مصرف مواد در دوران نوجوانی اثرات ماندگاری بر بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی دارد. بلوغ سیستم عصبی می‌تواند تحت تأثیر این عوامل محیطی سوء در دوران تکاملی قرار گیرد و متحمل تغییرات رفتاری پایدار و اختلالات شناختی گردد.

واژه‌های کلیدی: استرس محرومیت از مادر؛ حافظه کاری؛ رفتار شبه‌اضطرابی؛ مرفین؛ نوجوانی

مقدمه

استرس اجتماعی شامل انواع مختلف رویدادهای مهم زندگی اعم از استرس جدایی از مادر، دوره‌های کوتاه درگیری‌های اجتماعی در نوجوانی و بزرگسالی، استرس‌های مزمن ادامه‌دار، که هر کدام مشخصه‌های رفتاری و فیزیولوژیکی خاص خود را دارند می‌شود. جدایی از مادر می‌تواند تغییرات بلندمدت مولکولی و سلولی در عملکرد مغز به وجود آورد. گزارش شده است ازبین‌بردن تعاملات عادی بین مادر و فرزندان تغییراتی در نوروبیولوژی، فیزیولوژی و رفتارهای عاطفی حیوانات بزرگسال به وجود می‌آورد. جدایی از مادر موجب ایجاد نقص‌های شناختی در طول دوره بزرگسالی می‌شود.

نوجوانی دوره حساس تکاملی، در گذر از کودکی به بزرگسالی است. در این دوره پلاستیسیتی نورونی دینامیک و گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد. این تغییرات با هدف ایجاد استقلال فردی و افزایش ظرفیت شناختی است [۱]. در دوره نوجوانی فعالیت بالای سیستم لیمبیک به‌صورت کامل توسط مکانیسم‌های قشری بالاتر کنترل نمی‌شود. این مسیرهای رشد متفاوت در بلوغ نواحی مختلف مغز ممکن است منجر به افزایش رفتارهای خطرآفرین در نوجوانان و مشارکت آن‌ها در رفتارهای

* نویسنده مسئول مکاتبات: Ershad_nedaei@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0001-6068-5812)

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

اعتیادآور شود [۲]. به‌دلیل تفاوت‌های فیزیولوژیکی و رفتاری که در نوجوانان نسبت به بزرگسالان وجود دارد، احتمال شروع مصرف مواد مخدر در این دوره بیشتر می‌باشد. درنهایت، می‌توان گفت که قرارگیری در معرض داروها در دوره‌های مختلف رشد می‌تواند تغییرات ماندگاری در ساختار و عملکرد مغز ایجاد نماید.

باتوجه‌به معضل اعتیاد موجود در جامعه و افزایش فزاینده مصرف مواد مخدر به‌خصوص در میان نوجوانان و همچنین تاثیرات بلندمدت مواجهه با استرس در دوران پس از تولد و تاثیرات آن بر فرآیندهای شناختی از جمله حافظه و یادگیری و رفتارهای شبه‌اضطرابی در دوران بعدی زندگی از جمله نوجوانی، آگاهی‌سازی و پیشگیری از مواجهه با اینگونه استرس‌ها از جمله استرس محرومیت از مادر می‌تواند نقش موثری در بهبود روند کیفی فرد از دوران نوزادی به بعد ایفا کند. بنابراین در این مطالعه به بررسی اثرات مصرف اوپیات‌ها با رویکرد مصرف در نوجوانی در دو جنس نر و ماده با داشتن تجربه محرومیت از مادر بر رفتارهای شبه‌اضطرابی و حافظه کاری پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نژاد ویستار به تعداد ۶۵ سر استفاده شد. حیوانات در شرایط ثابت و سیکل نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذا، در دمای ۲۳ ± ۲ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. حیوانات نر و ماده بالغ نژاد ویستار برای جفتگیری در یک قفس قرار گرفتند. وجود پلاک واژینال یا سلول‌های اسپرم در دهانه واژن در صبح روز بعد تاییدکننده حاملگی موش‌های صحرایی ماده بود. موش‌های صحرایی باردار به صورت دو موش صحرایی در یک قفس قرار گرفتند. گروه‌بندی شامل گروه‌های کنترل، دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر (استرس)، دریافت‌کننده مرفین نوجوانی (مرفین) و گروه مرفین و استرس در دو جنس نر و ماده بود. مجموع موش‌های نر و ماده در هر گروه ۱۴ تا ۱۸ سر بود. همه‌ی آزمایش‌ها روی حیوانات با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (با کد اخلاق IR.KUMS.MED.REC.1400.018) انجام پذیرفت.

استرس محرومیت از مادر

روز تولد نوزادان روز صفر در نظر گرفته شد. از روز اول بعد تولد، مادران از قفس‌ها به‌مدت ۳ ساعت برداشته شدند؛ این کار تا روز ۱۴ بعد از تولد ادامه داشت. بعد از آن زاده‌ها به صورت معمول از روز ۱۵ تا ۲۱ همراه مادرانشان بزرگ شدند. در روز ۲۱ یا ۲۲ زاده‌ها از شیر گرفته شده و به همراه دیگر زاده‌ها در قفس‌هایشان نگهداری شدند تا روزی که آزمایش‌های لازم روی آن‌ها انجام شود [۳].

تزریق دارو در دوره نوجوانی

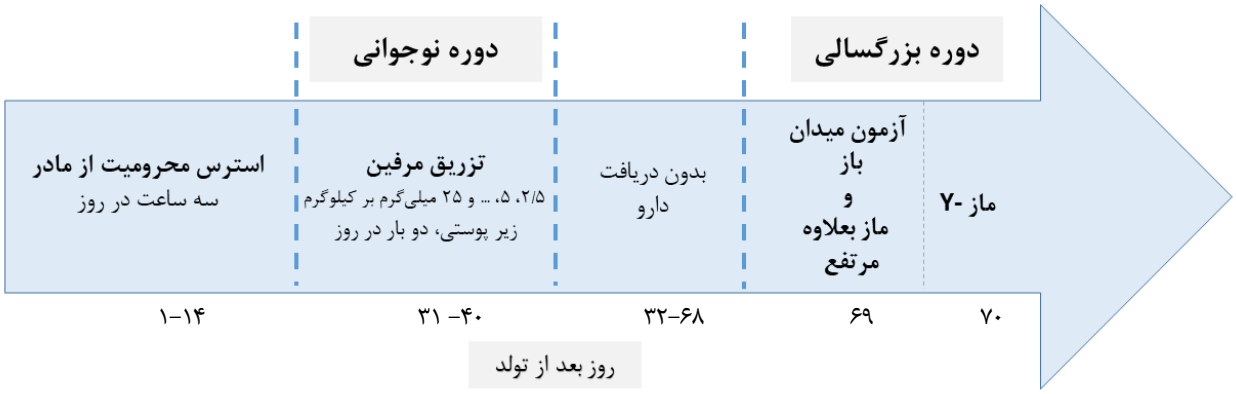
برای بررسی اثرات مصرف مرفین در دوره نوجوانی به حیوانات ۳۰ روزه بر اساس پروتکل زیر به مدت ده روز، روزانه دو مرتبه دوز افزایشی مرفین تزریق شد. در روز اول، حیوانات مرفین سولفات با دوز ۲/۵ میلی‌گرم به کیلوگرم به صورت زیر جلدی دریافت کردند. هر روز دوز مرفین به میزان ۲/۵ میلی‌گرم به کیلوگرم افزایش یافت به‌گونه‌ای که آخرین دوز مرفین ۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم بود. انتخاب این دوز مرفین بر اساس معیارهای آلومتریک، مشابه استفاده انسان بود. گروه کنترل نیز مطابق پروتکل بالا روزانه دو بار نرمال سالین به میزان ۲ میلی‌لیتر در کیلوگرم به مدت ۱۰ روز دریافت کردند [۴]. سپس مطالعات رفتاری که شامل اندازه‌گیری فعالیت حرکتی حیوان، رفتار شبه‌اضطرابی و حافظه کاری بود در دوره بزرگسالی انجام گردید. خط زمانی مربوط آزمایشات در شکل ۱ نمایش داده شده است.

آزمون‌های رفتاری

آزمون جعبه باز

فعالیت حرکتی حیوانات توسط آزمون میدان باز مطالعه شد [۵، ۶]. این دستگاه از یک محوطه مربع شکل (۵۰ × ۵۰ سانتی متر) به ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر و با خطوط مجازی ساخته شده است. کف آن به ۱۳ مربع و به دو قسمت مرکزی و پیرامونی تقسیم شد. موش صحرایی در مرکز ماز قرار داده شد و آزادانه به‌مدت ۵ دقیقه کاوش کرد. حرکات هر موش صحرایی به‌طور خودکار توسط یک سیستم ردیابی ویدیویی (نرم‌افزار اتوویژن، نسخه ۹) ردیابی شد. فعالیت حرکتی با اندازه‌گیری مسافت

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



شکل ۱- خط زمانی آزمایش‌های رفتاری انجام شده در دوره بزرگسالی در گروه‌های آزمایشی مواجهه یافته با استرس محرومیت از مادر و مرفین در دوره نوجوانی. در این مطالعه، برای القای استرس محرومیت از مادر، مادران از قفس‌ها به مدت ۳ ساعت در روز برداشته شدند. این کار تا روز ۱۴ بعد از تولد ادامه داشت [۳]. موش‌های صحرایی نوجوان از روز ۳۱ پس از تولد تا ۴۰ روزگی، دو بار در روز دوز افزایشی مرفین از ۲/۵ میلی‌گرم به کیلوگرم تا ۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم به‌صورت زیرجلدی دریافت کردند [۴]. آزمون‌های رفتاری میدان باز[1]، ماز بعلاوه مرتفع[2] در روز ۶۹ و آزمون سنجش حافظه کاری با استفاده از ماز Y[3] در روز ۷۰ بعد از تولد بر روی حیوانات انجام شدند.

طی‌شده در مدت ۵ دقیقه اندازه‌گیری شد. همچنین، زمان حضور حیوان در مرکز میدان باز برای نشان‌دادن رفتار شبه‌اضطرابی اندازه‌گیری گردید. بعد از هر آزمایش، محوطه جعبه باز با محلول اتانول ۷۰ درصد برای هر حیوان تمیز شد. ارزیابی فعالیت حرکتی و رفتارهای شبه‌اضطرابی حیوانات با آزمون میدان باز در روز ۶۹ پس از تولد در بازه زمانی ۸ تا ۱۰ صبح انجام شد.

آزمون ماز بعلاوه مرتفع

برای ارزیابی رفتار شبه‌اضطرابی حیوان از ماز بعلاوه مرتفع استفاده شد [۵]. در این آزمون موش صحرایی اجازه یافت آزادانه دستگاه را که شامل دو بازوی باز (۵۰ × ۱۰سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (۴۰ × ۵۰ × ۱۰ سانتی‌متر) با یک اتصال مرکزی (۱۰ × ۱۰ سانتی‌متر) به‌مدت ۵ دقیقه بررسی کند. زمان صرف شده در بازوهای باز و تعداد ورود به بازوهای باز و بسته اندازه گیری شد. نور مناسب به وسیله یک لامپ ۶۰ واتی که از طرف یک بازوی بسته به ماز تابانده می‌شد، تأمین می‌گردید. مشابه آزمایش قبلی، حرکات هر موش به طور خودکار توسط یک سیستم ردیابی ویدیویی (نرم افزار اتوویژن، نسخه ۹، هلند) ردیابی شد. هرگاه حیوان با هر چهار پنجه وارد بازو می‌شد، ورودی درست شمارش می‌شد. رابطه معکوس بین افزایش ورود به بازوی باز و زمان سپری‌شده در بازوی باز با رفتار شبه‌اضطرابی وجود دارد و بالعکس. این آزمون بعد از انجام آزمون میدان باز در روز ۶۹ پس از تولد انجام گرفت.

آزمون ماز Y

حافظهٔ کاری فضایی حیوانات، توسط آزمون ماز Y مورد ارزیابی قرار گرفت [۷]. ستاپ به شکل یک ماز Y شکل، از جنس پی وی سی، که دارای سه بازوی عمود بر هم می‌باشد، بود، که هر یک با یکی از حروف الف، ب و پ علامتگذاری شدند. طول، پهنا و ارتفاع بازوها به ترتیب ۴۰، ۱۵ و ۳۰ سانتی‌متر بود. هر سه بازو، به وسیلهٔ یک صفحهٔ سه گوش، به هم متصل شده بودند. جهت تشخیص وضعیت مکانی، از یک نشانه خارج از ماز استفاده شد. در این آزمون، موش به‌صورت تصادفی و بدون داشتن آشنایی قبلی با دستگاه، در انتهای یکی از بازوها، مثلا بازوی (الف)، پشت به مرکز قرار داده شد و به‌مدت ۵ دقیقه آزادانه در ماز گردش کرد. در این آزمون تعداد گردش صحیح بدین صورت تعریف شد که سه ورودی، که در آن به هیچ بازوی تکراری ورود نشده باشد. جهت ارزیابی رفتار حیوان، بازوهایی که حیوان به آن‌ها وارد شده بود،

[1] Open field test
[2] [3]Elevated plus maze
[4]Y-maze

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

در توالی‌های سه‌تایی دسته بندی گردید، و دسته‌هایی که در آن‌ها بازوی تکراری وجود داشت، حذف شدند. بعلاوه، تعداد کل بازوهایی که هر حیوان وارد آن‌ها شده بود، مشخص شد، و بر اساس فرمول زیر درصد تناوب محاسبه گردید [۹، ۸].

$$\text{درصد تناوب خودبخودی} = \frac{\text{تعداد تناوب‌های خودبخودی}}{\text{تعداد کل ورودی به هر بازو منهای ۲}} \times ۱۰۰$$

این آزمون در روز ۷۰ پس از تولد انجام گرفت. به منظور جلوگیری از بروز خطای احتمالی ناشی از بو یا بقایای باقی مانده از موش‌هایی که قبلاً مورد آزمایش قرار گرفته بودند، پس از هر آزمایش، ماز توسط اتانول ۷۰ درصد تمیز شد.

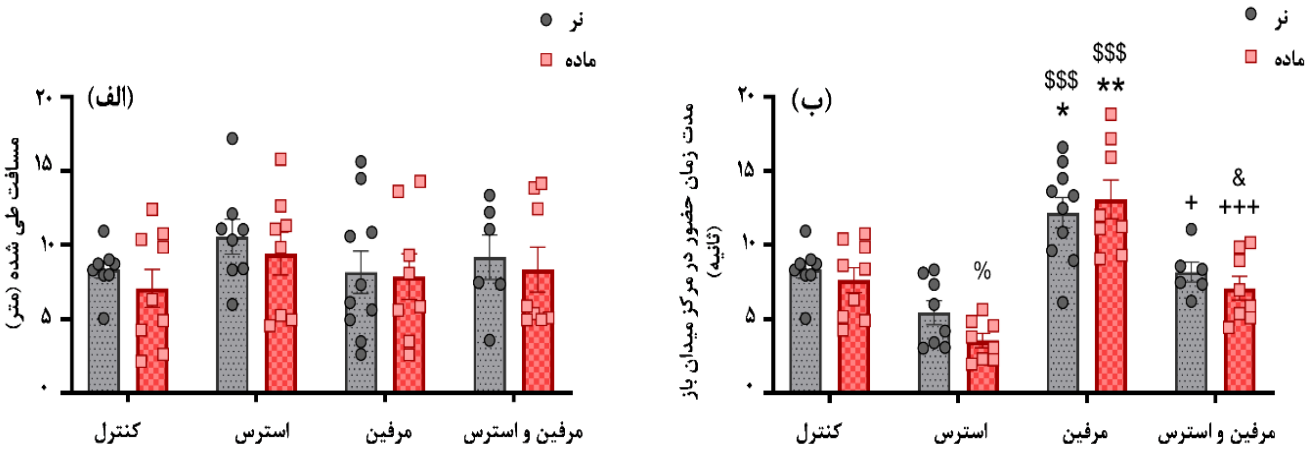
تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار گراف پد پریزم[4] نسخه ۸٫۴٫۲ برای ویندوز (نرم‌افزار گراف پد، ایالات متحده آمریکا) استفاده شد. جهت ارزیابی نرمال بودن داده‌ها از آزمون داگوستینو–پیرسون[5] استفاده شد. برای مقایسه پارامترهای بین گروه‌های مختلف از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه[6] و بنفرونی به‌عنوان آزمون تعقیبی[7] استفاده شد. در کلیه آنالیزها $p < ۰/۰۵$ به‌عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی اثرات طولانی مدت استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی بر فعالیت حرکتی و رفتار شبه‌اضطرابی در آزمون میدان باز در بزرگسالی

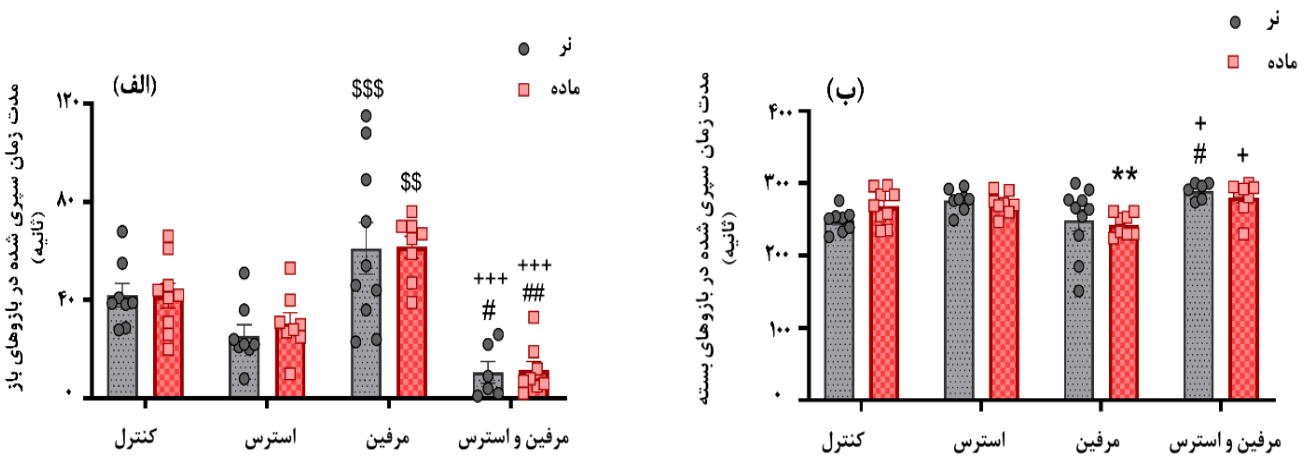
فعالیت حرکتی حیوانات در آزمون میدان باز با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و انجام تست تعقیبی بنفرونی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همانطور که در نمودار ۱الف نشان داده شده است هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان مسافت طی شده در جعبه باز در گروه‌های آزمایشی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. همچنین در نمودار ۱ب نشان داده شده است که استرس محرومیت از مادر و تجویز مرفین به تنهایی و یا در هر دو مواجهه سبب تغییر در مدت زمان سپری‌شده در مرکز



نمودار ۱– استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی بر فعالیت حرکتی در آزمون میدان باز در دوره بزرگسالی بی‌اثر بود. الف: میزان مسافت طی شده در جعبه باز در گروه‌های دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر (استرس، دریافت‌کننده مرفین نوجوانی (مرفین) و گروه دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر و مرفین در نوجوانی (مرفین و استرس) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. ب: موش‌های صحرایی بزرگسالی که در دوره نوجوانی مواجهه با مرفین داشتند مدت زمان بیشتری را در مرکز میدان باز در مقایسه با گروه سالین سپری کردند. این شاخص در گروه مرفین و استرس در مقایسه با گروه مرفین کمتر بود. مقادیر به صورت میانگین ± انحراف استاندارد از میانگین بیان شدند. * و **: $p < ۰/۰۵$ و $p < ۰/۰۱$ ترتیب در مقایسه با گروه کنترل. $^{\$\$\$}$: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر. $^{+}$ و $^{+++}$: $p < ۰/۰۵$ و $p < ۰/۰۰۱$ ترتیب در مقایسه با گروه دریافت‌کننده مرفین. $^{\&}$: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر (تعداد حیوانات نر و ماده: ۱۸–۱۴ سر در هر گروه).

[4] Prism
[5] d'gostino-pearson
[6] Two-way analysis of variance (ANOVA)
[7] Bonferroni post hoc test

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



نمودار ۲- استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی منجر به افزایش رفتار شبه‌اضطرابی در آزمون ماز بعلاوه مرتفع در هر دو جنس در دوره بزرگسالی شد. الف: تعداد ورود به بازوهای باز در ماز بعلاوه مرتفع در گروه مرفین در مقایسه با گروه استرس افزایش معنی‌داری و در گروه مرفین و استرس در مقایسه با گروه‌های کنترل و مرفین کاهش معنی‌داری را نشان داد. ب: تعداد ورود به بازوهای بسته در ماز بعلاوه مرتفع در دو گروه مرفین و مرفین و استرس تفاوت‌های معنی‌داری را نشان دادند. این شاخص‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی بنفرونی انجام شد و مقادیر به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد از میانگین بیان شدند. **: $p < ۰/۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل. $^{\$\$}$ و $^{\$\$\$}$: $p < ۰/۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر. $^{+}$ و $^{+++}$: $p < ۰/۰۵$ و $p < ۰/۰۰۱$ به‌ترتیب در مقایسه با گروه دریافت‌کننده مرفین. $^{\&}$: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر. $^{\#}$، $^{\#\#}$ و $^{\#\#\#}$: $p < ۰/۰۵$، $p < ۰/۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$ به‌ترتیب در مقایسه با گروه کنترل (تعداد حیوانات نر و ماده: ۱۸-۱۴ سر در هر گروه).

جعبه باز در موش‌های صحرایی نر و ماده شد. از طرف دیگر، تجویز مرفین به موش‌های صحرایی نر و ماده سبب افزایش معنی‌دار زمان حضور آن‌ها در مرکز جعبه باز شده و استرس محرومیت از مادر و تجویز مرفین هر دو با هم سبب کاهش معنی‌دار زمان سپری شده در مرکز جعبه باز در حیوانات بزرگسال ($p < ۰/۰۵$) گردید. در بررسی شاخص رفتار شبه‌اضطرابی، موش‌های صحرایی بزرگسالی که در نوجوانی با مرفین مواجهه داشتند در هر دو جنس در مقایسه با گروه سالین مدت زمان بیشتری را در مرکز میدان باز سپری کردند ولی در گروه مرفین و استرس، نوجوانان مواجهه یافته با مرفین که سابقه استرس محرومیت از مادر نیز داشتند در دوره بزرگسالی رفتار شبه‌اضطرابی آن‌ها در مقایسه با گروه مرفین افزایش یافته بود.

بررسی اثرات ماندگار استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی بر رفتار شبه‌اضطرابی در آزمون ماز بعلاوه مرتفع در بزرگسالی

در این مطالعه جهت سنجش رفتارهای شبه‌اضطرابی در آزمون ماز بعلاوه مرتفع، دو شاخص مدت زمان سپری‌شده در بازوهای باز و مدت زمان سپری‌شده در بازوهای بسته به‌عنوان شاخص‌های رفتار شبه‌اضطرابی درنظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی بنفرونی انجام شد. بر اساس داده‌های نمودار ۲الف، شاخص مدت زمان سپری‌شده در بازوهای باز در گروه مواجهه‌یافته با مرفین در هر دو جنس در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر به‌صورت معنی‌دار بالا بود ($p < ۰/۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$). همچنین کاهش معنی‌دار در این شاخص در گروه مرفین و استرس در مقایسه با گروه کنترل و گروه مواجهه‌یافته با مرفین در هر دو جنس وجود داشت ($p < ۰/۰۵$، $p < ۰/۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$). همچنین مدت زمان سپری شده در بازوهای بسته بر اساس نمودار ۲ب در موش‌های صحرایی بزرگسال ماده در گروه مواجهه‌یافته با مرفین نوجوانی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < ۰/۰۱$). در گروه مرفین و استرس هر دو جنس نر و ماده در مقایسه با گروه مواجهه‌یافته با مرفین مدت زمان بیشتری را در بازوهای بسته سپری کردند و این شاخص در جنس نر این گروه در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < ۰/۰۵$).

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

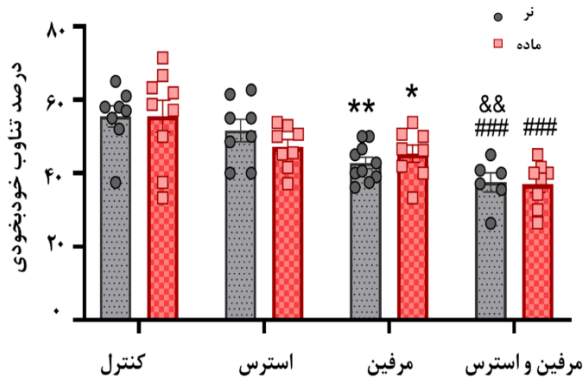
بررسی اثرات ماندگار استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین بر حافظه کاری در تست رفتاری Y-maze در بزرگسالی

تناوب خودبه‌خودی یک رفتار کاوشگرانه ساده است اما معیاری از حافظه کاری بدون نیاز به آموزش درنظر گرفته می‌شود [۷]. در این مطالعه، آزمون حافظه کاری با یک دستگاه ماز Y شکل سنجیده شد. در این آزمون، همه بازوها از ابتدا باز بودند. موش صحرایی به‌صورت تصادفی در یکی از بازوها قرار گرفت و ورودهای آن ظرف پنج دقیقه ثبت شد. معیاری به اسم تناوب خودبخودی میزان ورود صحیح موش را محاسبه می‌کند که درصورتیکه بالاتر از ۵۰ درصد باشد، حافظه فضایی کاری سالم در نظر گرفته می‌شود. همانطور که در نمودار ۳ نشان داده شده است، مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی منجر به اختلال در حافظه کاری در موش‌های صحرایی بزرگسال در هر دو جنس نر و ماده ($p < ۰/۰۵$ و $p < ۰/۰۱$) در مقایسه با گروه کنترل گردید. همچنین حافظه کاری در گروه مرفین و استرس در مقایسه با گروه کنترل در هر دو جنس کاهش معنی‌داری ($p < ۰/۰۰۱$) را به‌همراه داشت و شاخص تناوب خودبخودی در جنس نر در گروه مرفین و استرس در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس به‌صورت معنی‌داری ($p < ۰/۰۱$) کاهش یافته بود. بنابراین نتایج این بخش از مطالعه نشان می‌دهد که درصد کاهش تناوب خودبخودی در گروهی که هم تجربه محرومیت از مادر و هم مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی داشته‌اند نسبت به درصد کاهش تناوب خودبخودی در گروه دریافت‌کننده مرفین بیشتر است و این امر اثر تخریبی ماندگار بیشتر هر دو نوع مواجهه در گروه مرفین و استرس را بر حافظه کاری در دوره بزرگسالی در هر دو جنس نسبت به مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی را نشان می‌دهد.

بحث

در این مطالعه، تأثیرات ماندگار مواجهه با استرس محرومیت از مادر و مواجهه طولانی مدت با مرفین در دوره نوجوانی بر فعالیت حرکتی، رفتار شبه اضطرابی و حافظه کاری به‌صورت وابسته به جنس در دوره بزرگسالی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که اثر تجربه استرس محرومیت از مادر به اثر مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی در بروز پروفایل رفتاری شبه‌اضطرابی در بزرگسالی ممکن است بیشتر باشد.

شایان ذکر است که بلوغ سیستم عصبی می‌تواند تحت تأثیر سوءمصرف مواد مخدر در دوره رشد نوجوانی قرار گیرد و این اثرات منجر به تغییرات رفتاری پایدار می‌شود [۱۰]. برخی از مطالعاتی که اثرات کانابینوئیدها را بر رفتارهای شبه‌اضطرابی مورد بررسی قرار دادند، نتایج متناقضی را به همراه داشتند. بیسکیا[8] و همکارانش (۲۰۰۳) نشان دادند که موش‌های بالغی که در دوره نوجوانی در معرض آگونیست‌های گیرنده کانابینوئیدی قرار گرفتند، رفتاری شبه‌اضطرابی در آزمایش ماز بعلاوه مرتفع از خود نشان دادند [۱۱]. مطابق با این مطالعات، نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده طولانی‌مدت از مرفین در نوجوانان منجر به اثرات ضداضطرابی پایدار تا دوره بزرگسالی می‌شود. برخی مطالعات به بررسی اثرات بین‌نسلی و وابسته به



نمودار ۳- استرس محرومیت از مادر و مواجهه با مرفین در نوجوانی منجر به اختلال در حافظه کاری در تست رفتاری ماز Y در دوره بزرگسالی گردید. درصد تناوب خودبخودی که شاخصی از حافظه کاری است در گروه مواجهه یافته با مرفین در دوره نوجوانی در موش‌های صحرایی بزرگسال در هر دو جنس نر و ماده در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد. همچنین حافظه کاری در گروه مرفین و استرس در مقایسه با گروه کنترل در هر دو جنس کاهش معنی‌داری را به‌همراه داشت و شاخص تناوب خودبخودی در جنس نر در گروه مرفین و استرس در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس بصورت معنی‌داری کاهش یافته بود. تفاوت بین این شاخص در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی بنفرونی انجام شد و مقادیر به صورت میانگین ± انحراف استاندارد از میانگین بیان شدند. *و**: $p < ۰/۰۵$ و $p < ۰/۰۱$ به‌ترتیب در مقایسه با گروه کنترل. ###: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل. &&: $p < ۰/۰۱$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده استرس محرومیت از مادر (تعداد حیوانات نر و ماده: ۱۸-۱۴ سر در هر گروه).

[8] Biscaia

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

جنس مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی بر حافظه و رفتارهای شبه‌اضطرابی پرداخته‌اند که نتایج این مطالعه در تایید مطالعات قبلی بود [۱۳، ۱۲].

در راستای نتایج مطالعه حاضر، برخی از مطالعات قبلی نشان داده‌اند که محرومیت از مادر در اوایل زندگی، بر بروز علائم مشابه رفتار اضطرابی در دوران نوجوانی اثری ندارد ولی این نوع استرس، ظهور رفتارهای شبه افسردگی را تسهیل می‌کند. یافته‌های شنگاتو[9] و همکارانش نیز نشان داد که قرار گرفتن در معرض استرس محرومیت از مادر باعث علائمی شبیه اضطراب در حیوانات می‌شود، که با ارزیابی در ماز بعلاوه مرتفع مشاهده شد [۱۴]. بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، بررسی های دیگو[10] و همکاران کاهش رفتارهای شبه‌اضطرابی در رت‌های نر و ماده جدا شده از مادر را نشان داد، اما رت‌های ماده جداشده رفتارهای اضطرابی کمتری نسبت به نرها نشان دادند؛ در واقع زمان بیشتری را در بازوی باز سپری کردند [۱۵]. ساختارهای مغزی و مکانیسم‌های مولکولی که زمینه‌ساز این تغییرات عصبی رفتاری پایدار در نتیجه مواجهه با مرفین در دوره نوجوانی و استرس محرومیت از مادر است، به طور کامل شناخته نشده است. بر اساس شواهد موجود، برخی از نواحی مغز مانند آمیگدال و قشر جلوی مغز که در کنترل اضطراب نقش مهمی دارند، ممکن است در ایجاد رفتارهای عاطفی دخیل باشند [۱۶]. همچنین استرس محرومیت از مادر منجر به افزایش بیان گیرنده‌های گابا–A و تغییر در عملکرد قشر پره‌فرونتال می‌شود که می‌تواند در بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی نقش داشته باشد. اثرات استرس محرومیت از مادر بر انتقالات گابا می‌تواند با اثر بر میزان گلوکوکورتیکوئیدها و تغییرات در سطوح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[11] در طول رشد عصبی مرتبط باشد [۱۷].

ازسوی‌دیگر، یافته‌های قبلی گزارش کرده‌اند که موش‌های صحرایی نر و ماده به رژیم های تحت درمان با مرفین متفاوت پاسخ می‌دهند. علاوه بر این، به دلیل نقش مواد افیونی درون‌زا در شروع بلوغ و تنظیم عملکرد تولیدمثلی، حیوانات ماده ممکن است در این دوره، به‌ویژه در برابر اثرات قرار گرفتن در معرض مواد افیونی طولانی مدت، آسیب پذیرتر باشند. ترشح پرولاکتین، هورمون‌های غدد جنسی و بیان ژن‌های عصبی در موش‌های صحرایی ماده، اثرات قابل‌توجهی بر پاسخ مرفین این حیوانات دارد [۱۸].

محرومیت از مادر، موجب ایجاد نقص‌های شناختی در طول دوره بزرگسالی می‌شود. همچنین محرومیت از مادر، سبب تغییر در تقویت سیناپسی طولانی مدت در ناحیه پری‌لیمبیک قشر قدامی میانی می‌گردد. به علاوه، شواهدی از تغییر در توانایی شناختی مرتبط با قشر پیش پیشانی، و افزایش شکل‌پذیری سیناپسی در این ناحیه دیده شده است [۱۹]. یافته‌های یک مطالعه نشان می‌دهد که محرومیت از مادر، سبب کاهش تعداد سلول‌های گلیال در جسم سیاه و ناحیه تگمنتوم شکمی می‌شود، در حالی که تعداد سلول‌های عصبی این نواحی تغییر پیدا نمی‌کنند [۲۰].

بنابراین می‌توان اظهار داشت که اثرات مرفین در دوره نوجوانی و استرس محرومیت از مادر هم بصورت مجزا هم بصورت اثرات سینرژیستی، انتقالات سیناپسی و فعالیت عصبی را تعدیل کرده و منجر به این تظاهرات رفتاری در سطح رفتارهای شبه اضطرابی و حافظه کاری شده است. همچنین می توان استدلال کرد که یک تعامل قوی آسیب‌رسان بین گیرنده های مواد افیونی و مرفین در طول رشد و اثرات استرس وجود دارد که منجر به اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود، که به صورت تغییرات رفتاری در بزرگسالی ظاهر می‌شود. درنهایت، آسیب‌پذیری را در حالت مواجهه با مواد مخدر، با سابقه استرس محرومیت از مادر، تقویت می‌کند.

جالب توجه است که ترکیب استرس محرومیت از مادر با مصرف مرفین در نوجوانی بصورت اثر هم افزایی، توسعه یک فنوتیپ اضطراب مانند را در هر دو جنس نر و ماده پیش برد (به‌عنوان‌مثال، کاهش مدت زمان حضور در بازوهای باز در ماز بعلاوه مرتفع). این نتایج نشان می‌دهد که قرار گرفتن موش‌های صحرایی نر و ماده در معرض استرس محرومیت از مادر و مرفین نوجوانی، اثرات مودولاتوری و تعدیلی بر بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی دارد. آسیب‌پذیری در برابر اثرات افزایشی اضطراب ناشی از محرومیت از مادر، با اثرات کاهشی اضطراب با مصرف مرفین نوجوانی، به تعادل رسیده و کاهش یافته است.

[9] Shangato
[10] Digo
[11] Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

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

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه می‌تواند به‌عنوان پیش‌آگاهی برای خانواده‌ها و سیستم تعلیم و تربیت باشد در خصوص توجه به نوع سبک پرورش فرزندان از دوران نوزادی و دوره حساس نوجوانی در محیط زندگی آنان و تاثیری که می‌تواند از نظر شناختی و روانی بر فرزندان داشته باشد. اهمیت این یافته‌ها را باید در زمینه اهمیت دوره نوجوانی به‌عنوان یک دوره حساس رشد و تکامل مغز که تحت تأثیر عوامل محیطی مانند سوءمصرف مواد قرار می‌گیرد، مورد توجه قرار داد. درنهایت، باتوجه‌به نتایج مطالعه حاضر، مطالعات آتی مورد نیاز است تا ماهیت تجربه هیجانی نوجوانان را با بررسی گیرنده‌ها، آبشارهای سیگنالی، مولکول‌ها و ساختارهای مغزی درگیر در تغییرات رفتاری و سلولی پس از قرارگرفتن در معرض مرفین در نوجوانان در هر دو جنس با سابقه تجربه محرومیت از مادر روشن کند.

سپاسگزاری

مجریان از حمایت مالی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه کمال تشکر را دارند.

ملاحظات مالی

این مقاله با حمایت مالی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (با کد اخلاق IR.KUMS.MED.REC.1400.018) صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف.خ، ا.م.: انجام آزمایش‌ها، آنالیز داده‌ها و نگارش مقاله؛ م.ز.: ویرایش مقاله و مشاوره حین اجرای پژوهش و س.ا.ن.: طراحی، نظارت و راهنمایی حین اجرای پژوهش.

فهرست منابع

[1] Spear LP, The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. ***Neurosci Biobehav Rev*** 24 (2000) 417-463.

[2] Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Pachenari N, Azadi M, Halliwell RF, Rubino T, Azizi H, Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. ***Brain Res Bull*** 156 (2020) 105-117.

[3] Masrouri H, Azadi M, Semnanian S, Azizi H, Maternal deprivation induces persistent adaptations in putative dopamine neurons in rat ventral tegmental area: in vivo electrophysiological study. ***Exp Brain Res*** 238 (2020) 2221-2228.

[4] Khani F, Pourmotabbed A, Hosseinmardi N, Nedaei SE, Fathollahi Y, Azizi H, Impairment of spatial memory and dorsal hippocampal synaptic plasticity in adulthood due to adolescent morphine exposure. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 116 (2022) 110532.

[5] Khani F, Pourmotabbed A, Hosseinmardi N, Nedaei SE, Fathollahi Y, Azizi H, Development of anxiety-like behaviors during adolescence: Persistent effects of adolescent morphine exposure in male rats. ***Dev Psychobiol*** 64 (2022) e22315.

[6] Khani F, Pourmotabbed A, Hosseinmardi N, Alaee E, Fathollahi Y, Azizi H, Acute adolescent morphine exposure improves dark avoidance memory and enhances long-term potentiation of ventral hippocampal CA1 during adulthood in rats. ***Addict Biol*** 28 (2023) e13308.

[7] Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z, The Y-maze for assessment of spatial working and reference memory in mice. ***Pre-clinical models*** 1916 (2019) 105-111.

[8] Miedel CJ, Patton JM, Miedel AN, Miedel ES, Levenson JM, Assessment of spontaneous alternation, novel object recognition and limb clasping in transgenic mouse models of amyloid-β and tau neuropathology. ***J Vis Exp*** 123 (2017) e55523.

[9] Zavvari F, Karimzadeh F, A review on the behavioral tests for learning and memory assessments in rat. ***Neurosci J Shefaye Khatam*** 5 (2017) 110-124.

[10] Khani F, Pourmotabbed A, Veisi M, Hosseinmardi N, Fathollahi Y, Azizi H, Adolescent morphine exposure impairs dark avoidance memory and synaptic potentiation of ventral hippocampal CA1 during adulthood in rats. ***Life Sci*** 314 (2022) 121344.

[11] Biscaia M, Marín S, Fernández B, Marco EM, Rubio M, Guaza C, Ambrosio E, Viveros MP, Chronic treatment with CP 55,940 during the peri-adolescent period differentially affects the behavioural responses of male and female rats in adulthood. ***Psychopharmacology*** 170 (2003) 301-308

[12] Alipour V, Shojaei A, Rezaei M, Mirnajafi-Zadeh J, Azizi H, Intergenerational consequences of adolescent morphine exposure on learning and memory. ***Neurosci Lett*** 808 (2023) 137303.

[13] Azadi M, Zare M, Pachenari N, Shojaei A, Semnanian S, Azizi H, Sex-specific transgenerational effects of adolescent morphine exposure on short-term memory

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

and anxiety behavior: Male linage. ***Neurosci Lett*** 761 (2021) 136111.

[14] Jin S, Zhao Y, Jiang Y, Wang Y, Li C, Zhang D, Lian B, Du Z, Sun H, Sun L, Anxiety-like behaviour assessments of adolescent rats after repeated maternal separation during early life. ***Neuroreport*** 29 (2018) 643-649.

[15] León Rodríguez DA, Dueñas Z, Maternal separation during breastfeeding induces gender-dependent changes in anxiety and the GABA-A receptor alpha-subunit in adult wistar rats. ***PLoS One*** 8 (2013) e68010.

[16] Akwa Y, Purdy RH, Koob GF, Britton KT, The amygdala mediates the anxiolytic-like effect of the neurosteroid allopregnanolone in rat. ***Behav Brain Res*** 106 (1999) 119-125.

[17] Lippmann M, Bress A, Nemeroff CB, Plotsky PM, Monteggia LM, Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. ***Eur J Neurosci*** 25 (2007) 3091-3098.

[18] 18. Völlm BA, de Araujo IE, Cowen PJ, Rolls ET, Kringelbach ML, Smith KA, Jezzard P, Heal RJ, Matthews PM, Methamphetamine activates reward circuitry in drug naive human subjects. ***Neuropsychopharmacol*** 29 (2004) 1715-1722.

[19] Cui Y, Cao K, Lin H, Cui S, Shen C, Wen W, Mo H, Dong Z, Bai S, Yang L, Shi Y, Zhang R, Early-life stress induces depression-like behavior and synaptic-plasticity changes in a maternal separation rat model: gender difference and metabolomics study. ***Front pharmacol*** 11 (2020) 102-108.

[20] 20. Chocyk A, Dudys D, Przyborowska A, Majcher I, Maćkowiak M, Wędzony K, Maternal separation affects the number, proliferation and apoptosis of glia cells in the substantia nigra and ventral tegmental area of juvenile rats. ***Neuroscience*** 173 (2011) 1-18.

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

Research paper

Permanent effects of maternal deprivation stress and adolescent morphine exposure on anxiety-like behaviors and working memory in male and female rats

Fatemeh Khani[1], Ershad Mahmoudi[2], Motahareh Zeinivand[2], Seyed Ershad Nedaei[2*]

[1]*Sleep Disorders Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*
[2]*Department of Physiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*

Received: 28 November 2023 Accepted: 7 January 2024

Abstract

Background and Aim: Experience of separation from mother can cause lasting changes in brain structure. Meanwhile, exposure to opioids in adolescence can affect cognitive abilities. In this study, effects of maternal deprivation stress and exposure to morphine in adolescence on anxiety-like behaviors and working memory were evaluated in adult rats**.**

Methods: Male and female Wistar rats including control, maternal deprivation stress (Str), receiving morphine (Morphine) in adolescent, and Morphine with Stress (Mor + Str) group were selected. In the Str group, the offspring was separated from their mothers 3 hours/day for 14 days. Morphine group received increasing doses of morphine from 2.5 to 25 mg/kg for 10 days (31-40 postnatal day). Open field test, elevated plus maze and Y maze were used to investigate locomotor activity, anxiety-like behaviors and working memory of animals, respectively.

Results: There was no significant difference in locomotor activity between morphine and control groups. Morphine group in both sexes spent more time in center of the open field compared to control group, and unlike the Mor + Str group, had stable anti-anxiety behavioral effects until adulthood. Working memory was impaired in both Morphine and Mor + Str groups in both sexes compared to control group.

Conclusion: Maternal deprivation and substance abuse have lasting effects on occurrence of anxiety-like behaviors during the developmental period of adolescence. Maturation of the nervous system can be affected by these adverse environmental factors and underwent permanent behavioral changes and cognitive disorders.

Keywords: Adolescence; Anxiety-like behavior; Maternal deprivation; Morphine; Working memory

Please cite this article as follows:

Khani F, Mahmoudi E, Zeinivand M, Nedaei SE, Permanent effects of maternal deprivation stress and adolescent morphine exposure on anxiety-like behaviors and working memory in male and female rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 187-196.

*Corresponding author: Ershad_nedaei@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0001-6068-5812)

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