IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۳، دوره ۸، پیاپی ۱۸، صفحه ۷۲-۶۶

مقاله پژوهشی

# اثرات بین‌نسلی مصرف مرفین در نوجوانی بر رفتار شبه‌اضطرابی اندازه‌گیری‌شده با ماز صفر مرتفع در موش‌های صحرایی نر

ویدا علی‌پور، امیر شجاعی، سیدجواد میرنجفی‌زاده، حسین عزیزی*

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

دریافت: ۱۳ مرداد ۱۴۰۳ پذیرش: ۱ شهریور ۱۴۰۳

## چکیده

**زمینه و هدف:** بیش از ۵۰ درصد از سوءمصرف کنندگان دارو، مصرف مواد را در دوره نوجوانی آغاز می‌کنند. مواجهه مزمن با مرفین، خصوصاً در طول این دوره، می‌تواند منجر به اثرات طولانی‌مدت و قابل انتقال به نسل بعد شود. در مطالعه حاضر تأثیر در معرض مرفین قرار گرفتن والد نر در دوره نوجوانی بر رفتار شبه‌اضطرابی فرزندان نر در بزرگسالی مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به مدت ۱۰ روز، در روزهای۳۰ تا ۳۹ بعد از تولد در طول دوره نوجوانی، در معرض مقادیر افزایشی مرفین (۵ تا ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به صورت زیر جلدی) یا سالین قرار گرفتند. بعد از یک دوره بدون دارو، به مدت ۲۰ روز، موش‌های صحرایی نر که دارو دریافت کرده بودند، در کنار موش‌های صحرایی ماده قرار گرفتند. زاده‌های نر بزرگسال (۶۰ تا ۷۰ روزه) برای رفتار شبه‌اضطرابی با آزمون ماز صفر مرتفع ارزیابی شدند. آزمایش‌ها در دو گروه زاده‌ها انجام شد. گروهی که والد نر، سالین دریافت کرده بود و گروهی که والد نر، مرفین دریافت کرده بود. تعداد موش‌های صحرایی نر در هر گروه ۱۴ سر بود.

**یافته ها:** زاده‌هایی که والد نر آن‌ها در معرض مرفین بوده است، رفتار شبه اضطرابی کمتری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. قرار گرفتن پدر در معرض مرفین در دوره نوجوانی می‌تواند بر رفتارهای شبه اضطرابی در فرزندان نر تأثیر بگذارد و به کاهش سطح اضطراب در بزرگسالی منجر شود.

**نتیجه‌گیری:** مصرف زودهنگام مواد ممکن است اثرات بین‌نسلی پیچیده‌ای داشته باشد و اهمیت درک پیامدهای بلندمدت قرار گرفتن در معرض مواد مخدر در دوران نوجوانی را برجسته می‌سازد. تحقیقات بیشتر باید به بررسی مکانیزم‌های زیرساختی که تغییرات رفتاری را ایجاد می‌کنند و تأثیرات احتمالی آن‌ها بر سلامت روانی در نسل‌های مختلف بپردازند.

**واژه‌های کلیدی:** رفتار شبه‌اضطرابی، شبه‌مخدر، ماز صفر مرتفع، نوجوانی

## مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر یکی از معضلات پزشکی، اجتماعی و اقتصادی در سراسر جهان می‌باشد. بر اساس گزارش جهانی دارو در سال ۲۰۱۶، سوء مصرف اوپیات‌ها شیوعی بالغ بر ۱۷/۵ میلیون نفر در سراسر جهان دارد. طبق گزارش مدیریت خدمات بهداشت روانی و سوء مصرف مواد در سال ۲۰۱۷، ۳/۱ درصد نوجوانان آمریکایی بین سنین ۱۲ تا ۱۷ سال و ۷/۳ درصد نوجوانان آمریکایی بین سنین ۱۸ تا ۲۵ سال، در سال ۲۰۱۶ سوء مصرف اوپیات داشتند. مطابق برآورد ملی سلامت و مصرف مواد، شروع سوءمصرف مواد اغلب در دوره نوجوانی می‌باشد [۱].

نوجوانی مرحله‌ای از زندگی بین کودکی و بزرگسالی است. در موش‌های صحرایی، روزهای ۲۸ تا ۴۲ بعد از تولد به عنوان فاز ابتدایی و میانی نوجوانی (معادل ۱۲ تا ۱۷ سالگی در انسان‌ها) و روزهای ۴۳ تا ۵۵ بعد از تولد، فاز انتهایی نوجوانی یا ابتدای بزرگسالی (معادل ۱۸ تا ۲۵ سالگی در انسان‌ها) در نظر گرفته می‌شود [۲]. نوجوانی دوره تکاملی مهمی است که

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

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

تغییرات گسترده‌ی ساختاری و نوروشیمیایی مغز طی آن صورت می‌گیرد [۳]. در واقع در دوره نوجوانی، روند شکل‌پذیری سیناپسی مغز در راستای تکامل، به گونه‌ای است که منجر به افزایش بروز رفتارهای اجتماعی، خطرپذیری و جستجوگری در آن‌ها می‌گردد [۴].

سوءمصرف شبه‌مخدرها در نوجوانان و بزرگسالان جوان شایع است [۵]. میزان آسیب‌پذیری مغز در حیواناتی که طی نوجوانی مواجهه با مواد داشتند، نسبت به گروهی که در بزرگسالی سوءمصرف مواد را آغاز نموده‌اند، به مراتب بیشتر است [۶]. مطالعات رفتاری در حیوانات پیشنهاد می‌کند که نرها نسبت به ماده‌ها در دوره نوجوانی بیشتر تحت تأثیر مرفین قرار می‌گیرند [۷]. اساس تغییرات ماندگار، انتقال اپی‌ژنتیک به معنای انتقال یک فنوتیپ بین نسل‌های یک گونه می‌باشد [۸]. اپی‌ژنتیک به تنظیم طولانی‌مدت بیان و عملکرد ژن گفته می‌شود که توسط فاکتورهای محیطی القا شده باشد، بدون اینکه توالی DNA تغییر کند [۹]. تغییرات اپی‌ژنتیک شامل مواردی مانند متیلاسیون DNA، استیلاسیون پروتئین، داستیلاسیون هیستون و RNAهای غیرکدکننده کوچک تنظیمی (عمدتاً microRNAs) است [۱۰]. وراثت اپی‌ژنتیک سبب می‌شود که مصرف ماده مخدر در والد بر رفتار زاده در نسل بعد اثر بگذارد [۱۱].

به‌طورکلی، کاهش احساس شادی و افزایش پاسخ‌های استرسی در نوجوانان با گرایش آن‌ها به سمت مصرف مواد مورد سوءمصرف ارتباط دارد. در طی دهه‌های گذشته، تعداد نوجوانانی که از شبه‌مخدرها برای درمان درد یا بی‌خوابی استفاده می‌کنند، افزایش یافته است [۱۳، ۱۲]. مطالعات مختلفی در مورد اثرات بین‌نسلی مرفین صورت گرفته است.. مصرف شبه‌مخدر در طی این دوران بحرانی می‌تواند روی نسل بعد اثر بگذارد [۱۵، ۱۴]. برای نمونه، مصرف مزمن مرفین در دوره نوجوانی توسط والد نر، اعمال شناختی از قبیل یادگیری و حافظه فضایی طولانی‌مدت که بیشتر به هیپوکمپ پشتی وابسته هستند را تقویت و انواعی که وابسته به هیپوکمپ شکمی هستند از جمله حافظه کاری فضایی کوتاه‌مدت، حافظه کوتاه‌مدت و حافظه احترازی غیرفعال را در زاده‌های نر تضعیف می کند. تغییرات اپی‌ژنتیکی ناشی از مصرف مرفین در نوجوانی توسط والد نر احتمالاً از طریق تقویت توانایی شکل‌پذیری طولانی مدت در هیپوکمپ پشتی و تضعیف این توانایی در هیپوکمپ شکمی بخشی از اثرات خود بر حافظه و یادگیری زاده‌های نر را اعمال می‌کند [۱۱]. مصرف مرفین در دوره نوجوانی در موش‌های صحرایی نر باعث اختلال در حافظه کوتاه مدت زاده‌ها می‌شود [۱۶]. بعلاوه اثرات پاداشی مرفین زاده‌های نر موش‌های صحرایی نری که در نوجوانی در معرض مرفین بودند، تغییر می‌یابد. بخشی از این اثر ممکن است به دلیل کاهش در فعال شدن فازیک نورون‌های دوپامینی در ناحیه تگمنتوم شکمی[1] باشد [۱۷]. تاکنون بررسی‌های محدودی در زمینه‌ی اثرات بین‌نسلی مصرف شبه‌مخدرها در نوجوانی، بر رفتار شبه اضطرابی صورت گرفته است. در این تحقیق قصد داریم با استفاده از آزمون ماز صفر مرتفع اثرات بین نسلی مواجهه‌ی مزمن با مرفین در والد نر در دوره نوجوانی را بر رفتار شبه‌اضطرابی زاده‌های نر بررسی کنیم.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات

در این پژوهش، موش‌های صحرایی نر و ماده نژاد ویستار از شرکت واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه شدند. سپس این حیوانات در قفس‌های پلکسی گلس با ابعاد (بر حسب سانتی‌متر) طول ۴۲، عرض ۲۹ و ارتفاع ۱۶ در حیوان‌خانه مرکزی دانشگاه تربیت مدرس نگهداری شده و آزمایش‌ها بر روی زاده‌های نر آن‌ها انجام گرفت. این حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند و در اتاق با دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. ساعت روشنایی، ۷ صبح بود و آزمایش‌ها در طول فاز روشنایی انجام شد. همه آزمایش‌ها با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تربیت مدرس با کد اخلاق ir.modares.rec.1400.227 انجام شد.

### تزریق دارو در دوره نوجوانی

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در روز ۲۳ بعد از تولد از مؤسسه رازی تهیه شدند و در روز ۳۰ بعد از تولد، مرفین سولفات (تماد، ایران) حل شده در سالین را روزانه به مدت ۱۰ روز با دوز افزایشی (۵، ۵، ۱۰، ۱۰، ۱۵، ۱۵، ۲۰، ۲۰، ۲۵ و ۲۵

[1] Ventral tegmental area (VTA)



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

میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت زیر جلدی (s.c.) دریافت کردند. میزان حجم تزریق، ۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن حیوان بود. گروه کنترل با این نسبت حجم به وزن سالین دریافت می‌کرد. مرفین سولفات، قبل از تزریق در صبح به صورت تازه در سالین تهیه می‌شد. لازم به ذکر است که هر موش صحرایی، روزانه و قبل از تزریق دارو، به طور دقیق وزن می‌شد و متناسب با وزن، دارو دریافت می‌کرد.

### حیوانات نسل اول

موش‌های صحرایی نر که مرفین یا سالین دریافت کرده بودند، در روز ۶۰ بعد از تولد (۲۰ روز بعد از دریافت آخرین دوز مرفین)، در کنار موش‌های صحرایی ماده قرار داده شدند. به این صورت که در هر قفس، یک موش صحرایی نر و یک ماده قرار داده شد. بعد از این‌که بارداری حیوانات ماده به صورت ظاهری قابل مشاهده بود، حیوانات ماده در یک قفس مجزا قرار می‌گرفتند تا هنگام زایمان و شیردهی در قفس تنها باشند. زاده‌های نسل اول در روز ۲۸ بعد از تولد، از شیر مادر گرفته شدند و زاده‌های نر جهت انجام آزمایش‌ها نگهداری و استفاده شدند (شکل ۱).

### آزمون رفتاری ماز صفر مرتفع[2] در حیوانات نسل دوم

آزمون ماز صفر مرتفع که شبیه عدد صفر گرد است، برای ارزیابی رفتارهای شبه‌اضطرابی استفاده می‌شود. ماز شامل یک سکوی حلقوی با قطر ۱۰۵ سانتی‌متر و عرض راهروها ۱۰ سانتی‌متر است که با پایه‌های مخصوص در ارتفاع ۹۰ سانتی‌متر بالای سطح زمین قرار دارد. دستگاه شامل دو قسمت بسته با ارتفاع دیواره ۴۰ سانتی‌متر و دو قسمت باز بدون دیواره می‌باشد. حیوان ابتدا در قسمت بسته قرار داده می‌شد. تأخیر در ورود به قسمت باز، زمان سپری شده در قسمت‌های باز و کل مسافت طی شده برای ۱۰ دقیقه اندازه‌گیری شد. بین افزایش ورود به بازوی باز و زمان سپری‌شده در بازوی باز با رفتار شبه‌اضطرابی رابطه معکوس وجود دارد. بعد از انجام هر آزمایش، جعبه ماز با محلول اتانول ۷۰ درصد ضدعفونی می‌شد.

### آنالیز داده‌ها

آنالیزهای آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار گرف پد پریزم نسخه ۸ انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی–استیودنت[3] مقایسه شدند. تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

## نتایج

رفتار شبه‌اضطرابی در زاده‌های نر در دوره بزرگسالی با آزمون ماز صفر مرتفع ارزیابی شد. به این منظور، کمیت‌های تعداد ورود به بازوهای باز، زمان سپری شده در قسمت باز و کل مسافت طی شده در بازوها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که مسافت طی شده در بازوها (نمودار ۱الف) در زاده‌های نر در دو گروه اختلاف معنادار ندارند ($t_{26}$ = ۱/۵۵۴, $p$ = ۰/۱۳۲۲). تعداد ورودها به بازوهای باز ($t_{26}$ = ۲/۷۹۱, $p$ = ۰/۰۰۹۷). و زمان سپری شده در قسمت باز ($t_{26}$ = ۲/۱۳۴, $p$ = ۰/۰۴۲۵). در زاده‌های نری که والد نر آن‌ها در نوجوانی در معرض مرفین بودند نسبت به زاده‌های نری که والد نر آن‌ها در نوجوانی سالین دریافت کرده بودند، به‌طور معناداری بیشتر بود (نمودار ۱ب و ۱ج). به عبارت دیگر، زاده‌های نری که والد نر آن‌ها در معرض مرفین بوده است، به دلیل کاهش رفتار شبه اضطرابی نسبت به گروه کنترل، به تعداد بیشتری وارد قسمت باز شده و مدت زمان بیشتری را در این قسمت گذراندند.

## بحث

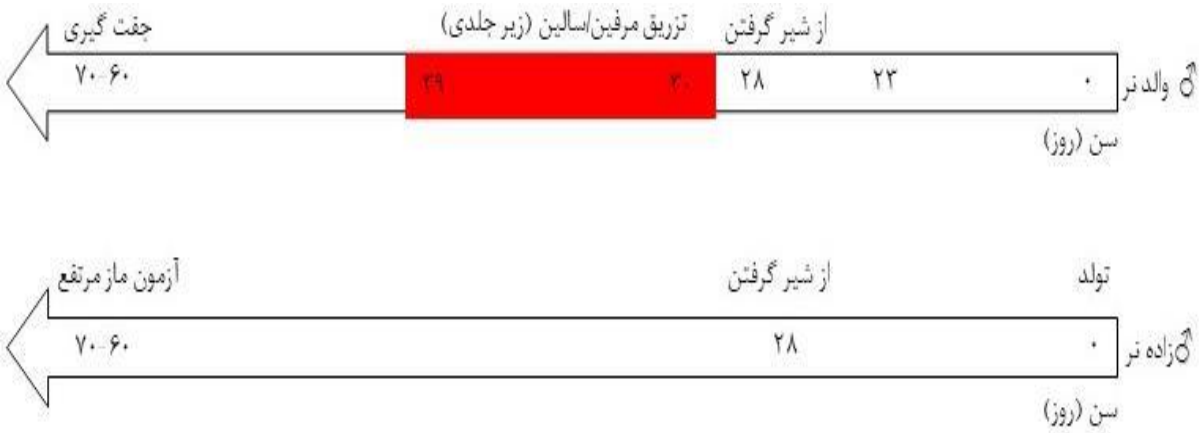
بسیاری از مطالعات پیش‌بالینی اثرات معنادار در معرض شبه‌مخدرها بودن را در دوره‌های قبل از تولد و رشد و نمو نشان می‌دهد. اما این تحقیقات در دوره نوجوانی بسیار کم است. این شکاف در دانش، مطمئناً، با توجه به افزایش تعداد نوجوانان مصرف کننده مواد شبه‌مخدر و اثرات قابل توجه مواد شبه‌مخدر در طول این مرحله رشد و نمو، مضر است [۱۸]. در این مطالعه، ما مشاهده کردیم که در معرض مرفین بودن والد نر در دوره نوجوانی بر رفتار شبه‌اضطرابی زاده‌های نر اثر می‌گذارد.

[2] Elevated zero maze

[3] Unpaired student's t-test



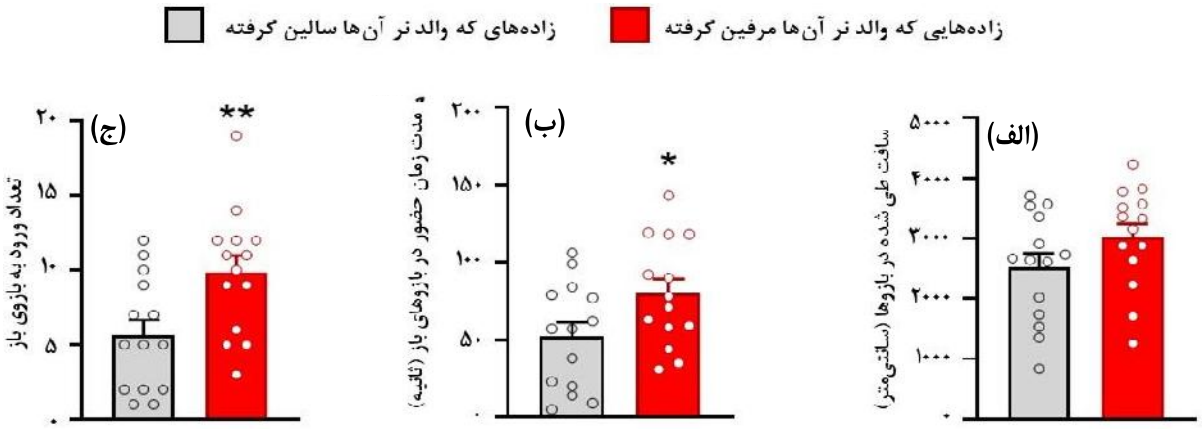
[ Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12 ]




**شکل ۱-** مسیر زمانی مطالعه.

نتایج ما نشان داد که در معرض مرفین بودن والد نر در دوره نوجوانی سبب افزایش معنادار تعداد ورودها به بازوهای باز و زمان سپری شده در قسمت باز در زاده‌های نر نسبت به گروه کنترل گردید. این کمیت‌ها نشان‌دهنده این است که رفتار شبه‌اضطرابی در زاده‌های نری که والد نر آن‌ها در نوجوانی در معرض مرفین بودند نسبت به زاده‌های نری که والد نر آن‌ها در نوجوانی سالین دریافت کرده بودند، کمتر بود. این نتیجه در راستای مطالعه ای دیگر است که اثرات بین نسلی رفتار شبه‌اضطرابی را در والد ماده نشان داده است [۱۸]. مسافت طی شده در بازوها در زاده‌های نر در دو گروه اختلاف معنادار نشان ندادند.

تحقیقات گذشته نشان داد که استفاده از مرفین در والدین در نوجوانی سبب رفتارهای شبه‌اضطرابی در زاده‌های آن‌ها می‌شود. در یک مطالعه، والد ماده در انتهای نوجوانی، مرفین را دریافت کرد. زاده‌ها، رفتارهای شبه‌اضطرابی نشان دادند و در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ، کاهش تراکم دندریتی همزمان با کاهش سیگنالینگ فاکتور رشد شبه انسولین (IGF2) مشاهده شد. قرار دادن فرزندان در محیط‌های غنی‌شده سبب می‌شود که رفتارهای مضطرب‌گونه و انشعابات دندریت‌ها شبیه گروه کنترل شود [۱۹]. ستفاده از مرفین در والد ماده در نوجوانی سبب افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی در فرزندان ماده آن‌ها می‌گردد. در یک تحقیق، این افزایش تنها




**نمودار ۱-** اثرات در معرض مرفین بودن والد نر در دوره نوجوانی بر رفتار شبه‌اضطرابی زاده‌های نر بزرگسال در آزمون ماز صفر مرتفع. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۱۴ سر می‌باشد. الف: مسافت طی شده در بازوها، ب: زمان سپری شده در ناحیه باز، ج: تعداد ورود به بازوی باز. *: $p < ۰/۰۵$ و **: $p < ۰/۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل خود.



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

در دوره استروس فرزندان ماده مشاهده شد [۲۰]. موش‌های صحرایی ماده در نوجوانی، مرفین را دریافت کردند و سپس رفتارهای شبه‌اضطرابی ارزیابی شد. زاده‌های ماده نسل اول و دوم، کاهش رفتارهای شبه‌اضطرابی نشان دادند که این اثر وابسته به سیکل استروس بود [۱۸]. در مطالعه ای دیگر، اثر دریافت ماده مخدر کانابینویید بر موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که زاده‌های نر به‌علت افزایش معنادار در متیلاسیون دی‌ان‌ای DNA، رونویسی بیشتر DNMT1[4] و DNMT3A[5] در قشر پیشانی و رفتارهای ضداضطرابی بالاتری داشتند [۲۱]. در مطالعه‌ای دیگر، اثر دریافت اتانول در موش‌های نر نوجوان، مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که زاده‌های نسل اول پدرانی که بالاترین دوز اتانول را دریافت کرده بودند؛ وقفه‌های شناختی، افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی و افسردگی نشان دادند. رویارویی با الکل می‌تواند از طریق متیلاسیون ژن‌های اسپرم پدر سبب نقص‌های رفتاری در زاده‌ها گردد. همچنین افزایش رفتارهای شبه اضطرابی در زاده‌های ماده نیز دیده شد [۲۲]. دلیل اختلاف در میزان اضطراب در پژوهش‌های مختلف می‌تواند وابسته به نوع آزمون (میدان باز یا ماز مرتفع) باشد. دلیل دیگر این اختلاف این است که والد ماده در پژوهش‌های مختلف در سیکل‌های متفاوت جنسی بوده که بر روند آزمایش اثر می‌گذارد [۲۳]. احتمالا دلیل نتایج ما به این صورت می‌باشد که اضطراب طبیعی که فرد را از خطر دور می‌کند، نتیجه عملکرد صحیح هیپوکمپ شکمی است [۲۴] و وقتی والد نر در دوره نوجوانی در معرض مرفین بوده است، مرفین از طریق اسپرم به واسطه تغییرات اپی‌ژنتیک بر بیان ژن در زاده نر اثر گذاشته و سبب اختلال در عملکرد هیپوکمپ شکمی می‌گردد [۲۵].

## نتیجه‌گیری

نوجوانی دوره تکاملی مهمی است. نوجوان می‌تواند تحت‌تأثیر عوامل محیطی از جمله سوءمصرف مواد قرار گیرد و از طریق سلول‌های جنسی با مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک سبب تغییراتی در عملکرد مغز در نسل بعد شود[۲۵]. در این پژوهش، نتایج آزمون رفتاری نشان داد که در معرض مرفین بودن والد نر در دوره نوجوانی سبب کاهش رفتار شبه‌اضطرابی زاده‌های نر در دوره بزرگسالی می‌گردد. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که مصرف مواد در نوجوانی ممکن است اثرات بین‌نسلی پیچیده‌ای داشته باشد و اهمیت درک پیامدهای بلندمدت مصرف مواد مخدر در دوران نوجوانی را برجسته می‌سازد. تحقیقات بیشتر باید به بررسی مکانیزم‌هایی که تغییرات رفتاری را ایجاد می‌کنند و تأثیرات احتمالی آن‌ها بر نسل‌های مختلف بپردازند.

## سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی بنیاد ملی علم ایران (شماره طرح ۴۰۱۴۴۰۱)، ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی و دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس (با کد اخلاق IR.MODARES.REC.1400.227) صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان از حمایت این مراکز کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

و.ع.: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ ا.ش.، ج.م. و ح.ع.: طراحی، نظارت و ویرایش مقاله.

[4] DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1

[5] DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A



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

# فهرست منابع


[1] Hudgins JD, Porter JJ, Monuteaux MC, Bourgeois FT, Prescription opioid use and misuse among adolescents and young adults in the United States: A national survey study. ***PLoS Med*** 16 (2019) e1002922.

[2] Vijayakumar N, Allen NB, Youssef G, Dennison M, Yücel M, Simmons JG, Whittle S, Brain development during adolescence: A mixed-longitudinal investigation of cortical thickness, surface area, and volume. ***Hum Brain Mapp*** 37 (2016) 2027–2038.

[3] Spear LP, Consequences of adolescent use of alcohol and other drugs: Studies using rodent models. ***Neurosci Biobehav Rev*** 70 (2016) 228–243.

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

[5] Salmanzadeh H, Azizi H, Ahmadi Soleimani SM, Pachenari N, Semnanian S, Chronic adolescent morphine exposure alters the responses of lateral paragigantocellular neurons to acute morphine administration in adulthood. ***Brain Res Bull*** 137 (2018) 178–186.

[6] Hwang J, Kim JE, Kaufman MJ, Renshaw PF, Yoon S, Yurgelun-Todd DA, Choi Y, Jun C, Lyoo IK, Enlarged cavum septum pellucidum as a neurodevelopmental marker in adolescent-onset opiate dependence. ***PLoS One*** 8 (2013) e78590.

[7] White DA, Michaels CC, Holtzman SG, Periadolescent male but not female rats have higher motor activity in response to morphine than do adult rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 89 (2008) 188–199.

[8] Bohacek J, Gapp K, Saab BJ, Mansuy IM, Transgenerational epigenetic effects on brain functions. ***Biol Psychiatry*** 73 (2013) 313–320.

[9] Luo S, Valencia CA, Zhang J, Lee NC, Slone J, Gui B, Wang X, Li Z, Dell S, Brown J, Chen SM, Chien YH, Hwu WL, Fan PC, Wong LJ, Atwal PS, Huang T, Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 115 (2018) 13039–13044.

[10] Sen P, Shah PP, Nativio R, Berger SL, Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging. ***Cell*** 166 (2016) 822–839.

[11] 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.

[12] Larson RW, Richards MH, Perry-Jenkins M, Divergent worlds: the daily emotional experience of mothers and fathers in the domestic and public spheres. ***J Pers Soc Psychol*** 67 (1994) 1034–1046.

[13] Allen MT, Matthews KA, Hemodynamic responses to laboratory stressors in children and adolescents: the influences of age, race, and gender. ***Psychophysiology*** 34 (1997) 329–339.

[14] Vassoler FM, Byrnes EM, Pierce RC, The impact of exposure to addictive drugs on future generations: Physiological and behavioral effects. ***Neuropharmacology*** 76 (2014) 269–275.

[15] Yohn NL, Bartolomei MS, Blendy JA, Multigenerational and transgenerational inheritance of drug exposure: The effects of alcohol, opiates, cocaine, marijuana, and nicotine. ***Prog Biophys Mol Biol*** 118 (2015) 21–33.

[16] Azadi M, Moazen P, Wiskerke J, Semnanian S, Azizi H, Preconception paternal morphine exposure leads to an impulsive phenotype in male rat progeny. ***Psychopharmacology (Berl)*** 238 (2021) 3435–3446.

[17] Azadi M, Azizi H, Haghparast A, Paternal exposure to morphine during adolescence induces reward-resistant phenotype to morphine in male offspring. ***Brain Res Bull*** 147 (2019) 124–132.

[18] Li CQ, Luo YW, Bi FF, Cui TT, Song L, Cao WY Zhang JY, Li F, Xu JM, Hao W, Xing XW, Zhou FH, Zhou XF, Dai RP, Development of anxiety-like behavior via hippocampal IGF-2 signaling in the offspring of parental morphine exposure: effect of enriched environment. ***Neuropsycho-pharmacology*** 39 (2014) 2777–2787.

[19] Byrnes EM, Transgenerational consequences of adolescent morphine exposure in female rats: effects on anxiety-like behaviors and morphine sensitization in adult offspring. ***Psychopharmacology (Berl)*** 182 (2005) 537–544.

[20] Vassoler FM, Byrnes EM, Transgenerational effects on anxiety-like behavior following adolescent morphine exposure in female rats. ***Behav Brain Res*** 406 (2021) 113239.

[21] Ibn Lahmar Andaloussi Z, Taghzouti K, Abboussi O, Behavioural and epigenetic effects of paternal exposure to cannabinoids during adolescence on offspring vulnerability to stress. ***Int J Dev Neurosci*** 72 (2019) 48–54.

[22] Liang F, Diao L, Liu J, Jiang N, Zhang J, Wang H, Zhou W, Huang G, Ma D, Paternal ethanol exposure and behavioral abnormities in offspring: associated alterations in imprinted gene methylation. ***Neuropharmacology*** 81 (2014) 126–133.

[23] Vassoler FM, Byrnes EM, Transgenerational effects on anxiety-like behavior following adolescent morphine exposure in female rats. ***Behav Brain Res*** 406 (2021) 113239.

[24] Forro T, Volitaki E, Malagon-Vina H, Klausberger T, Nevian T, Ciocchi S, Anxiety-related activity of ventral hippocampal interneurons. ***Prog Neurobiol*** 219 (2022) 102368.

[25] Hur SSJ, Cropley JE, Suter CM, Paternal epigenetic programming: evolving metabolic disease risk. ***J Mol Endocrinol*** 58 (2017) R159-R168.


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

**Research paper**

# Intergenerational effects of adolescent morphine exposure on anxiety-like behavior evaluated by elevated zero maze in male rats

Vida Alipour, Amir Shojaei, Javad Mirnajafi-Zadeh, Hossein Azizi*

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

Received: 3 August 2024 Accepted: 22 August 2024

## Abstract

**Background and Aim:** More than fifty percent of drug abusers start their substance abuse in adolescence. Chronic exposure to morphine, particularly during this developmental stage, may lead to long-lasting effects that can be transmitted to subsequent generation. The present study investigated the impact of paternal morphine exposure during adolescence on anxiety-like behavior in their male offspring during adulthood.

**Methods:** Male Wistar rats were exposed to increasing doses of morphine (5–25 mg/kg, s.c.) or saline for 10 days at postnatal days (PND) 30–39 during adolescence. Following a 20-day drug-free period, the treated male rats were mated with naïve females. Adult male offspring (PND 60–70) were assessed for anxiety-like behavior using the elevated zero maze test. The experiments were conducted on two groups of offspring. One group had a male parent that received saline, while the other group had a male parent that received morphine. The number of rats in each group was 14.

**Results:** Offspring whose male parent was exposed to morphine exhibited reduced anxiety-like behavior compared to the control group. The findings of this study suggest that paternal exposure to morphine during adolescence may influence anxiety-like behaviors in male offspring and lead to reduced levels of anxiety in adulthood.

**Conclusion:** These results indicate that early substance use may have complex intergenerational effects and underscore the importance of understanding the long-term consequences of drug exposure during adolescence. Further research should focus on investigating the underlying mechanisms that induce behavioral changes and their potential impacts on mental health across different generations.

**Keywords:** Anxiety-like behavior, Opioid, Elevated zero maze, Adolescence

Please cite this article as follows Please cite this article as follows:

Alipour, V, Shojaei A, Mirnajafi-Zadeh J, Azizi H, Intergenerational effects of adolescent morphine exposure on anxiety-like behavior evaluated by elevated zero maze in male rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2024) 66-72.

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



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