

مقاله مروری

اثرات بین‌نسلی مواجهه با داروهای مورد سوء مصرف در نوجوانی بر رفتار

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

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

پذیرش: ۲۸ خرداد ۱۴۰۱

دریافت: ۱۱ اردیبهشت ۱۴۰۱

چکیده

اعتیاد به مواد مخدر یکی از مشکلات اجتماعی و پزشکی در سراسر جهان است. بیش از ۵۰٪ معتادان، استفاده از مواد را در دوره نوجوانی بین سنین ۱۵ تا ۱۹ سالگی آغاز می‌کنند. نوجوانی مرحله‌ای از زندگی بین کودکی و بزرگسالی است. در موش‌های صحرایی، روزهای ۲۸-۴۲ بعد از تولد به‌عنوان فاز ابتدایی و میانی نوجوانی (معادل ۱۷-۱۲ سالگی در انسان‌ها) و روزهای ۴۳-۵۵ بعد از تولد، فاز انتهایی نوجوانی یا ابتدای بزرگسالی (معادل ۲۵-۱۸ سالگی در انسان‌ها) در نظر گرفته می‌شود. نوجوانی یک دوره حساس و حیاتی برای تکامل و بلوغ مغز است. بسیاری از محققین نشان داده‌اند که تغییرات اپی‌ژنتیکی ویژه‌ای از طریق متیلاسیون DNA، استیلایسون هیستون و انواع RNAهای غیرکدکننده می‌توانند از طریق والدین به فرزندان انتقال یابند. شواهد قانع‌کننده‌ای در زمینه اثر سوء مصرف داروهای اوبیوئیدی، کوکائین، نیکوتین، کانابینوئید و الکل والدین بر زاده‌ها وجود دارد. در این مقاله، اثرات سوء مصرف داروها در دوره نوجوانی والدین را بر رفتار و جنبه‌های شناختی زاده‌ها بررسی می‌کنیم.

واژه‌های کلیدی: اثرات بین‌نسلی، اعتیاد، جنبه‌های شناختی، نوجوانی

مقدمه

استفاده از داروهای اعتیادآور در نوجوانان یک نگرانی فزاینده است [۱]. نوجوانی مرحله‌ای از زندگی بین کودکی و بزرگسالی است [۲]. نوجوانی از نظر تکاملی به دوره‌های مختلفی تقسیم می‌شود. در انسان، نوجوانی به سه دوره اولیه (حدود ۱۰ تا ۱۴ سالگی)، دوره میانی (۱۵ تا ۱۷ سالگی) و دوره انتهایی یا شروع بزرگسالی (۱۸ تا ۲۵ سالگی) تقسیم می‌گردد. تغییرات فیزیکی، رفتاری و هورمونی مشخصی در هر دوره رخ می‌دهد [۳]. در جوندگان، روزهای ۲۸ تا ۴۲ بعد از تولد به عنوان دوره اولیه و میانی نوجوانی و روزهای ۴۳ تا ۵۵ بعد از تولد به عنوان دوره انتهایی آن یا شروع بزرگسالی در نظر گرفته می‌شود [۴].

مدل‌های نورویولوژیکی تکامل مغز در طول نوجوانی، عدم

در طول دهه گذشته، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که نوجوانی یک مرحله حساس و حیاتی برای تکامل و بلوغ مغز است. به دلیل عدم بلوغ کافی سیستم عصبی مرکزی در این دوره، مغز نوجوان به میزان زیادی به مصرف حاد و مزمن داروها از جمله، اوبیوئید، کوکائین، نیکوتین، کانابینوئید و الکل

در طول دهه گذشته، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که نوجوانی یک مرحله حساس و حیاتی برای تکامل و بلوغ مغز است. به دلیل عدم بلوغ کافی سیستم عصبی مرکزی در این دوره، مغز نوجوان به میزان زیادی به مصرف حاد و مزمن داروها از جمله، اوبیوئید، کوکائین، نیکوتین، کانابینوئید و الکل

¹ Pruning

مهمی در این فرآیند ایفا می‌کنند، نوجوان به میزان زیادی نسبت به مواجهه با اوبیوئیدها آسیب‌پذیر است [۲۲]. سوء‌مصرف اوبیوئیدها در نوجوانان و بزرگسالان جوان شایع است [۲۳]. نوجوانان به دلایل مختلف، شامل کار دندانپزشکی، جراحی‌های کوچک، سرماخوردگی و مصرف تفریحی در معرض داروهای اوبیوئیدی قانونی مثل هیدروکدون، اکسی‌کدون و فنتانیل می‌باشند [۲۴].

دریافت مورفین در موش‌های نوجوان بعد از یک دوره طولانی پرهیز از دارو، سبب رفتار ناامیدی می‌گردد که نشان‌دهنده ارتباط بین افسردگی و اعتیاد به مورفین است. همچنین افزایش اجتماعی شدن در موش‌های بالغ هم دیده شد [۲۵]. مصرف اوبیوئید در طی این دوران بحرانی می‌تواند روی نسل بعد اثر بگذارد [۲۶، ۲۷]. استفاده از مورفین در والدین در نوجوانی بر جنبه‌های شناختی زاده‌ها اثر می‌گذارد. در یک مطالعه، والدین نوجوان، مورفین را دریافت کردند و میزان $TNF-\alpha$ در ناحیه هیپوکمپ فرزندان افزایش یافت، درحالی‌که میزان $S100B$ هیپوکمپ در فرزندان این والدین کاهش یافت [۲۸]. $TNF-\alpha$ ، یک سیتوکاین پیش‌انتهایی است که گیرنده‌هایش در سیستم عصبی مرکزی در نورون‌ها و سلول‌های گلیا بیان می‌شود. $TNF-\alpha$ در سمیت نورونی، انتقال سیناپسی و شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارد [۲۹] و یکی از فاکتورهای تنظیمی تکامل هیپوکمپ می‌باشد. موش‌هایی که فاقد گیرنده‌های $TNF-\alpha$ هستند، کاهش تراکم دندریت‌های رأسی در نواحی CA1 و CA3 را نشان می‌دهند. این حیوانات، نقص‌های حافظه و یادگیری دارند [۳۰]. $TNF-\alpha$ سبب مهار تقویت طولانی‌مدت در نواحی CA1 و شکنج دندان‌های هیپوکمپ موش صحرایی می‌شود [۳۱-۳۳]. $S100B$ ، پروتئین متصل به کلسیم است که عمدتاً از آستروسیت‌ها ترشح می‌شود و بر شکل‌پذیری سیناپسی و حافظه اثر دارد [۳۴]. غلظت‌های بالای $S100B$ ، حافظه بلندمدت را در یادگیری احترازی غیرفعال تسهیل می‌کند [۳۵]. آنتی‌بادی ضد پروتئین $S100B$ سبب جلوگیری از القای تقویت طولانی‌مدت^۴ در برش‌های هیپوکمپ موش صحرایی می‌شود [۳۶]. در مطالعه‌ای دیگر، تزریق مورفین به والدین در زمان نوجوانی، سبب اختلال در

تعادل بین فرآیندهای کنترل‌کننده بالا-پایین^۲ و مکانیسم‌های انگیزشی پایین-بالا^۳ در سیستم عصبی را نشان می‌دهند [۱۶، ۱۵]. بلوغ نواحی زیر قشری در اوایل نوجوانی اتفاق می‌افتد، در حالی‌که ساختارهای قشری مغز در طول نوجوانی بالغ می‌شوند. به‌علاوه، این فرآیند در اوایل بزرگسالی ادامه می‌یابد [۸]. به دلیل عدم بلوغ کافی سیستم عصبی مرکزی در این مرحله، مغز نوجوان به میزان زیادی به داروها آسیب‌پذیر است. در فعالیت‌های یکسان، نوجوانان کمتر از بزرگسالان احساس لذت و خوشحالی می‌کنند [۱۷]. مطالعات بر روی نوجوانان نیز این امر را تصدیق می‌کند. نوجوانان به محرک‌های استرس‌زا پاسخ قوی‌تری می‌دهند [۱۸]. کاهش احساس شادی و افزایش پاسخ‌های استرسی در نوجوانان با گرایش آن‌ها به سمت مصرف مواد مخدر ارتباط دارد.

سوء‌مصرف داروهای مختلف توسط والدین در نوجوانی می‌تواند از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک بر حافظه، یادگیری و اضطراب‌زاده‌ها اثر بگذارد. اپی‌ژنتیک به تنظیم طولانی‌مدت بیان و عملکرد ژن گفته می‌شود که توسط فاکتورهای محیطی القا شده باشد، بدون اینکه توالی DNA تغییر کند. تغییرات اپی‌ژنتیک شامل متیلاسیون DNA، استیلاسیون پروتئین، داستیلاسیون هیستون و RNAهای غیرکدکننده کوچک تنظیمی است [۱۹]. وراثت حالت‌های اپی‌ژنتیک به موجود این امکان را می‌دهد که هرگونه اطلاعات مربوط به محیط اجداد خود از جمله مصرف مواد مخدر را به فرزندان منتقل کند. در این مقاله، اثرات سوء‌مصرف داروها در دوره نوجوانی والدین را بر رفتار و جنبه‌های شناختی زاده‌ها بررسی می‌کنیم.

اوبیوئیدها

اوپیوم شامل مورفین، کدئین، و آلکالوئیدهای متعدد دیگر است. مورفین یک اوبیوئید ضد درد قوی است که محلول در آب می‌باشد [۲۰]. ماهیت پاداش‌دهنده اوبیوئیدها سبب افزایش اعتیاد به آن‌ها می‌گردد. استفاده فراوان از اوبیوئیدها در نوجوانان، راه را برای سوء‌مصرف آن‌ها هموار می‌کند [۲۱]. سوء‌مصرف اوبیوئیدها از نوجوانی تا سالخوردگی مشاهده می‌شود؛ اما از آن جایی که نوجوانی مرحله‌ای است که در آن تکامل سیستم عصبی ادامه پیدا می‌کند و اوبیوئیدها نقش

⁴ Tumor necrosis factor alpha

⁵ Calcium-binding protein B

⁶ Long term potentiation (LTP)

² Top-down

³ Bottom-up

یافت [۲۲]. این بازی فیزیکی یک نوع بازی مورد علاقه پدر و پسر در جوامع غربی است که به ارزیابی شایستگی عاطفی-اجتماعی کودکان مرتبط است. بنابراین تعیین پیامدهای این بازی برای رشد کودک مهم می‌باشد [۴۵]. این بازی برای مطالعه شناخت اجتماعی، تنظیم عاطفی و ارزیابی سیستم‌های ارتباطی است [۴۶]. در موش‌های صحرایی، این رفتار شامل کاوش اجتماعی مثل بوکشیدن بدن هم‌نوع، خزیدن و کشتی با سایر موش‌های صحرایی می‌باشد [۲۲]. این تحقیقات نشان داد که در معرض مورفین بودن والدین در نوجوانی سبب اختلال در حافظه و اضطراب زاده‌ها می‌گردد.

کوکابین

تعداد سالانه مصرف‌کنندگان کوکابین در سال ۲۰۱۳ حدود ۱۷ میلیون نفر در سراسر جهان تخمین زده شد [۴۷]. نوجوانان نسبت به بزرگسالان، حساسیت بیشتری به دوزهای کمتر کوکابین نشان می‌دهند. نوجوانان همچنین افزایش فعالیت در نورون‌های دوپامینی ناحیه تگمنتوم شکمی داشتند [۴۸]. تحقیقات کمی اثرات بین‌نسلی کوکابین بر حافظه و توجه را نشان می‌دهند. موش‌های نر نوجوان چندین جلسه استنشاق روزانه کوکابین داشتند. کاهش قطر سر در دو طرف ناحیه آهیانه زاده‌ها مشاهده گردید که نشان‌دهنده کاهش حجم مغز است. وقتی زاده‌ها بزرگسال شدند، توجه بینایی-فضایی و حافظه کاری فضایی آن‌ها ارزیابی شد. در طول آزمون‌های توجه، درصد پاسخ‌های درست در زاده‌های نر پدرانی که مواجهه با کوکابین داشتند، در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود. زاده‌های نر و ماده، اختلالات حافظه کاری فضایی نشان دادند [۴۹]. موش‌های ماده نوجوان، کوکابین را طی چندین جلسه، استنشاق کردند. زاده‌ها، اختلالات معنادار در توجه پایدار و حافظه کاری فضایی داشتند [۵۰]. همان طور که این تحقیقات نشان داد، مصرف کوکابین در والدین در نوجوانی سبب اختلال توجه و حافظه کاری فضایی زاده‌ها می‌گردد.

نیکوتین

طبق گزارش مراکز کنترل و پیشگیری بیماری در سال ۲۰۲۰، حدود ۴۰ میلیون بزرگسال و ۴/۷ میلیون جوان در ایالات متحده، دخانیات استعمال می‌کنند. این تعداد با رواج سیگارهای الکترونیکی، رو به افزایش است [۵۱]. چندین

حافظه فضایی زاده‌های نر این حیوانات گردید. همچنین نشان داده شد که میزان بیان ژن HDAC2^۷ و MECP2^۸ در هیپوکمپ فرزندان نر افزایش می‌یابد. فاکتور سرکوبگر رونویسی MECP2 و آنزیم HDAC2 در عملکردهای مغزی مخصوصاً تشکیل و تثبیت حافظه نقش دارند [۳۷]. بیان بیش از حد HDAC2، سبب کاهش تراکم خارهای دندردی، تعداد سیناپس‌ها، شکل‌پذیری سیناپسی و تشکیل حافظه می‌شود. برای نمونه، نشان داده شده است که بیان بیش از حد HDAC2 سبب نقص حافظه فضایی می‌گردد [۳۸]. در مطالعه‌ای دیگر، موش‌های صحرایی نر، مورفین را دریافت کردند و به دنبال آن زاده‌های ماده، نقص‌های حافظه بازشناسی اشیاء جدید را نشان دادند [۳۹].

استفاده از مورفین در والدین در نوجوانی سبب رفتارهای شبه‌اضطرابی در زاده‌های آن‌ها می‌شود. والدین در انتهای نوجوانی، مورفین را دریافت کردند. زاده‌ها، رفتارهای شبه‌اضطرابی نشان دادند و در ناحیه شکنج دندان‌های هیپوکمپ، کاهش تراکم دندردی همزمان با کاهش سیگنالینگ فاکتور رشد شبه انسولین در ناحیه دانه‌دار شکنج دندان‌های مشاهده شد. قرار دادن فرزندان در محیط‌های غنی شده سبب می‌شود که رفتارهای مضطرب‌گونه و انشعابات دندردی‌ها شبیه گروه کنترل شود [۴۰]. استفاده از مورفین در والد ماده در نوجوانی سبب افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی در فرزندان ماده آن‌ها می‌گردد. در یک تحقیق، این افزایش تنها در دوره استروس فرزندان ماده مشاهده شد [۴۱]. موش‌های صحرایی ماده در نوجوانی، مورفین را دریافت کردند و سپس رفتارهای شبه‌اضطرابی ارزیابی شد. زاده‌های ماده نسل اول و دوم، رفتارهای شبه‌اضطرابی نشان دادند که این اثر وابسته به سیکل استروس بود [۴۲]. مصرف مورفین در دوره نوجوانی در موش‌های صحرایی نر باعث اختلال در حافظه کوتاه مدت زاده‌ها می‌شود [۴۳]. اثرات پاداشی مورفین زاده‌های نر موش‌های صحرایی نری که در نوجوانی در معرض مورفین بودند، تغییر یافت. بخشی از این اثر ممکن است به دلیل کاهش در فعال شدن فازیک نورون‌های دوپامینی در ناحیه تگمنتوم شکمی باشد [۴۴]. والد‌های ماده در اوایل نوجوانی، مورفین را دریافت کردند. بازی rough and tumble در زاده‌های نر این مادران کاهش

⁷ Methyl-CpG-binding protein 2

⁸ Histone deacetylase 2

مطالعات کمی نشان داده‌اند که مواجهه با کانابینوئید در نوجوانی بر جنبه‌های شناختی زاده‌ها در نسل بعد اثر می‌گذارد. موش‌های صحرایی نر در نوجوانی، کانابینوئید را دریافت کردند. زاده‌های نر، اثرات شبه‌اضطرابی معنادار نشان دادند. افزایش معنادار در متیلاسیون DNA، رونویسی DNMT1¹¹ و DNMT3A¹² در قشر پیشانی مشاهده شد [۶۰]. در مطالعه‌ای دیگر موش‌های صحرایی نر و ماده در نوجوانی، کانابیس در محلول اتانول را دریافت کردند. کاهش mRNA، پروتئین گیرنده NMDA¹³ در استریاتوم پستی زاده‌ها مشاهده گردید. کاهش تضعیف سیناپسی طولانی‌مدت¹⁴ در برش‌های به دست آمده از استریاتوم پستی زاده‌ها دیده شد. استریاتوم، ناحیه دخیل در رفتارهای اجباری و حساسیت به پاداش می‌باشد [۶۱]. موش‌های صحرایی ماده در نوجوانی، کانابینوئید را دریافت کردند. زاده‌ها در بزرگسالی برای ارزیابی حساسیت رفتاری، به مدت ۵ روز در معرض مورفین قرار گرفتند و بعد از ۵ روز که در معرض دارویی نبودند، تک دوز چالشی مورفین را دریافت کردند. نتایج نشان داد که زاده‌های ماده والد‌های ماده‌ای که در نوجوانی، کانابینوئید را دریافت کرده بودند، افزایش پاسخ به مورفین معنادار نسبت به زاده‌های گروه کنترل نشان می‌دهند. همچنین به دنبال چالش مورفین، گیرنده‌های اوبیوئیدی مو بیشتری در ناحیه هسته اکومینس که از نواحی مهم در پاداش و حافظه می‌باشد، مشاهده می‌گردد [۶۲]. می‌توان نتیجه گرفت که دریافت کانابینوئید در والدین نوجوان سبب تغییر حساسیت به پاداش در زاده‌ها می‌گردد.

الکل

مصرف الکل، یک مشکل عمده سلامتی در سرتاسر دنیاست [۶۳]. مطابق با گزارش‌های مرکز کنترل بیماری‌ها، بیش از ۶۰ درصد مردان و ۴۴ درصد زنان در ایالات متحده، به طور منظم الکل مصرف می‌کنند [۶۴]. نوشیدن الکل در نوجوانان در ایالات متحده رو به افزایش است و به عنوان نگرانی جدی برای سلامتی در نظر گرفته می‌شود. نظرسنجی‌ها نشان داده است که ۶-۵ درصد نوجوانان (سنین ۱۷-۱۲)، الکل می‌نوشند. اثرات بین‌نسلی مصرف الکل در نوجوانان، کمتر

مطالعه نشان داده است که استفاده از نیکوتین در طی نوجوانی، سبب نقص‌های شناختی و رفتاری و وابستگی شدیدتر در سال‌های بعدی زندگی می‌گردد [۵۳، ۵۲]. اما مطالعات کمی اثرات بین‌نسلی مواجهه با نیکوتین در نوجوانی را بررسی کرده‌اند [۲۳]. در یک مطالعه موش‌های صحرایی در نوجوانی، نیکوتین را دریافت کردند. محققین برای ارزیابی توانایی‌های یادگیری شناختی پیچیده زاده‌های ماده، از مهارت چند گزینه‌ای پیاپی^۹ بهره بردند. نتایج نشان داد که زاده‌های ماده، یادگیری ضعیف‌تری نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهند [۵۴]. موش‌های نر در معرض نیکوتین قرار گرفتند و با آزمون‌های رفتاری مشخص گردید که زاده‌های نر آن‌ها در بزرگسالی، بیش‌فعال هستند [۵۵]. در یک تحقیق انسانی، ۱۰۹ مادر، پدر و کودکان آن‌ها در مطالعه شرکت کردند. سن فرزندان بین ۶ تا ۲۲ ماه بود. شرایط اجتماعی و پزشکی با پرسشنامه‌ها ارزیابی شد. مصرف دخانیات با آزمون فاگرتروم برای بررسی وابستگی به نیکوتین (FTND)^{۱۰} مورد مطالعه قرار گرفت. رابطه منفی معنادار بین استعمال سیگار پدران در صبح و ضریب تکامل زبانی فرزندان وجود داشت. کودکان مادرانی که به نیکوتین وابسته نبودند، دارای تکامل زبانی بالاتر نسبت به فرزندان مادران وابسته به نیکوتین بودند [۵۶]. در مطالعه انسانی دیگر، نوجوانانی که والدین وابسته به نیکوتین داشتند، حساسیت بیشتری برای استعمال سیگار و با شدت بیشتر داشتند و هر چه قدر مدت زمان در معرض نیکوتین بودن والدین بیشتر باشد (یعنی مثلاً والدین، مصرف نیکوتین را از سن کمتر آغاز کرده باشند)، این خطر افزایش می‌یابد [۵۷]. مطابق این تحقیقات، زاده‌های والدینی که در نوجوانی نیکوتین استفاده کرده بودند، نقص‌های شناختی مثلاً اختلال در یادگیری داشتند.

کانابینوئید

کانابیس یکی از رایج‌ترین داروهای مورد سوءمصرف در دنیاست. این دارو بر شناخت، افزایش خطر اضطراب، افسردگی و سایکوز اثر می‌گذارد [۵۸]. تحقیقات نشان داده است که سوءمصرف کانابیس، به طور عمده در نوجوانی شروع می‌شود. این یک نگرانی پزشکی جدی در سال‌های اخیر است [۵۹].

¹¹ DNA methyltransferase 1

¹² DNA methyltransferase 3 alpha

¹³ N-methyl-D-aspartate receptor

¹⁴ Long term depression (LTD)

⁹ Serial multiple-choice task

¹⁰ Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

بحث و نتیجه‌گیری

نوجوانان کمتر از بزرگسالان احساس لذت و خوشحالی می‌کنند و به محرک‌های استرس‌زا پاسخ بیشتری می‌دهند و همین، سبب گرایش آن‌ها به سمت مواد مخدر می‌گردد. نوجوانی یک دوره حساس و حیاتی برای تکامل و بلوغ مغز است و به همین دلیل، مغز نوجوان به میزان زیادی به داروها (حاد و مزمن) آسیب‌پذیر است. با توجه به اینکه گیرنده‌های مواد مخدر در سلول‌های جنسی وجود دارند، این آسیب‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک به نسل بعد انتقال یابند. در این مقاله، تحقیقات مختلف بر روی حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌ها نشان داد که در معرض مواد مخدر بودن والدین در نوجوانی سبب اختلالات رفتاری و شناختی در زاده‌ها می‌شود (جدول ۱). همان‌طور که اشاره شد، با اینکه طیفی از مطالعات به اختلالات زاده‌های والدینی که در نوجوانی در معرض سوءمصرف مواد بودند اشاره دارد، هنوز تصویر کاملی وجود ندارد و نیاز به تحقیقات بیشتری برای درمان‌های پزشکی اختلالات در زاده‌ها می‌باشد. بهتر است در مطالعات آینده، مدل‌هایی با هدف بررسی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی در زاده‌ها طراحی شود. این مدل‌ها، برای یافتن درمان‌های جدید که به طور مستقیم و موثر، مغز زاده را هدف قرار می‌دهند، ضروری است و سبب جلوگیری یا معکوس کردن تغییرات طولانی‌مدت در عملکرد مغز آن‌ها می‌گردند.

سپاسگزاری

این مقاله با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس (با کد اخلاق IR.MODARES.REC.1400.227) صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان از حمایت این مرکز کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

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

بررسی شده است و به عنوان مثال در جوندگان می‌تواند سبب تغییر معنادار در بیان ژن‌های دخیل در نورون‌زایی و شکل‌پذیری سیناپسی در طی تکامل عصبی در زاده‌ها گردد [۶۵]. موش‌های صحرایی نر نوجوان الکل دریافت کردند. زاده‌های نر در بزرگسالی، اختلال حافظه فضایی نشان دادند [۶۶]. موش‌های نر نوجوان، اتانول را دریافت کردند و مطالعه رفتاری روی زاده‌ها انجام شد. 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. افزایش رفتارهای شبه اضطرابی در زاده‌های ماده دیده شد. در زاده‌های نر، اختلال در حافظه فضایی مشاهده گردید [۶۷]. در یک مطالعه انسانی، پدران مبتلا به الکلیسم با آزمایش‌های مختلف مثلاً به عنوان نمونه آزمایش الکل MAST^{۱۵} انتخاب شدند. ۱۶ مرد الکلیسم پیشرفته قبل از سن ۲۴ سالگی داشتند (گروهی که مواجهه زودتر با الکل داشتند)، در حالی‌که ۱۷ مرد الکلیسم پیشرفته بعد از سن ۲۵ سالگی داشتند (گروهی که مواجهه دیرتر با الکل داشتند). عملکرد شناختی و رفتاری پسران این پدران با اندازه‌گیری‌های روانشناختی ارزیابی شد (در سنین مدرسه پسران). پسرانی که پدرانشان مصرف الکل را از سنین کمتر آغاز کرده بودند، نسبت به زاده‌های پدران نرمال در آزمون‌های اندازه‌گیری توجه و هوش زبانی، ضعیف‌تر بودند و به طور معناداری از پسران پدرانی که الکل را از سن بالاتر شروع کردند، متفاوت بودند [۶۸]. در مطالعه انسانی دیگر، فرزندان نوجوان والدینی که در نوجوانی در معرض سوءمصرف دارو بودند، ارزیابی شدند. نتایج هموتیپیک و هتروتیپیک در فرزندان این پدران مشاهده گردید. در حالی‌که شواهد کمی وجود دارد که رفتار پدران در بزرگسالی اهمیت داشته باشد [۶۹]. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که مصرف الکل در والدین در نوجوانی سبب نقص حافظه فضایی و همچنین افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی و افسردگی زاده‌ها می‌گردد. همان‌طور که در تحقیقات انسانی دیده شد، اختلالات شناختی در زاده‌های والدینی که در نوجوانی الکل مصرف کرده بودند، نسبت به فرزندان والدینی که در بزرگسالی در معرض الکل بودند بیشتر می‌باشد.

¹⁵ Michigan Alcohol Screening Test

جدول ۱- اثرات بین‌نسلی مواجهه با داروهای مخدر بر رفتار

نوع دارو	گونه مورد آزمایش	جنس والد	جنس زاده	نسل مورد آزمایش	نوع آزمون	اثر	منبع
	موش صحرایی	نر و ماده	نر و ماده	۱	الایزا	افزایش TNF α کاهش S100B	[۲۸]
	موش صحرایی	ماده	نر و ماده	۱ و ۲	ماز آبی موریس آزمون PCR	اختلال حافظه فضایی در زاده‌های نر افزایش MECP2 افزایش HDAC2	[۳۷]
	موش صحرایی	نر	ماده	۱	تشخیص شی جدید	نقص حافظه بازشناسی اشیا جدید	[۳۹]
	موش صحرایی	ماده	نر و ماده	۱	ماز بعلاوه مرتفع جعبه فعالیت وسترن بلات	رفتارهای شبه‌اضطرابی کاهش تراکم دندربیتی همزمان با کاهش سیگنالینگ فاکتور رشد شبه انسولین در ناحیه شکنج دندانهای هیپوکمپ	[۴۰]
اوپیوئید	موش صحرایی	ماده	ماده	۱	ماز بعلاوه مرتفع	افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی در دوره استروس	[۴۱]
	موش صحرایی	ماده	ماده	۱ و ۲	ماز بعلاوه مرتفع	افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی در دوره استروس	[۴۲]
	موش صحرایی	نر	نر و ماده	۱	آزمون ماز وای	اختلال در حافظه کوتاه مدت	[۴۳]
	موش صحرایی	نر	نر	۱	ترجیح مکانی شرطی شده	تغییر اثرات پاداشی مورفین به دلیل کاهش فعال شدن فازیک نورون‌های دوپامینی ناحیه تگمنتوم شکمی	[۴۴]
	موش صحرایی	ماده	نر	۱	بازی اجتماعی	کاهش بازی Rough and tumble	[۲۲]
کوکابین	موش آزمایشگاهی	نر	نر و ماده	۱	ماز ۵ بازویی	کاهش قطر سر که نشان‌دهنده کاهش حجم مغز است. کاهش توجه بینایی-فضایی در زاده‌های نر اختلال در حافظه کاری فضایی	[۴۹]
	موش آزمایشگاهی	ماده	نر و ماده	۱	ماز ۵ بازویی	اختلال در توجه پایدار اختلال در حافظه کاری فضایی	[۵۰]

جدول ۱- ادامه

منبع	اثر	نوع آزمون	نسل مورد آزمایش	جنس زاده	جنس والد	گونه مورد آزمایش	نوع دارو
[۵۴]	اختلال شناختی	انتخاب چندگزینهای پیاپی	۱	ماده	نر و ماده	موش صحرائی	
[۵۵]	افزایش دوپامین خارج سلولی و بیش‌فعالی	الایزا	۱	نر	نر	موش آزمایشگاه ی	نیکوتین
[۵۶]	کاهش تکامل زبانی	مقیاس‌های رشد روانی-حرکتی	۱	پسر و دختر	پدر و مادر	انسان	
[۵۷]	افزایش حساسیت و شدت استعمال سیگار	آزمون بازگشت استدلالی	۱	پسر و دختر	پدر و مادر	انسان	
[۶۰]	افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی	جعبه فعالیت	۱	نر	نر	موش صحرائی	
[۶۱]	کاهش گیرنده NMDA	PCR و سترن بلات	۱	نر و ماده	نر و ماده	موش صحرائی	کانابینوئید
[۶۲]	افزایش گیرنده‌های اوبیوئیدی مو در هسته اکومینس	PCR	۱	ماده	ماده	موش صحرائی	
[۶۶]	اختلال در حافظه فضایی	ماز بازویی شعاعی ماز تی	۱	نر	نر	موش صحرائی	
[۶۷]	افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی در ماده‌ها اختلال در حافظه فضایی در نرها	ماز بعلاده مرتفع ماز آبی موریس	۱	نر و ماده	نر	موش آزمایشگاه ی	الکل
[۶۸]	اختلال در توجه و هوش زبانی	آزمون زبانی آزمون استعداد	۱	پسر	پدر	انسان	

فهرست منابع

[1] Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Pachenari N, Azadi M, Halliwell RF, Rubino T et al. Adolescent

drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Res Bull* 156 (2020) 105–17.
[2] Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremaratne D, Patton GC, The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health* 2 (2018) 223–228.

- [3] Arnett JJ, Emerging adulthood: A theory of development from the late teens through the twenties. *Am Psychol* 55 (2000) 469–480.
- [4] Vetter-O'Hagen CS, Spear LP, Hormonal and physical markers of puberty and their relationship to adolescent-typical novelty-directed behavior. *Dev Psychobiol* 54 (2012) 523–535.
- [5] 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(6) (2016) 2027–2038.
- [6] Tamnes CK, Herting MM, Goddings A-L, Meuwese R, Blakemore S-J, Dahl RE, Güroğlu B, Raznahan A, Sowell ER, Crone EA, Mills KL, Development of the cerebral cortex across adolescence: A multisample study of inter-related longitudinal changes in cortical volume, surface area, and thickness. *J Neurosci* 37 (2017) 3402–3412.
- [7] Gogtay N, Thompson PM, Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn* 72 (2010) 6–15.
- [8] Giedd JN, Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 1021 (2004) 77–85.
- [9] Casey BJ, Jones RM, Hare TA, The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 1124 (2008) 111–126.
- [10] Mills KL, Goddings A-L, Herting MM, Meuwese R, Blakemore S-J, Crone EA, Dahl RE, Güroğlu B, Raznahan A, Sowell ER, Tamnes CK, Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage* 141 (2016) 273–281.
- [11] Muetzel RL, Collins PF, Mueller BA, Schissel AM, Lim KO, Luciana M, The development of corpus callosum microstructure and associations with bimanual task performance in healthy adolescents. *Neuroimage* 39 (2008) 1918–1925.
- [12] Liston C, Watts R, Tottenham N, Davidson MC, Niogi S, Ulug AM, Casey BJ, Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cereb Cortex* 16 (2006) 553–560.
- [13] Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T, Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci* 16 (2004) 1227–1233.
- [14] Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, Evans A, Rapoport J, Giedd J, Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 440 (2006) 676–679.
- [15] Ernst M, The triadic model perspective for the study of adolescent motivated behavior. *Brain Cogn* 89 (2014) 104–111.
- [16] Shulman EP, Smith AR, Silva K, Icenogle G, Duell N, Chein J, Steinberg L, The dual systems model: Review, reappraisal, and reaffirmation. *Dev Cogn Neurosci* 17 (2016) 103–117.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Sen P, Shah PP, Nativio R, Berger SL, Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell* 166 (2016) 822–839.
- [20] Christrup LL, Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 (1997) 116–122.
- [21] McCabe SE, West BT, Veliz P, McCabe VV, Stoddard SA, Boyd CJ. Trends in Medical and Nonmedical Use of Prescription Opioids Among US Adolescents: 1976–2015. *Pediatrics* 4 (2017) 139.
- [22] Johnson NL, Carini L, Schenk ME, Stewart M, Byrnes EM, Adolescent opiate exposure in the female rat induces subtle alterations in maternal care and transgenerational effects on play behavior. *Front Psychiatry* 2 (2011) 29.
- [23] Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Azadi M, Halliwell RF, Azizi H, Adolescent substance abuse, transgenerational consequences and epigenetics. *Curr Neuropharmacol* 19 (2021) 1560–1569.
- [24] 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.
- [25] Lutz PE, Reiss D, Ouagazzal AM, Kieffer BL, A history of chronic morphine exposure during adolescence increases despair-like behaviour and strain-dependently promotes sociability in abstinent adult mice. *Behav Brain Res* 243 (2013) 44–52.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Amri J, Sadegh M, Moulaei N, Palizvan MR, Transgenerational modification of hippocampus TNF- α and S100B levels in the offspring of rats chronically exposed to morphine during adolescence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 44 (2018) 95–102.
- [29] Pickering M, Cumiskey D, O'Connor JJ, Actions of TNF-alpha on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. *Exp Physiol* 90 (2005) 663–670.
- [30] Golan H, Levav T, Mendelsohn A, Huleihel M, Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function. *Cereb Cortex* 14 (2004) 97–105.
- [31] Tancredi V, D'Arcangelo G, Grassi F, Tarroni P, Palmieri G, Santoni A, Eusebi F, Tumor necrosis factor alters synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 146 (1992) 176–178.
- [32] Cunningham AJ, Murray CA, O'Neill L, Lynch MA, O'Connor JJ, Interleukin-1 β (IL-1 β) and tumour necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neurosci Lett* 203 (1996) 17–20.
- [33] Butler MP, O'Connor JJ, Moynagh PN, Dissection of tumor-necrosis factor-alpha inhibition of long-term potentiation (LTP) reveals a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism which maps to early-but not late-phase LTP. *Neuroscience* 124 (2004) 319–326.

- [34] Epstein OI, Pavlov IF, Shtark MB, Improvement of memory by means of ultra-low doses of antibodies to S-100B Antigen. *Evid Based Complement Alternat Med* 3 (2006) 541–545.
- [35] Mello e Souza T, Rohden A, Meinhardt M, Gonçalves C, Quillfeldt JA, S100B infusion into the rat hippocampus facilitates memory for the inhibitory avoidance task but not for the open-field habituation. *Physiol Behav* 71 (2000) 29–33.
- [36] Lewis D, Teyler TJ, Anti-S-100 Serum blocks long-term potentiation in the hippocampal slice. *Brain Res* 383 (1986) 159–164.
- [37] Moulaei N, Mondanizadeh M, Salmani ME, Palizvan MR, Khansarinejad B, Sadegh M, Transgenerational consequences of prepregnancy chronic morphine use on spatial learning and hippocampal Mecp2 and Hdac2 expression. *Neuroreport* 29 (2018) 739–744.
- [38] Guan J-S, Haggarty SJ, Giacometti E, Dannenberg J-H, Joseph N, Gao J, Nieland TJF, Zhou Y, Wang X, Mazitschek R, Bradner JE, DePinho RA, Jaenisch R, Tsai L, HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature* 459 (2009) 55–60.
- [39] Ellis AS, Toussaint AB, Knouse MC, Thomas AS, Bongiovanni AR, Mayberry HL, Bhakta S, Kyle Peer K, Bangasser DA, Wimmer ME, Paternal morphine self-administration produces object recognition memory deficits in female, but not male offspring. *Psychopharmacology (Berl)* 237 (2020) 1209–1221.
- [40] Li C-Q, Luo Y-W, Bi F-F, Cui T-T, Song L, Cao W-Y, Zhang J-Y, Li F, Xu J-M, Hao W, Xing X-W, Zhou FH, Zhou X-F, Dai R-P, Development of anxiety-like behavior via hippocampal IGF-2 signaling in the offspring of parental morphine exposure: effect of enriched environment. *Neuropsychopharmacology* 39 (2014) 2777–2787.
- [41] 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.
- [42] Vassoler FM, Byrnes EM, Transgenerational effects on anxiety-like behavior following adolescent morphine exposure in female rats. *Behav Brain Res* 406 (2021) 113239.
- [43] Azadi M, Zare M, Pachenari N, Shojaei A, Semnianian S, Azizi H, Sex-specific transgenerational effects of adolescent morphine exposure on short-term memory and anxiety behavior: Male lineage. *Neurosci Lett* 761 (2021) 136111.
- [44] 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.
- [45] Stgeorge J, Freeman E. Measurement of father-child rough-and-tumble play and its relations to child behavior. *Infant Ment Health J* 38 (2017) 709–725.
- [46] Palagi E, Burghardt GM, Smuts B, Cordoni G, Dall'Olio S, Fouts HN, Řeháková-Petrů M, Siviy SM, Pellis SM, Rough-and-tumble play as a window on animal communication. *Biol Rev Camb Philos Soc* 91 (2016) 311–327.
- [47] Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, Minder F, Baumgartner MR, Quednow BB, Cognitive impairment in cocaine users is drug-induced but partially reversible: evidence from a longitudinal study. *Neuropsychopharmacology* 39 (2014) 2200–2210.
- [48] Wong WC, Ford KA, Pagels NE, McCutcheon JE, Marinelli M, Adolescents are more vulnerable to cocaine addiction: behavioral and electrophysiological evidence. *J Neurosci* 33 (2013) 4913–4922.
- [49] He F, Lidow IA, Lidow MS, Consequences of paternal cocaine exposure in mice. *Neurotoxicol Teratol* 28 (2006) 198–209.
- [50] He F, Lidow IA, Lidow MS, Inhalational model of cocaine exposure in mice: neuroteratological effects. *Neurotoxicol Teratol* 28 (2006) 181–197.
- [51] Alexander JP, Williams P, Lee YO, Youth who use e-cigarettes regularly: A qualitative study of behavior, attitudes, and familial norms. *Prev Med Rep* 13 (2019) 93–97.
- [52] Fountain SB, Rowan JD, Kelley BM, Willey AR, Nolley EP, Adolescent exposure to nicotine impairs adult serial pattern learning in rats. *Exp Brain Res* 187 (2008) 651–656.
- [53] Pickens LRG, Rowan JD, Bevins RA, Fountain SB, Sex differences in adult cognitive deficits after adolescent nicotine exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 38 (2013) 72–78.
- [54] Renaud SM, Fountain SB, Transgenerational effects of adolescent nicotine exposure in rats: Evidence for cognitive deficits in adult female offspring. *Neurotoxicol Teratol* 56 (2016) 47–54.
- [55] Zhang M, Zhang D, Dai J, Cao Y, Xu W, He G, Wang Z, Wang L, Li R, Qiao Z, Paternal nicotine exposure induces hyperactivity in next-generation via down-regulating the expression of DAT. *Toxicology* 431 (2020) 152367.
- [56] Santos NF, Costa RA, Parental tobacco consumption and child development. *J Pediatr (Rio J)* 91(2015) 366–372.
- [57] Mays D, Gilman SE, Rende R, Luta G, Tercyak KP, Niaura RS, Parental smoking exposure and adolescent smoking trajectories. *Pediatrics* 133 (2014) 983–991.
- [58] Abush H, Ghose S, van Enkevort EA, Clementz BA, Pearlson GD, Sweeney JA, Keshavan MS, Tamminga CA, Ivleva EI, Associations between adolescent cannabis use and brain structure in psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 276 (2018) 53–64.
- [59] Meier MH, Schriber RA, Beardslee J, Hanson J, Pardini D, Associations between adolescent cannabis use frequency and adult brain structure: A prospective study of boys followed to adulthood. *Drug Alcohol Depend* 202 (2019) 191–199.
- [60] 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.
- [61] Szutorisz H, DiNieri JA, Sweet E, Egervari G, Michaelides M, Carter JM, Ren Y, Miller ML, Blitzer RD, Yasmin L Hurd YL, Parental THC exposure leads to compulsive heroin-seeking and altered striatal synaptic plasticity in the subsequent generation. *Neuropsychopharmacology* 39 (2014) 1315–1323.
- [62] Vassoler FM, Johnson NL, Byrnes EM. Female adolescent exposure to cannabinoids causes transgenerational effects on morphine sensitization in

- female offspring in the absence of in utero exposure. *J Psychopharmacol* 27 (2013) 1015–1022.
- [63] Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 392 (2018) 1015–1035.
- [64] Krieger H, Young CM, Anthenien AM, Neighbors C, The epidemiology of binge drinking among college-age individuals in the United States. *Alcohol Res* 39 (2018) 23–30.
- [65] Przybycien-Szymanska MM, Rao YS, Prins SA, Pak TR, Parental binge alcohol abuse alters F1 generation hypothalamic gene expression in the absence of direct fetal alcohol exposure. *PLoS One* 9 (2014) e89320.
- [66] Wozniak DF, Cicero TJ, Kettinger L, Meyer ER, Paternal alcohol consumption in the rat impairs spatial learning performance in male offspring. *Psychopharmacology (Berl)* 105 (1991) 289–302.
- [67] Liang F, Diao L, Liu J, Jiang N, Zhang J, Wang H, Zhou W, Huang G, Ma D, Paternal ethanol exposure and behavioral abnormalities in offspring: associated alterations in imprinted gene methylation. *Neuropharmacology* 81 (2014) 126–133.
- [68] Tarter RE, Jacob T, Bremer DL, Specific cognitive impairment in sons of early onset alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 13 (1989) 786–789.
- [69] Nadel EL, Thornberry TP, Intergenerational consequences of adolescent substance use: Patterns of homotypic and heterotypic continuity. *Psychol Addict Behav* 31 (2017) 200–211.

Review paper

Intergenerational effects of adolescent drug exposure on behavior

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

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

Received: 1 May 2022

Accepted: 18 June 2022

Abstract

Drug addiction is a serious medical and social problem around the world. More than 50 percent of substance use cases were initiated between the ages of 15-19. Adolescence is the period between childhood and adulthood. In rats, the period between postnatal days (PND) 28 and 42 is considered the early-mid adolescence (12–17 years in human), whereas the later interval (PND 43–55) may model the late adolescence/emerging adulthood period (18–25 years in humans). Adolescence is a critical time of brain development and maturation. Many researchers have shown that certain epigenetic changes can transfer from parents to offspring through DNA methylation, histone acetylation and different types of small noncoding regulatory RNAs. There is compelling evidence for the effect of parental drug abuse such as opioid, cocaine, nicotine, cannabinoid and alcohol on the offspring. In this report, we will study the effects of Adolescent drug abuse on behavior and cognitive aspects of offspring.

Keywords: Intergenerational effects, addiction, cognitive aspects, adolescence

Please cite this article as follows:

Alipour V, Mirnajafi-zadeh J, Shojaei A, Azizi H, Intergenerational effects of adolescent drug exposure on behavior. *Iran J Physiol Pharmacol* 6 (2022) 96-106.

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