اثر اعتیاد والدین به مورفین بر ایجاد و حفظ تقویت طولانی مدت در مسیر نفوذی به ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ درفرزندان موش صحرایی

علیرضا سرکاکی[1]، راحله عصایی[2]، فرشته معتمدی[3]، ناصر پژوهی[4]، محمد بدوی[1]

1- استادیار، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز، گروه فیزیولوژی

2- استادیار، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان، گروه فیزیولوژی

3-استاد، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه فیزیولوژی

4-مربی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان، گروه فیزیولوژی

یافته / دوره هشتم / شماره 4 / زمستان 85 / مسلسل 30

چکیده

دریافت مقاله: 85/4/20، ***پذیرش مقاله***: 85/8/23

Ø مقدمه: شواهد نشان می‌دهد که اعتیاد یکی از والدین به مورفین منجر به اختلال در فرآیند یادگیری و حافظه فرزندان می شود. از آنجایی که تقویت طولانی مدت (LTP) به عنوان یکی از مکانیسم های سلولی یادگیری و حافظه مطرح می باشد، در این مطالعه اثر اعتیاد والدین بر ایجاد و حفظ تقویت طولانی مدت مسیر نفوذی به ناحیه شکنج دندانه‌ای فرزندان موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

Ø مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی 40 سر موش صحرایی ماده و16 سر موش صحرایی نر با مصرف خوراکی مورفین با دوز 32 میلی گرم /کیلو گرم2 بار در روز به مدت 5 روز معتاد شدند و سپس حیوانات جهت انجام جفت گیری به صورتهای ماده معتاد و نر غیر معتاد = گروه تست 1، نر معتاد و ماده غیر معتاد = گروه تست 2 و نر و ماده معتاد = گروه تست 3، گروه شاهد 1 = ماده دریافت کننده دکستروز 5% و نر دست نخورده و گروه شاهد2 = نر دریافت کننده دکستروز 5% و ماده دست نخورده در کنار هم قرار داده شدند. پس از رسیدن فرزندان به سن بلوغ با تحریک الکتریکی مسیر نفوذی، در ناحیه شکنج دندانه ای تقویت طولانی مدت ایجاد شد.میزان تغییرات شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی (EPSP) و دامنه پتانسیل عمل دسته جمعی نسبت به سطح پایه در فواصل زمانی 120-5 دقیقه پس از تحریک با فرکانس بالا اندازه گیری و نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان گردید. نتایج با روش آماری آنالیز واریانس دو طرفه با مدل اندازه گیری مکرر و تست توکی آنالیز شد.

Ø یافته ها: نتایج نشان می دهد که شیب پتانسیل پس سیناپسی و دامنه پتانسیل عمل در فرزندان نر و ماده گروه تست 1 و گروه تست 2 در دقایق 60 و 120 پس از تحریک تتانیک به ترتیب بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد 1 و2 است. ولی تفاوت معنی داری بین فرزندان نر وماده در هر گروه و بین گروه های تست 1 و تست 2 وجود ندارد.در ضمن در گروه تست 3 بارداری صورت نگرفت.

Ø نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف مورفین توسط والدین می‌تواند منجربه کاهش حفظ تقویت طولانی مدت ایجاد شده در ناحیه شکنج دندانه‌ای در فرزندان گردد که به نوبه خود می‌تواند موجب اختلالاتی در روند حافظه و یادگیری شود. بنابراین باید آگاه کردن افکار عمومی از عواقب اثر اعتیاد بر فرزندان بایستی بیشتر مورد توجه قرارگیرد.

واژه های کلیدی: تقویت طولانی مدت، مورفین، اعتیاد والدین، فرزندان، موش صحرایی

آدرس مکاتبه: خرم آباد، مجتمع آموزشی دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

پست الکترونیک: Asaee_R@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

مقدمه

مصرف مخدرها در طی بارداری ارتباط تنگاتنگی با اثرات مضر متعدد در فرزندان دارد. عقب افتادگی رشد جنین، کاهش وزن زمان تولد، افزایش تولد نوزاد زودرس، افزایش عوارض نوزادی وافزایش مرگ ومیر نوزادی از مهمترین آنها است (5-1).

در موش های صحرایی مصرف مورفین در طی بارداری موجب کاهش دانسیته نورونها و زوائد عصبی(8،7،6)، تغییردر سیستم های نوروترانسمیتری دخیل در فرایند یادگیری و حافظه، نظیر مونو آمین ها، استیل کولین، نوراپی نفرین و سیستم اپیوئیدی در بسیاری از مناطق مغز (10،9) و کاهش یادگیری و حافظه می شود (11، 12).

متاسفانه توجه به نقش انفرادی زنان باردار در سلامت جنین و نوزاد موجب شده است که نقش احتمالی پدر در این خصوص کمتر مورد توجه قرار گیرد. این در حالی است که مواردی از اختلالات تکاملی از قبیل کاهش تعداد نوزادان، کاهش وزن، نقص های مادرزادی، اختلالات رفتاری و اختلال در یادگیری وحافظه در فرزندان پدران معتاد گزارش شده است (13، 14).

تقویت طولانی مدت به عنوان یکی از مکانیسم های سلولی یادگیری و حافظه در هیپوکامپ مطرح می باشد مسیر عصبی نفوذی به ناحیه شکنج دندانه ای هیپوکامپ، گلوتاماترژیک می باشد و نقش مهمی در ایجاد تقویت طولانی مدت (LTP)[1] و شکل پذیری سیناپسی و یادگیری و حافظه دارد(16،15). شواهد نشان می دهد که اعتیاد والدین به مورفین منجر به اختلال در فرایند یادگیری و حافظه فرزندان می شود (10، 14). با توجه به اینکه تقویت طولانی مدت یکی ازمکانیسم های سلولی یادگیری و حافظه می باشد و در این زمینه مطالعات انجام گرفته محدود به اثر تماس مادر به مورفین در چند روز از دوران بارداری است (15، 17)، نه اعتیاد مادر به مورفین از قبل از بارداری. علاوه بر این تاکنون اثر اعتیاد پدر به مورفین و اعتیاد والدین بر ایجاد تقویت طولانی مدت در فرزندان بررسی نشده است، لذا در این مطالعه اثر اعتیاد والدین به مورفین بر ایجاد وحفظ تقویت طولانی مدت در فرزندان موش صحرایی مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش ها

در این مطالعه از موش های صحرایی بالغ از نژاد ویستار[2] در محدوده سنی140-120 روزاستفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد (12 ساعت تاریکی، 12 ساعت روشنایی و دمای 2±24 درجه سانتی گراد) نگهداری شدند ودسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

روش ایجاد اعتیاد : از 5 روز قبل از جفت گیری به حیوانات گروههای تست مورفین با دوز 32 میلی گرم به ازای کیلوگرم (محلول در دکستروز 5%) به صورت خوراکی و 2 بار در روز (8 صبح و 5 بعدازظهر)تجویزشد (18). حیوانات ماده گروه شاهد یک و نر گروه شاهد 2 نیز معادل همان حجم مورفین داده شده به حیوانات معتاد، دکستروز 5% به صورت خوراکی 2 بار در روز داده شد.

برای اطمینان ازمعتاد شدن موش ها، نالوکسان با دوز 2میلی گرم به ازای کیلوگرم بصورت داخل صفاقی تزریق و علائم سندرم ترک مشاهده شد(18). موش هایی که این علائم را نشان نمی دادند از مطالعه حذف شدند.

تقسیم بندی حیوانات : جهت انجام جفت گیری، حیوانات به 5 گروه تقسیم بندی شدند : گروه تست 1:ماده معتاد (20 = n)، نر غیر معتاد (n=8).گروه تست 2 : ماده غیر معتاد (20 = n)، نر معتاد (n=8).گروه تست 3: ماده معتاد (20 = n)، نر معتاد (n=8). گروه شاهد یک : ماده غیر معتاد دریافت کننده دکستروز 5% (n=20) و نر غیر معتاد (n=8). گروه شاهد دو :

1. Long Term Potentation
2. Wistar

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

ماده غیر معتاد (n=20)، نرغیر معتاد دریافت کننده دکستروز 5% (n=8).

به منظور انجام عمل جفت گیری، در هر قفس 5 سر موش ماده و2 سر موش نر به مدت یک هفته قرار داده شدند. از روز اول بارداری (زمان دیدن پلاک واژنی)، حیوانات باردار در قفس های جداگانه ای قرار گرفتند. میزان درصد باروری در گروههای مختلف مورد بررسی قرارگرفت.دادن مورفین به حیوانات معتاد در طی دوران جفت گیری و بارداری نیز ادامه داشت. جهت جلوگیری از بروز سندرم ترک در نوزادان مقدار مورفین خوراکی مادر، طی ده روز اول پس از زایمان به تدریج کاهش داده شد تا به صفر رسید.نوزادان تا 12 ساعت پس از تولد وزن می شدند. نوزادان در روز 25 پس از تولد از مادر جدا و به تفکیک جنسی در قفس های مجزایی نگهداری شدند تا به سن بلوغ رسیدند. برای انجام آزمایشات الکتروفیزیولوژی از هر مادر در هر گروه 2 فرزند (یک نر و یک ماده) به طور تصادفی انتخاب می شد. از فرزندان ماده اسمیر واژنی تهیه می شد و از موش های ماده ای که در مرحله پرواستروس بودند LTP ثبت شد. تعداد موش های فرزند انتخاب شده در هر گروه 5 سر بود.

روش های الکتروفیزیولوژیک

12 ساعت قبل از جراحی حیوانات از آب و غذا محروم می شدند. بعد از بیهوش کردن حیوانات با داروی اورتان که به میزان 1/5 گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاق تزریق می شد، حیوان در دستگاه استریوتاکسیک قرار می گرفت. سپس یک الکترود تحریکی دو قطبی از جنس فولاد زنگ نزن (با قطر 125 میکرو متر، شرکت اسمال پارت آمریکا) با پوشش تفلونی در مسیر نفوذی (PP) (با مختصات AP=-8/1، ML=4/3، DV=3-3/3 از سطح جمجمه) و یک میکرو الکترود ثبات شیشه ای با مقاومت 2-1/5اهم پر شده با محلول کلرور سدیم 3 درصد در لایه یاخته های گرانوله شکنج دندانه ای (مختصات AP=-3/8 mm، ML=2/4 mm، DV= 2/7-3/2mm از سطح جمجمه) در یک طرف نیمکره مغز قرار داده شدند(19). الکترود ثبات و مرجع به دستگاه میکروالکترود آمپلی فایر (DAM80 از شرکت WPI) و الکترود تحریکی به دستگاه تحریک کننده (Pulse Master A300) وصل می شدند.

در پاسخ به تحریک مسیر نفوذی، پتانسیل های برانگیخته میدانی از ناحیه شکنج دندانه ای ثبت شدند. مسیر نفوذی با تک موج های مربعی مونوفازیک با مدت 0/1 میلی ثانیه تحریک شد، موج تحریکی از طریق دستگاه تحریک کننده کانستنت کارنت ایزولتور (مدل گرس اس 88)[1] تولید شد. مسیر نفوذی با شدت های مختلف (0/5 تا 5 میلی آمپر) تحریک می شد. تا زمانی که پتانسیل میدانی در پاسخ به تک موج تحریکی تا شدت معین به حداکثر مقدار خود می رسید.

در ادامه کار برای ایجاد LTP، از شدتی معادل 40% حداکثر شدت استفاده می گردید. سپس پاسخ بر انگیخته شده تقویت،پالایش (باند عبور: یک هرتز تا ده کیلو هرتز) و با سرعت 10 کیلو هرتز نمونه برداری در کامپیوتر ضبط و ذخیره می گردید.برای ایجاد LTP، 40 دقیقه بعد از ثبت فعالیت پایه، تحریک با فرکانس بالا، باشدتی برابر با 40 درصد شدت حداکثر پاسخ به مسیر نفوذی اعمال شد. هر تحریک متشکل از 10 قطار امواج تحریک بود که با فرکانس 400 هرتز، به مدت 50 میلی ثانیه و در فواصل زمانی 10 ثانیه به بافت وارد می شد. مطالعات اولیه در آزمایشگاه نشان داد که این الگوی تحریک سبب ایجاد LTPدر موش های سالم می شود.در زمان های 5، 15، 30، 60، 120 دقیقه بعد از تحریک با فرکانس بالا پتانسیل های برانگیخته مجدداً با تحریکات تک موجی ثبت شدند و مقدار تقویت به

1. Constant Current Isolator (Grass S88)

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

صورت تغییر دامنه پتانسیل عمل دسته جمعی (PS) در فواصل زمانی بالا نسبت به مقدار قبل از تحریک کزازی اندازه گیری و محاسبه شدند. افزایش بیشتر از 15 درصد در دامنهPS بعد از تحریک کزازی نسبت به مقدارقبل از تحریک به عنوان رخداد موفقیت آمیز LTP تعریف شد. میانگین دامنه PS و شیب EPSP با استفاده از برنامه نرم افزاری کامپیوتری محاسبه می گردید.

روشهای آماری

در کلیه نمونه ها توزیع نتایج طبیعی بود واز آزمون های پارامتریک استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار (mean±SE) بیان شد و با استفاده از نرم افزار آماری Statistica تجزیه وتحلیل شدند. نتایج LTP به وسیله آنالیز واریانس دو طرفه و با مدل اندازه گیری مکرر[1] وتست توکی تجزیه و تحلیل شد. میزان درصد باروری در گروههای مختلف با آزمون مجذور کای مقایسه شد. در تمام موارد ($p<0/05$) معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

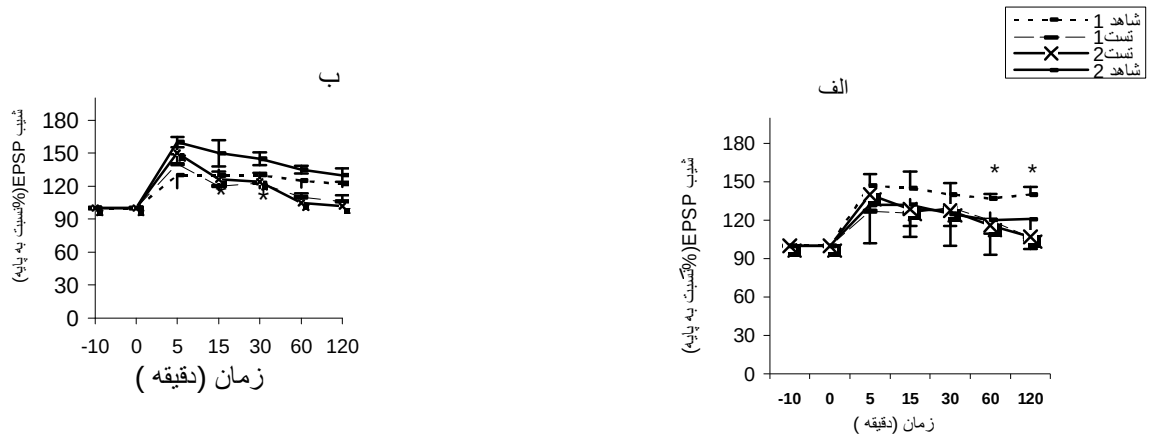
اثر اعتیاد به مورفین بر میزان باروری موش صحرایی

میزان درصد باروری در گروههای شاهد 1، شاهد 2، تست1، تست2 و تست3 به ترتیب 75، 80، 35، 50 و0 درصد بود.آنالیز آماری داده ها نشان داد میزان درصد باروری بطور معنی داری در گروههای تست1 ($p<0/001$) و تست 2 ($p<0/01$) وتست 3 ($p<0/0001$) نسبت به گروههای شاهد کاهش یافته است.

اثر اعتیاد والدین به مورفین بر ایجاد و حفظLTP، شیب EPSP و دامنه PS در شرایط invivo در فرزندان موش صحرایی

نتایج نشان می دهد که در فرزندان نر و ماده گروه تست 1 و گروه تست 2 شیب EPSP و دامنه PS در دقیقه 60 و 120 بعد از تحریک با فرکانس بالابه ترتیب کمتر از فرزندان نر و ماده گروه شاهد 1 و 2 است($P<0/01$). شیب EPSPو دامنه PS در دقیقه 60 و 120در در فرزندان نر و ماده گروه تست 1 تفاوت معنی داری با گروه تست 2 ندارد (نمودار 1 و 2).

نتایج نشان می دهد که در گروه تست 1 و گروه تست 2 دامنه PSو شیب EPSPدر فرزندان نر تفاوت معنی داری با فرزندان ماده ندارد (نمودار 3 و 4)

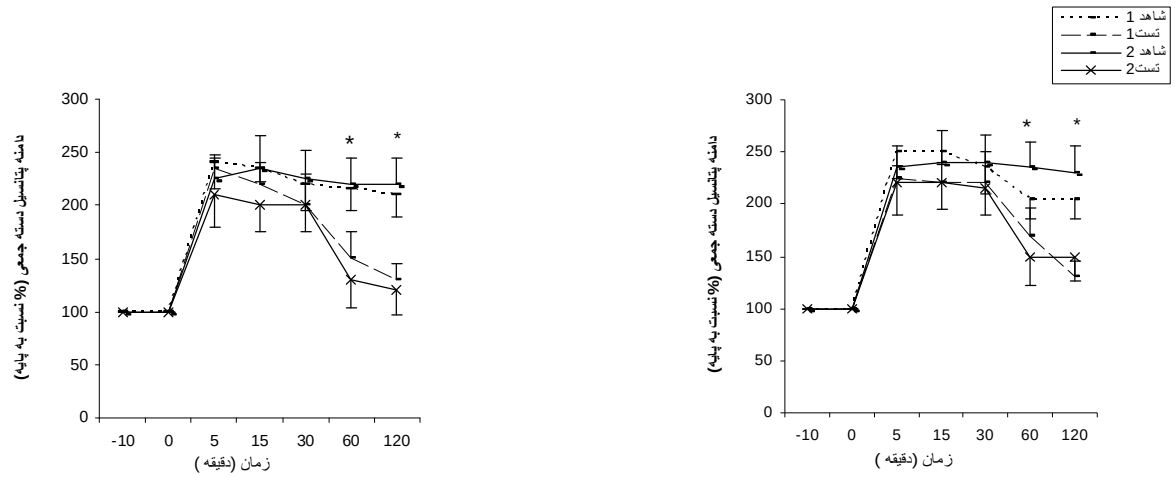


* تفاوت معنی دار بین گروههای تست با گروههای شاهد خود

نمودار شماره 1- اثر اعتیاد والدین به مورفین بر ایجاد و حفظ LTP (تغییرات شیب EPSP نسبت به سطح پایه) در فرزندان موش صحرایی گروههای مختلف الف) فرزندان نر ب) فرزندان ماده

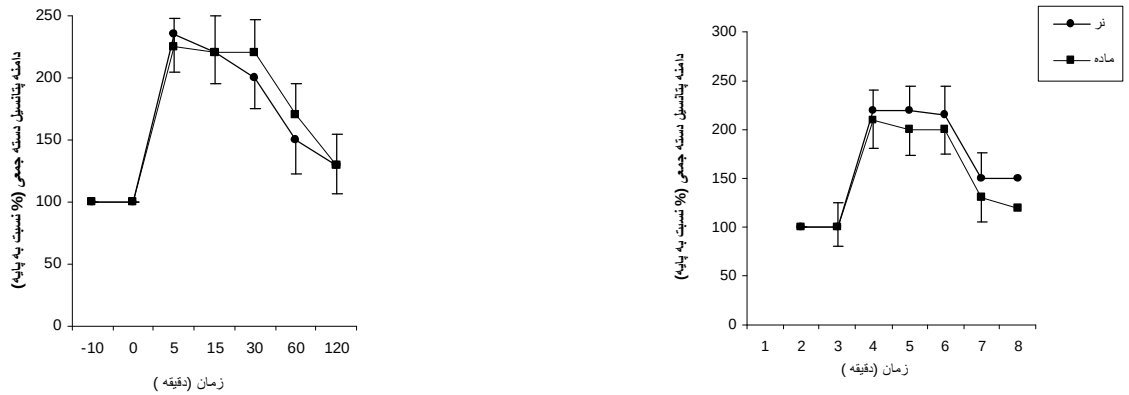
1. Repeated measurment
2. Chi-Square

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]



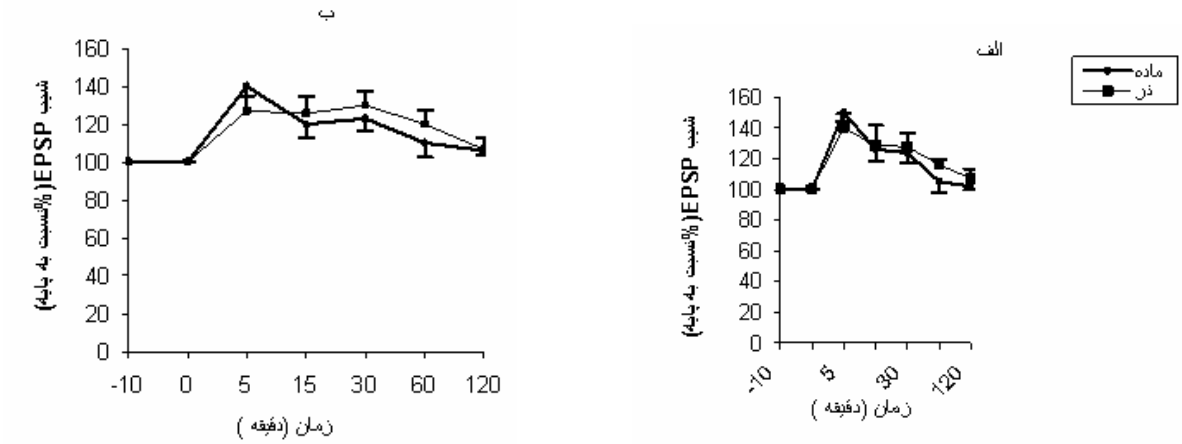
* تفاوت معنی دار بین گروههای تست با گروههای شاهد خود

نمودار شماره 2- اثر اعتیاد والدین به مورفین بر ایجاد و حفظ LTP (تغییرات شیب PS نسبت به سطح پایه) در فرزندان موش صحرایی گروههای مختلف الف) فرزندان نر ب) فرزندان ماده



* تفاوت معنی دار بین گروههای تست با گروههای شاهد خود

نمودار شماره 3- مقایسه دامنه PS در فرزندان موش صحرایی نر و ماده الف) گروه تست 1 ب) گروه تست 2



نمودار شماره 4- مقایسه شیب EPSP در فرزندان موش صحرایی نر و ماده الف) گروه تست 1 ب) گروه تست 2

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که اعتیاد مادر به مورفین، ایجاد LTP توسط تحریک با فرکانس بالا را تحت تأثیر قرار می دهد که این تأثیر بصورت کاهش LTP است. به صورتی که دامنه PS و شیب EPSP در دقیقه 60 و 120 پس از تحریک تتانیک در گروه مادر معتاد به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد است($P<0/01$).

برخی مطالعات نشان داده اند تجویز مورفین در روز 18-11 بارداری موش صحرائی موجب عدم ایجاد LTP و ایجاد LTD در ناحیه شکنج دندانه ای با تحریک با فرکانس بالای مسیر نفوذی فرزندان می شود(20). در حالیکه تجویز کوکائین در روز 29-8 بارداری در خرگوش موجب تشدید ایجاد LTP در فرزندان شده است (21).

اثرات تضعیفی تجویز مورفین در دوران بارداری بر ایجاد LTP در فرزندان ممکن است ناشی از عملکرد این مواد روی نوروترانسمیترهای مختلف و سیستم های نورومدولاتوری باشد (22و23).

ولیسک[1] و همکارانش قبلاً نشان دادند که هم کاهش نوراپی نفرین و هم مهار رسپتورهای بتا موجب اختلال در ایجاد LTP در CA_1 و ناحیه شکنج دندانه ای می شود(20). لذا احتمال دارد مورفین از طریق کاهش نور اپی نفرین و مهار رسپتورهای بتا موجب اختلال در ایجاد LTPدر مسیر نفوذی به شکنج دندانه ای شده باشد.

از طرف دیگر ممکن است تماس با مورفین در دوران بارداری مستقیماً از طریق تغییر در تون اپیوئیدرژیکی در شکنج دندانه ای هیپوکامپ تولیدLTP را تغییر دهد (24، 25). اپیوئیدها به همراه گلوتامات در سیناپس های هیپوکامپ ذخیره می شوند که شامل سیناپس های سلولهای لایه گرانولی مسیر نفوذی به ناحیه شکنج دندانه ای و نورونهای هرمی ناحیه CA_3 و مسیر فیبرهای خزه ای به ناحیه CA_3 است. در تمام این مسیرها ایجاد LTP بوسیله نالوکسان، آنتاگونسیت غیر اختصاصی رسپتورهای مو، سیگما و کا مهار می شود (26، 27). مهار می شود. چنانچه تماس با مورفین در طی تکامل، اثرات ژرفی روی رسپتورهای اپیوئیدی داشته باشد می تواند مکانیسم های تنظیمیLTP وابسته به رسپتورهای اپیوئیدی را در مسیر نفوذی تغییر دهد. مطالعات نشان می دهد که مورفین روی تکامل سیستم های رسپتور مو اثر می گذارد. به عنوان مثال مصرف مورفین قبل از تولد باعث کاهش رسپتورهای m در تمام قسمتهای مغز نوزاد موش صحرایی 5 روزه می شود که شاید ناشی از به درون رفتن رسپتور باشد (28، 29، 30). این شواهد نشان می دهد که مصرف اپیوئیدها قبل و طی بارداری روی تکامل رسپتورهای اپیوئیدی در فرزندان اثر می گذارد. بنابراین ممکن است اپیوئیدها اثرات فارماکولوژیک خود را روی تکامل سیستم عصبی در مراحل ابتدایی جنین بگذارند. اپیوئیدها از طریق رسپتورهای اپیوئیدی بخصوص از طریق رسپتورهای κ که در مغز جنین بیشتر از مغز نوزاد یا افراد بالغ است بر روی سیناپس های عصبی اثر می کند ولی این بدان معنی نیست که مورفین تا زمان اندازه گیری LTP در مغز باقی می ماند بلکه این احتمال وجود دارد که علمکرد اپیوئیدها در سطح رسپتورهای اپیوئیدی در دوران جنینی موجب اختلال در روند تکاملی مغز شود. چون پپتییدهای اپیوئیدی و اپیوئیدهای خارجی مهمترین تنظیم کننده های تکثیر و تمایز سلولهای مغز هستند (31).

فعالیت پایه طبیعی پروتئین کیناز C نیز برای عملکرد مناسب LTP لازم است چون افزایش فعالیت پایه پروتئین کیناز C موجب تضعیف ایجادLTP می شود. از آنجا که مصرف هروئین در دوران بارداری نیز موجب افزایش فعالیت پایه پروتئین کیناز C غشاء می شود (32، 33، 34). بنابراین احتمال دارد مورفین نیز از طریق افزایش فعالیت پایه پروتئین

1. Velisek
2. m
3. δ
4. κ

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

کیناز C موجب تضعیف ایجاد LTP در موش های با مادر معتاد گردد.

شواهد نشان می دهد که مصرف مورفین طی بارداری، بطور منتشر و گسترده ای روی فرایندهای کلی تکامل عصبی اثر گذاشته و موجب اثرات سوء در بسیاری از مسیرهای عصبی مغز و وقایع مرتبط با فعالیت سیناپسی و سیگنال های سلولی می شود (35) لذا احتمال دارد مورفین از این طریق موجب اختلال در ایجاد LTP شده باشد.

بر اساس یافته های این مطالعه اعتیاد موش های صحرایی نر نیز موجب اختلال در ایجاد LTP در فرزندان نر و ماده می شود بنحوی که دامنه PS و شیبEPSP در دقیقه 60 و120 پس از تحریک تتانیک در فرزندان گروه پدر معتاد کمتر از گروه شاهد 2 است ($p<0/01$).

آبل[1] و همکاران در سال 1989 نشان دادند که مصرف مقدار 120mg/kg مورفین در روز اول و افزایش آن تا 420mg/kg در روز پنجم در قبل از جفت گیری در موش نر یا مصرف متادون به صورت 10mg/kgدر روز اول و افزایش آن تا 30mg/kg در روز پنجم می تواند در فرزندان اختلالات رفتاری ایجاد کند. با مصرف مورفین توسط پدر انجام تست ماز آبی در فرزندان مختل میشود (16). جاف[2] و همکارانش در سال 1990 نشان دادند که مصرف متادون 4 روز قبل از جفت گیری در موش صحرایی موجب تغییرات رفتاری فرزندان در همه تستها از جمله، کاهش Open Field، افزایش فعالیت در قفس مانیتورینگ فعالیت [3] و کاهش انجام روتارود می گردد (14).

مکانیسم های این سمیت های تکاملی در فرزندان پدر معتاد ناشناخته است ولی شاید بتوان گفت تنها راه اعمال اثرات مصرف مورفین توسط پدر بر روند تکامل جنینی از راه مایع منی می باشد (36). اخیراً چندین مکانیسم احتمالی که بوسیله آن تماس پدر با داروها ممکن است موجب اختلالاتی در فرزندان گردد بررسی شده است. مکانیسم های احتمالی شامل تغییرات ژنتیکی اسپرم، اثرات سمی یا اپی ژنتیک اسپرم، اثرات غیر مستقیم داروها روی بیضه، اپیدیدیم، ارگانهای فرعی جنسی و انتقال مستقیم مواد سمی به دستگاه تناسلی ماده از طریق مایع منی می باشد (36).

اختلالات ژنتیکی در اسپرم ممکن است یا ناشی از موتاسیون ژن یا آنومالی های کروموزومی باشد (23، 28). احتمال ایجاد موتاسیون بسته به مراحل مختلف تکامل اسپرم و بسته به داروی موتاژن متفاوت است. آنومالی های کروموزومی می تواند از نوع ساختمانی یا جابجایی کروموزومی یا حذف کروموزومی باشد (36). تغییرات اپی ژنتیک به معنای تغییرات غیر موتاسیون است (در DNA گامت) که روی بیان ژن اثر می گذارد (38،37). Genetic Imprinting یک نوع تغییرات ژنتیکی است که در آن برای برخی از ژن ها فقط یکی از آلل ها (یا پدری یا مادری) در طی تکامل بیان می شود (23،39). اگر چه ژنوم های هر دو والدین برای تکامل طبیعی پستانداران ضروری است ولی شواهد نشان می دهد که 2 تا هسته پدری و مادری که زیگوت را در باروری درست می کنند از لحاظ عملکردی یکسان نیستند (40). ژن های خاص تنها در یکی از آلل ها بیان می شوند. هر گونه مزاحمتی در این روند Imprinting می تواند روی روند بیان ژن و در نتیجه تکامل آن اثر گذارد (41). بعلاوه اسپرم با یک ماتریکس دور هسته ای حاوی صدها پروتئین جدید با عملکرد نا شناخته احاطه شده است (39،23). این پروتئین ها ممکن است به عنوان گیرنده عمل کنند و یک مکانیسم توجیهی برای توزیع منطقه ای ژن ها در هسته اسپرم ایجاد کنند. هرگونه تداخل با ساختمان یا عملکرد این پروتئین های ماتریکس می تواند اثر معکوس در پیامد تولد داشته باشد (42).

البته بسیاری از مواد مؤثر در تغییرات ناشی از تماس پدری موتاژن نیستند. این مواد شیمیایی اغلب موجب یک تغییرات جزئی ولی معنی دار در پارامترهای فیزیولوژیکی، نوروشیمیایی، نوروآندوکرینی ورفتاری می شوند (43) که جهت توجیه این مشاهدات احتیاج به مطالعات بیشتر می باشد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

مواد سمی می توانند موجب تغییر در عملکرد محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ گناد پدر،تغییر در تمامیت فیزیکی یا شیمیائی اسپرم در حال تکامل، تغییر درترشحات غدد فرعی و محتویات مایع منی گردند هر گونه اختلال در عملکرد طبیعی تکامل اسپرما توزوآ می تواند اثرات معکوسی روی گامت های شرکت کننده در فرایند باروری بگذارد (44).

از طرفی مواد سمی ممکن است که به اسپرم بچسبند (45) و در زمان باروری وارد اووسیت شوند و روی توالی طبیعی وقایع ژنتیکی تأثیر گذارند (37). بررسی مکانیسم های احتمالی نیاز به بررسی بیشتر دارد.

با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف مورفین توسط والدین می‌تواند منجربه کاهش حفظ LTP ایجاد شده در ناحیه شکنج دندانه‌ای در فرزندان گردد که به نوبه خود می‌تواند موجب اختلالاتی در روند حافظه و یادگیری شود. بنابراین آگاه کردن افکار عمومی از عواقب اثر اعتیاد بر فرزندان بایستی بیشتر مورد توجه قرارگیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اهواز جهت تقبل هزینه های طرح همچنین آقای میر شهرام صفری، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که نهایت همکاری را با اینجانب داشتند کمال تشکر را دارم.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

References

1. Zhu JH, Stadlin A. prenatal heroin exposure effects on development, acoustic startle response, and locomotion in weanling rats.Neurotoxicol and Teratol. 2000; 22: 193-203
2. Boer K, Smit BJ,Van HA, Hogerzeil HV. Substance use in pregnancy: Do we care?. Acta Pedia Supple. 1994; 404: 65-71
3. Lam SK, To WK, Duthie SJ,Ma HK. Narcotic addiction in pregnancy with adverse maternal and perinatal outcome. Aust J Obstet Gynecol. 1992; 32: 216-221
4. Finnegan LP, Reeser DS, Connaghton JFJ. The effects of maternal drug dependence on neonatal mortality. Drug Alcohol Depende. 1977; 2: 131-40
5. Sinha C, Ohadike P, Pairaudeau CP, Armstrong D, Lindow SW. Neonatal outcome following maternal opiate use in late pregnancy. Int J Gynecol Obs. 2001; 74: 241-246
6. Malanga CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. Clinics Perinatol.1999; 20(1): 17-38
7. Hammer RP, Ricalde AA, Seatriz JV. Effects of opiates on brain development. Neuro-toxicol. 1989;10:475-484
8. Houser KF, Mclaughlin PJ, Zagon IS. Endogenous opioids regulate dentritic growth and spine formation in developing rat brain. Brain Res.1987; 416: 157-167
9. Steingart RA, Barg J, Maslaton J, Nesher M, Yanai J. Pre and post synaptic altrations in the septo hippocampal cholinergic innervations after prenatal exposure to drugs. Brain Res Bull. 1998; 46(3): 203-209
10. Slamberova R, Schindler CJ, Pometlova M, Urkuti C, Purow JA, et al. Prenatal morphine exposure differentially alters learning and memory in male and female rats. Physiol and Behav. 2001; 73: 93-103
11. Nelson BK, Moorman WJ, Schrader SM. Review of experimental male mediated Behavioral and neurochemical disorders. Neurotoxicol Teratol. 1996; 18(6) :611-616
12. Siddiqui A, Haq S, Shaharyar S, Haider SG. Morphine induces reproductive changes in female rats and their male offspring. Reprod Toxicol. 1995; 9(2):143-151
13. Freidler G. long term effects of opiates. In: dances J, Hawng JC, perinatal pharmacology. Problems and priorities,1st edition. New york; Raven Press. 1974: 207-216
14. Joffe JM, Prouzovic M, Milkovic K. progeny of male rats treated with methadone: Physiological and behavioral effects. Mutat Res. 1990; 229: 201-211
15. Velisek L, vathy I. Mifeperistone (RU486)inhibits lateral perforant path long term potentiation in hippocampal slices from prenatally morphine exposed female rats.Int J Dev Neurosci. 2005Sep; 12: 13-19
16. Abel EL, Paternal behavioral mutagenesis. Neurotoxicology.1989; 10: 335-346
17. Velisek L, Slamberova R, Vathy I. Prenatal morphine exposure suppresses mineralocorticoid receptor-dependent basal synaptic transmission and synaptic transmission and synaptic plasticity in the lateral perforant path in adult male rats. Brain Res Bull. 2003; 61(6): 571-6
18. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD, Mayer DJ. Continious co-administration of

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

dextromethorphan or MK - 801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone reversible attenuation of morphine tolerance. Pain. 1996; 67: 79-88

19. Robinson GB, and Racine RJ. Interaction between septal and entorhinal inputs to the rat dentate gyrus: facilitation effects. Brain Res, 1986 ; 379 : 63 – 67
20. Velisek L, Stanton PK, Moshe SL, Vathy I. Prenatal morphine exposure enhances seizure susceptibility but suppresses Long-term potentiation in the limbic system of adult male rat. Brain Res. 2000; 869: 186-193
21. Zeb Little J, Teyler TJ. Prenatal cocaine exposure leads to enhanced Long-term potentiation in region CA1 of hippocampus. Developmental Brain Res. 1996; 92: 117-119
22. Vathy I, Katay L. Effects of prenatal morphine on adult sexual behaviour and brain chatecolamines in rats. Dev Brain Res. 1992; 73: 115-122
23. Vathy I, Atgen AM, Barfield RG. Effects of prenatal exposure to morphine on the development of sexual behavior in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1985; 22: 227-232
24. Bramham CR, Sarvey GM, Endogenous activation of μ and δ-1 opioid receptors is required for long term potentiation induction in the lateral perforant path: dependence on GABAergic inhibition. J Neurosci. 1996; 16: 8123-8131
25. Rimanoczy A, Vathy I. Prenatal exposure to morphine alters brain μ opioid receptor characteristics in rats. Brain Res. 1995; 690: 245-248
26. Bramham CR, Erington ML, Bliss TVP, Naloxone blocks the induction of long term potentiation in the lateral but not in the medial perforant pathway of the anesthetized rat. Brain Res. 1988; 449: 352-356
27. Martin WR. Pharmacology of opioids. Pharmacol Rev. 1983; 35: 283-323
28. Hammer RP, Seatriz JV, Ricalde AR. Regional dependence of morphine-induced μ-opiate receptor down-regulation in perinatal rat brain. Eur J Pharmacol. 1991; 209: 253-256
29. Tsang D, NG SC. Effect of antenatal exposure to opiates on the development of opiate receptors in rat brain. Brain Res. 1980; 188: 199-206
30. Belcheva MM, Dawn S, Barg J, Mchale RJ, HO MT, et al. Transient down regulation of neonatal rat brain mu opioid receptors upon Developmental in utero exposure to buprenorphine. brain Res.1994; 80: 158-162
31. Mcdaniel KL, Mundy WR, Tilson HA. Microinjection of dynorphine into the hippocampus impair spatial learning in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1990; 35: 429-435
32. Linden DJ, Ruttenberg A. The role of protein kinase C in long term potentiation :A stable model. Brain Res Rev. 1989; 14: 291-296
33. Lovenestsin PR, Coyle J. Rapid regulation of 3H-hemicholinium-3 binding sites in the rat brain. Brain Res. 1986;381: 191-194
34. Steingart RA, Barg J, Maslaton J, Nesher M,Yanai J. Pre and post synaptic altrations in the septo hippocampal cholinergic innervations after prenatal exposure to drugs.Brain Res Bull. 1998; 46(3): 203-209

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]

35. Yanai J, Pick CG. Neuron transplantation reverses pentobarbital-induced behavioral birth defects in mice. Int J Dev Neurosci. 1988; 6: 409-416
36. Friedler G. Paternal exposure: Impact on reproductive and developmental outcome. An over view.1996; 55(4): 691-700
37. yrobek AJ. Methods and concepts in detecting abnormal reproductive outcomes of paternal origin. Reprod Toxicol Suppl. 1993;1:3-16
38. Wyrobek AJ, Gordon LA, Burkhart JG, An evaluation of human sperm as indicators of chemically induced altrations of spermatogenic function. Mutation Res. 1983;15:73-9
39. Charlebois AT, Fried PA. Interactive effects of nutrition and canabism upon rat perinatal development. Dev Psychobiol. 1980;13: 591-605
40. Surani MAH, Allen ND, Barton SC. Developmental concequences of imprinting of parental chromosomes by DNA methylation. Phil Trans R SOC. 1990;326:313-326
41. Reik Wm, Surani MAH, Genomic imprinting and emberyonal tumours. Nature. 1989;338:112-113
42. Belve AR, chanrika R, Martinova Y, Barth AH. The perinuclear matrix as a structural element of the mouse sperm nucleus. Biol Reprod. 1992; 47: 451-456
43. Freidler G. Effects of limited paternal exposure to Xenobiotic agents on the development of progeny. Neurobehav Toxicol Teratol. 1985; 7: 739-743
44. Joffer JM, Soyka LF. Paternal drug exposure: Effects of limited paternal exposure: Effects on reproduction and progeny. Semin Prinat. 1981; 6:116-124
45. Vanthiel DH, Gavaler JS. The advers effects of ethanol upon Hypothalmic-pituitary-gonadal Function in males and females. Alc Clin Exp Res.1982; 6:179-185

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-06]