تاثیر استرس مزمن در مادران باردار بر پاسخگویی به مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی به روش حساسیت رفتاری

زهرا نظری[1]، هدایت صحرایی[2]، مهرانگیز صدوقی[3]

1- کارشناس ارشد زیست شناسی جانوری، گرایش فیزیو لوژی، سازمان آموزش و پرورش استان لرستان

2- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

3- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

یافته / دوره دهم / شماره 3 / پاییز 87 / مسلسل 37

چکیده

دریافت مقاله: 87/4/3، ***پذیرش مقاله***: 87/6/13

Ø مقدمه: مکانیسم هایی که زمینه ساز تمایل افراد به مصرف مورفین هستند هنوز به درستی شناخته نشده اند. طی تحقیقات گذشته مشخص شده است که تمایل افراد به مصرف مواد مخدر در هنگام استرس یا بعد از آن افزایش می یابد. در این تحقیق ما با استفاده از استرس بی حرکتی که نوعی از استرس روانی می باشد، تغییر تمایل نسل دوم را به مورفین با استفاده از روش القاء حساسیت رفتاری مورد بررسی قرار دادیم.

Ø مواد و روش‌ها: این پژوهش از نوع تجربی مداخله گر بود.که ابتدا موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده با هم جفت شدند. پس از حصول اطمینان از باردار بودن موش های ماده، به آنان توسط دستگاه مخصوصی تا زمان زایمان استرس داده شد. سر تعدادی از جنین ها جهت بررسی های بافت شناسی برش داده شد.پس از رسیدن بقیه جنین ها به سن بلوغ،حیوانات به منظور مشخص نمودن ترجیح چپ و راست توسط ماز – تی شکل **(T-Maze)** مورد بررسی قرار گرفته و با گروه کنترل مقایسه شدند. به منظور تعیین اثر بخشی تجویز حاد مورفین،5 گروه حیوان استرس دیده و 5 گروه حیوان گروه استرس ندیده، انتخاب شدند. حیوانات هر دو گروه به گروههای کنترل (بدون تزریق)، سالین، مورفین **mg/kg** 1، مورفین **mg/kg** 10 و مورفین **mg/kg** 50 تقسیم شدند. که پس از تزریق توسط دستگاه**(Open Field)** مورد آزمایش حرکت سنجی قرار گرفتند.گروههای گفته شده در آزمایش قبلی 48 ساعت پس از تجربه اول به وسیله ی تجویز مورفین **mg/kg**1 به منظور تعیین حساسیت القاء شده توسط تجویز قبلی مورفین، مجدداً مورد آزمایش حرکت سنجی قرار گرفتند.

Ø یافته‌ها: یافته ها نشان داد که ضخامت قشر ناحیه فرونتال درگروه استرس دیده بسیار کمتر از گروه کنترل بود($p<0/01$). هم چنین میزان راست برتری در موشهای نر گروهی که مادرانشان استرس دیده اند بسیار کم وراست برتری در موش های ماده ی این گروه زیاد بود ($P< 0/001$) در مورد موش های نر و ($P<0/01$) در مورد موش های ماده، تجویز مورفین در گروه آزمایش در دوز کم بی اثر و در دوز زیاد باعث القا فعالیت حرکتی گردید اما این فعالیت حرکتی از نظر مقدار بسیار کمتر از گروه کنترل موجود بود. تجویز دوز کم مورفین **(mg/kg**1) در گروههای استرس دیده باعث القا فعالیت حرکتی شد که این فعالیت در دوز **mg/kg** 50 آن از نظر آماری معنی دار بود.

Ø بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که القاء یک استرس روانی نسبتاً خفیف (بی حرکتی کوتاه مدت) توانست باعث بروز تغییرات عمده ای اولاً در مغز جنین، ثانیاً در ترجیح چپ و راست و ثالثاً در پاسخگویی به مورفین گردد.

Ø کلید واژه‌ها: استرس مزمن، مادران باردار، مورفین، موشهای کوچک آزمایشگاهی، حساسیت رفتاری

آدرس مکاتبه: خرم آباد، سازمان آموزش و پرورش استان لرستان

پست الکترونیک: honombd@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

مقدمه

دلایل شروع مصرف داروهای اعتیادآور هنوز بخوبی شناخته نشده اند و اگر این موضوع روشن شود می‌توان امیدوار بود که اثربخشی روشهای پیشگیری از مصرف مواد مخدر کارآئی لازم را داشته باشند. تحقیقات مختلف اثر عوامل متعددی نظیر وراثت و محیط را در افزایش تمایل به مصرف مواد مخدر نشان داده‌اند (1). یکی از مهمترین عوامل محیطی که نقش آن در بروز اعتیاد مورد مطالعه فراوان قرار گرفته است، استرس می‌باشد. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که استرس‌های گوناگون مانند شوک الکتریکی کف پا و نیز استرس شنای اجباری در آب سرد، می‌توانند القاء کننده مصرف داروی مخدر مانند کوکائین در موشهای بزرگ آزمایشگاهی باشند (2). از سوی دیگر در تحقیقات زیادی نشان داده شده است که استرس می‌تواند عامل مهمی برای بازگشت به اعتیاد به هروئین و کوکائین در مدلهای حیوانی و نیز انسان باشد (3). در یک مطالعه جالب در مورد افراد ساکن در اطراف برجهای دوقلوی تجارت جهانی در نیویورک مشخص شد که میزان مصرف الکل، سیگار و ماری‌جوانا در بین این افراد نسبت به زمان قبل از حوادث 11 سپتامبر بیشتر شده است. همچنین تعداد زیادی از افراد ساکن در این نواحی پس از حوادث فوق به مصرف این مواد روی آورده بودند (4).

در مورد اثر استرس مادر بر رفتار فرزندان نیز تحقیقات گسترده‌ای انجام گرفته است. در این تحقیقات مشخص شده است که اولا فرزندان این مادران رفتارهای غیر طبیعی زیادی را نسبت به فرزندان مادران استرس ندیده از خود نشان می‌دهند (5). از سوی دیگر، مشخص شده که این فرزندان تمایل بیشتری به مصرف کوکائین دارند (6). این نتایج در مورد نیکوتین متناقض و در مورد مورفین بسیار نادر است. از سوی دیگر، با توجه به دسته‌بندی‌های اخیر در مورد استرس و اینکه برخی استرس‌ها جزء روانی قویتر و برخی جزء فیزیکی قویتر دارند (7)، به نظر می‌رسد یک بررسی دقیق و همه جانبه در مورد اثر استرس در بروز وابستگی با توجه به تقسیم‌بندی اجزاء استرس ضروری باشد.

وابستگی دارویی به مورفین و مشتقات آن یعنی اپیوئیدها هنوز از مسائل لاینحل کشور ماست. مکانیسم هایی که زمینه ساز تمایل افراد به مصرف مورفین هستند هنوز به درستی شناخته نشده اند. طی تحقیقات گذشته مشخص شده است که تمایل افراد به مصرف مواد مخدر در هنگام استرس یا بعد از آن افزایش می یابد. در این تحقیق ما با استفاده از استرس بی حرکتی که نوعی از استرس روانی می باشد، تغییر تمایل نسل دوم را به مورفین با استفاده از روش القا حساسیت رفتاری مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روشها

مطالعه از نوع تجربی مداخله گر بود که بر روی موشهای آزمایشگاهی کوچک ماده انجام شد. نمونه گیری به صورت تصادفی از جعبه های نگهداری موشهای کوچک آزمایشگاهی نرو ماده انجام شد. ابتدا موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده از انستیتو پاستور کرج خریداری و پس ازانتقال به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی لرستان با هم جفت شدند. شرایط نگهداری حیوانات توسط یک تایمر مکانیکی به صورت 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی تامین می شد.دمای محیط نگهداری 2 ± 23 درجه سلسیوس بود. غذای آماده ی موش و آب شهری در اختیار حیوانات قرا داده می شد.

در این تحقیق پس از توزین دقیق پودر مورفین سولفات توسط ترازوی دیجیتال، با استفاده از نرمال سالین اقدام به تهیه دوزهای مختلف مورفین کردیم. دوز های مورد استفاده در این تحقیق شامل: (1 mg/kg، 10 mg/kg، 50mg/kg)، مورفین به صورت زیر جلدی (sc) در پس سر حیوان تزریق می شد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

پس از حصول اطمینان از باردار بودن موش های ماده (با مطالعه اسمیر واژینال حیوانات و اثبات وجود اسپرم در آن) این حیوانات از موش های نر جدا شده و در قفس های نگهداری مجزا به صورت سه تایی قرار می گرفتند. برای القای استرس بی حرکتی از دستگاه مخصوص این کار استفاده شد که این دستگاه شامل: یک لوله ازجنس P.V.C به طول 20 سانتیمتر وقطر داخلی 6 ساتی متر بود که یک انتهای آن به صورت نیمه کامل بسته شده بود، به نحوی که حیوانات می توانستند پوزه ی خود را در قسمت نیمه باز لوله قرار داده و نفس بکشند، اما امکان چرخش یا عقب گرد حیوان وجود نداشت، انتهای این لوله بوسیله ی یک درپوش تا عمق 8 سانتی متری بسته می شد، در نتیجه حیوان امکان جابجایی در داخل لوله را نداشت.

این کار هر روز به مدت یک ساعت تکرار می شد. اما زمان شروع و پایان القای استرس به صورت کنترل نشده (تصادفی)تعیین می شد، تا حیوان نتواند به استرس عادت کند.

پس از زایمان استرس قطع شده و حیوانات ماده اجازه یافتند که نوزادان خود را بزرگ کنند، بطور تصادفی 10 نمونه از نوزادان گروه استرس و گروه کنترل با استفاده از فرمالین 10 % فیکس شده و دستگاه عصبی آنها به منظور تعیین اختلالات ناشی از استرس مورد بررسی بافتی قرار گرفت.

پس از رسیدن بقیه جنین ها به سن بلوغ حیوانات به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انتقال داده شدند. به منظور حذف استرس ناشی از جابجایی و عادت کردن به محیط جدید، آزمایشات یک هفته بعد از انتقال به حیوانخانه روی حیوانات انجام شد.

پس از رسیدن جنین ها به سن بلوغ ابتدا حیوانات نر از ماده ها جدا شده و به منظور مشخص نمودن ترجیح چپ و راست توسط ماز – تی شکل (T-Maze) مورد بررسی قرار گرفته و با گروه کنترل مقایسه شدند. به این صورت که هر حیوان سه بار در دستگاه مورد آزمایش قرار می گرفت و اجازه می یافت طول بازوی اصلی را طی و به یکی از بازوهای فرعی بر اساس انتخاب ذاتی خود وارد شود. مشخصات دستگاه عبارت بود از: طول بازوی اصلی 30cm، طول بازوی فرعی 15cm، عرض دستگاه 5cm، ارتفاع دیواره های آن 10 cm.

وارد شدن به بازوی فرعی چپ به معنای چپ گرد بودن و وارد شدن به بازوی فرعی راست به معنای راست گرد بودن حیوان تلقی می شد. سه بار این عمل تکرار شده و میانگین آن به عنوان چپ گرد و راست گرد بودن حیوان تلقی می شد.

به منظور بررسی چگونگی پاسخگویی نسل دوم به مورفین درمرحله اول، حیوانات گروه کنترل وگروه استرس هرکدام در 5 گروه 6 تایی شامل: (گروه کنترل، سالین، مورفین 1 mg/kg، مورفین 10 mg/kg و مورفین50 mg/kg) دسته بندی شدند. که پس از تزریق از نظر تعداد حرکات توسط دستگاه (Open Field) مورد بررسی قرار گرفته وبا هم مقایسه شدند. گروههای گفته شده در آزمایش قبلی 48 ساعت پس از تجربه اول به وسیله تجویز مورفین 1mg/kg به منظور تعیین حساسیت القا شده توسط تجویز قبلی مور فین، مجدداً مورد آزمایش حرکت سنجی قرار گرفتند.

در این مطالعه پس از مشاهده مستقیم چپ گرد یا راست گرد بودن حیوان و با ثبت تعداد حرکات حیوانات میزان تمایل آنها به مورفین بررسی شد. به منظور تجزیه وتحلیل اطلاعات از آزمونهای آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال ان تست توکی (Tukey) استفاده شد. در محاسبات آماری از نرم افزار SPSS وبرای رسم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده شد

یافته ها

نتایج در سه بخش مختلف: بافت شناسی، تعیین چپ برتری و راست برتری و در نهایت بخش پاسخ دهی به مورفین ارائه می گردد.

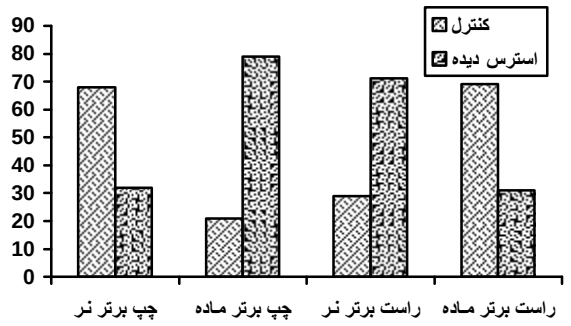
[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

ابتـدا جنـین هـا در فرمـالین10 % فـیکس و سـپس سـر حیوانات جهت بررسی های بافت شناسی بـرش داده شـد. ایـن برش ها با رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائـوزین (H & E) رنـگ آمیزی شده و ضخامت قـشر مـخ در نـواحی فرونتـال و پریتـال اندازه گیری شد (با استفاده از نرم افزار Motic). نتـایج نـشان داد که ضخامت قشر ناحیه فرونتال در گروه استرس دیده بسیار کمتر از گروه کنترل بود($p< 0/01$).



شکل شماره 1- برش ناحیه فرونتال مغز جنین های گروه کنترل (A) و گروه استرس دیده (B) در نمای 100 برابر

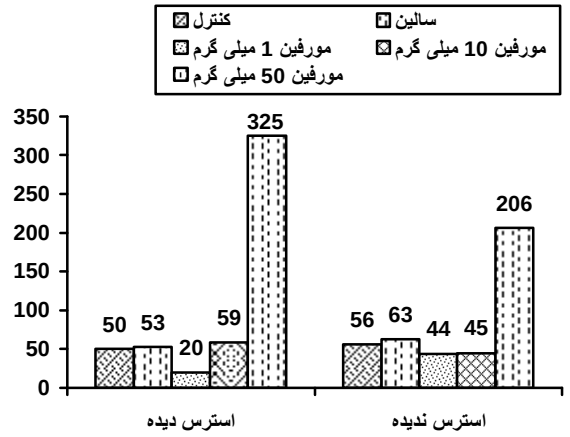
این آزمایش به طور مجزا بر روی حیوانـات نـر و مـاده انجام شد تا بتوانیم تاثیر استرس را ازنظـر جنـسیت تعیـین کنیم، نتایج در نمودار شماره -1 آمده اسـت. همچنانکـه در نمودار پیداست در گروه استرس ندیده میزان چپ برتری در موش های نر بسیار کم ولی در موش های ماده زیـاد اسـت. در حالیکه بر عکـس میـزان راسـت برتـری در موشـهای نـر گروهی که مادرانشان استرس دیده انـد بـسیار کـم وراسـت برتری در موش های ماده این گروه زیاد است ($p< 0/001$). در مورد موش هـای نـر و ($p<0/01$) در مـورد مـوش هـای ماده. این نتایج تاییدی بر نتایج بافت شناسی بدسـت آمـده بود و نشان می دهد که تغییـرات مورفولوژیـک دیـده شـده درگروهی که مادرانشان استرس دیده اند همخوان بـا تغییـر تمایل حیوانات در T-Maze می باشد.



نمودار شماره ۱- میزان چپ یا راست برتری به تفکیک جنسیت در موشهای نسل دوم مادران استرس دیده و گروه کنترل

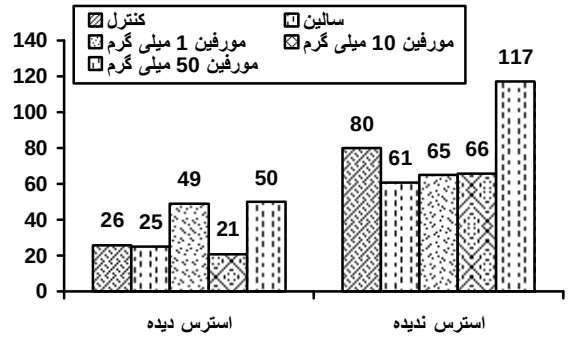
به این منظـور 5 گـروه حیـوان اسـترس دیـده و 5 گـروه حیوان گـروه اسـترس ندیـده، انتخـاب شـدند. حیوانـات گـروه استرس ندیـده بـه گروههـای کنتـرل (بـدون تزریـق)، سـالین، مـورفین 1 mg/kg، مـورفین 10 mg/kg و مـورفین mg/kg 50 تقسیم شدند، همین تقسیم بنـدی نیـز در مـورد حیوانـات استرس دیده انجام شد. گروه کنترل به این منظور انتخاب شـد که رفتار جـستجو (Explorery) در دو گـروه مقایـسه شـود. آزمایشات نشان داد که در گروه استرس ندیده ماننـد تجربیـات قبلی مورفین در دوزهای کم (1mg/kg)باعث القاء بی حرکتـی ودر دوز زیاد (50mg/kg) باعث القاء شـدید فعالیـت حرکتـی می گردد. که ازنظـر آمـاری کـاملا معنـی دار اسـت ($p<001/$، $p<0/05$) ولی در گروه اسـترس دیـده تجـویز مـورفین در دوز های کم باعث القا بی حرکتی نشد که این امـر تفـاوت عملکـرد مورفین را در دو گروه تا حدودی نـشان مـی دهـد. هـم چنـین تجویز مورفین بـا دوز زیـاد (50mg/kg) باعـث القـاء فعالیـت حرکتی گردید ولی این فعالیت حرکتی به اندازه ی القا فعالیـت حرکتی در گروه استرس ندیده، نبود. درواقع بایستی عنوان کرد که میزان فعالیت حرکتی تنها حدود 70 % گروه استرس ندیـده بود ($p<0/001$) که این یافته نیز تایید دیگـری بـر پاسـخگویی متفاوت گروههای استرس دیده به مورفین است.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]



نمودار شماره 2- تعیین اثر بخشی مورفین در القا بی حرکتی و یا فعالیت حرکتی شدید در موش های نسل دوم مادران استرس دیده و استرس ندیده

گروههای گفته شده در آزمایش قبلی 48 ساعت پس از تجربه اول به وسیله تجویز مورفین 1mg/kg (دوزی که باعث القا بی حرکتی می گردد) به منظور تعیین حساسیت القا شده توسط تجویز قبلی مور فین، مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنانکه در نمودار 3 پیداست تجویز دوز 1mg/kg مورفین در گروه استرس ندیده باعث القاء بی حرکتی در هر پنج گروه شامل گروههای کنترل، سالین، مورفین 1 mg/kg، mg/kg 10 و 50mg/kg گردیده است.



نمودارشماره 3- تأثیر تجویز دوز کم مورفین بر القا فعالیت حرکتی در حیوانات نسل دوم مادران استرس دیده و گروه کنترل

این یافته کاملاً با یافته های قبلی همخوان است. در حالیکه در گروه استرس دیده تجویز مورفین 1 mg/kg باعث القا فعالیت حرکتی در همه گروهها می شود، که فقط در گروهی که دوز 50 mg/kg دریافت کرده اند از نظر آماری معنی دار است. این امر نشان دهنده ی تفاوت آشکار حیوانات استرس دیده و استرس ندیده به مورفین می باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

مهمترین تکلیف یک سیستم بهداشتی در درجه اول پیشگیری و درجه دوم درمان می باشد.این تقسیم بندی مسئولیت ما را به انتخاب گزینه ی پیشگیری و تقدم آن بردرمان مجاب می کند. در بحث مربوط به وابستگی دارویی به مواد مخدر نیز همین مسئله نمود عینی دارد. و تحقیق حاضر به منظور مدل سازی بیولوژیک و بررسی یکی از دلایل تمایل به مصرف مواد مخدر یعنی "استرس" طراحی و اجرا شد.

استرس درواقع پاسخ به یک محرک خطرناک (آسیب رسان) است، و مفهومی است که تعریف کامل آن مشکل است چرا که این تفسیر ها بر اساس خصوصیات فردی متغیر است. هنس سل[1] که یک فرد پیشرو در بیان و بازکردن اصول عمومی فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی استرس است، استرس را این گونه تعریف می کند: "پاسخ غیر اختصاصی بدن به هر گونه آسیب" (8). مطالعات پیش کلینیکی زیادی نشان می دهند که استرسور های فیزیکی مثل Foot Shock و یا استرس محدودیت حرکتی و نیز استرسورهای روانی می توانند علتی برای مصرف مجدد مواد مخدر باشند. بعلاوه استرسورها می توانند باعث ایجاد اشتیاق برای اعتیاد در انسانها شوند. یک توضیح بالقوه برای این مساله سوء مصرف این مواد ازجمله: اپیوئیدها، محرکها، بالابرنده های میزان کورتیزول خون است که به نوبه خود سبب

1. Hans selye

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

افزایش سطح فعالیت سیستم پاداشی مزولیمبیک می شوند. با این مکانیسم ها، استرس می تواند در میل به مصرف دارو در معتادان دراولین مرحله مشارکت داشته باشد(9).

دل روزاریو[1] وهمکاران که روی تاثیر استرس محدودیت حرکتی در پیشرفت حساسیت به اثر تحریک حرکتی مورفین تحقیق کردند، پیشنهاد کردند:1- حساسیت به اثر محرک حرکتی مورفین بستگی به طول مدت استرس ندارد.2- تحریک هر دو رسپتور D1 وD2 دوپامینرژیکی برای توسعه اثر حساسیت به مورفین در اثر استرس محدودیت حرکتی لازم اند.3- یک سیستم اپیوئیدی نیز در این فرایند حساسیت درگیر است 4- تحریک رسپتورهای گلوتامات ئرژیکی NMDA در این اثر القایی محدودیت حرکتی حاد درگیر است(10).

یافته های تحقیق حاضر نشانه های جالبی از تغییر پاسخ دهی سیستم اپیوئیدی (و در نتیجه سیستم هایی که با این سیستم سروکار دارند) به مورفین در هنگام بروز استرس در نسل دوم را نشان داد. بایستی توجه کرد که یافته های قبلی همگی حاکی از آن بودند که استرس هایی که به فرد وارد می شود، می توانند در آینده باعث افزایش تمایل این فرد به مصرف مواد مخدر شود(2). برای مثال مافت[2] و همکاران در سال (2006) مشخص کردند که استرس جدا بودن از مادر می تواند موش های بزرگ آزمایشگاهی جوان را به سمت خود تجویزی کوکائین سوق دهد. (2)

محققین دیگری نیز نشان دادند که همین امر در مورد مورفین نیز صادق است.از سوی دیگر نتایج مشابهی برای مصرف الکل و آمفتامین ها نیز در مدل های حیوانی دیده شده است (11). هم چنین استرس شوک الکتریکی و یا شنای اجباری در آب سرد نیز می تواند مصرف داروهای مخدر را تسهیل کنند(3). از سوی دیگر در مطالعات انسانی نیز این امر دیده شده است که استرس دوران جنینی باعث بروز تمایل به مصرف سیگار در دوران بزرگسالی می شود (6). هم چنین استرس های دوران کودکی ارتباط مستقیمی با استعمال موادمخدر در بزرگسالی دارد (12). یک تحقیق در سال (2002) نشان داده است که افراد ساکن در اطراف برجهای دو قلوی تجارت جهانی میزان بیشتری از الکل، سیگار و ماری جوانا را نسبت به قبل از حوادث 11 سپتامبر مصرف می کردند (4). با توجه به این واقعیات مشخص می شود که بروز استرس، ارتباط مستقیمی با مصرف داروی مخدر در بزرگسالی هم در نمونه های انسانی و هم در مدل های حیوانی دارد.

از سوی دیگر تحقیقات نشان داده اند که بین اغلب استرس ها و داروهای اعتیاد آورمانند: کاکوئین، آمفتامین و مورفین پدیده ی حساسیت متقابل اتفاق می افتد و از نظر سلولی مولکولی نیز تحقیقات زیادی نشان داده اند که استرس با بروز حساسیت گیرنده های دوپامینی، گلوتاماتی و اپیوئیدی در ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته آکومبنس همراه است. اما نکته ی مهم این است که تاکنون تاثیر استرس وارد شده به مادر بر تمایل یا بهتر بگوئیم نحوه ی پاسخگویی سیستم های نوروترانسمیتری مورد تحقیق جدی واقع نشده است. که همین امر موضوع تحقیق ما می باشد.

بخش اول آزمایش های ما، نشان داد که جنین مادران استرس دیده مشابه، باعث افزایش میزان کورتیکوسترون پلاسما در موش های بزرگ آزمایشگاهی نر شده که احتمالاً چنین مکانیمسی در مورد حیوانات ما هم صادق می باشد. این که چه اثری هورمونهای استرسی بر رشد و تکوین دستگاه عصبی جنین دارند، هنوز مشخص نیست و بایستی در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار گیرد. اما به طور سربسته باید گفت احتمالاً این هورمونها در بروز تغییرات مورفولوژیک دیده شده در دستگاه عصبی جنین های مادران استرس دیده موثر است.

1. Del Rosario 2. Moffett

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

استرس مادر سبب تغییردر رشد بافتهای جنینی در سراسر بدن، مغز و غده فوق کلیوی دوطرف بدن می شود. استرس سبب ایجاد پاسخ های فیزیولوژیکی مختلفی از جمله فعال سازی محور (HPA)[1] و سیستم عصبی سمپاتیک می شود. استرس مادر می تواند مورفولوژی نورونهای مغزی جنینی از جمله نورونهای حاوی CRF در هسته های PVN[2] هیپوتالاموس را تغییر دهد. در مغز بالغین استرس سبب دژنره شدن و از دست رفتن نورونهای مغزی می شود.نورونهای مغزی جنینی در طی استرس مادر دچار تغییرات نورو توکسیک می شوند. نورونهای PVNدر گروه استرسی کوتاهتر می شوند. تغییرات نوروپاتولوژیک در اثر استرس طولانی مدت ممکن است ناشی از عمل نوروتوکسیک فوق العاده زیاد میزان گلوکوکورتیکوئیدها باشد که از غده آدرنال در طی استرس مادر از طریق جفت بداخل گردش خون جنین آزاد می شود باشد(13).

اخیراً پیشنهاد شده که اعتیاد به داروها محرک روانی می تواند با استرس و گلوکوکورتیکوئیدها در ارتباط باشد. مشخص شده حیواناتی که قبلا ودر زمان جنینی به طور آزمایشی در معرض استرس فیزیکی و یا محیطی قرار گرفته اند در مقایسه با حیواناتی که قبلا استرس ندیده اند،شدیدا به محرکهای روانی اعتیاد پیدا کرده اند. آزاد سازی گلوکوکورتیکوئیدها در زمان استرس باعث فعال شدن سیستم پاداشی درگیر در فرایندهای سرخوشی،درد و هیجان،سبب افزایش آزاد سازی دوپامین از سیستم مزولیمبیک و بویژه از هسته های آکومبنس می شود.این یافته ها پیشنهاد می کند که یک ارتباط بین سیستم دوپامینی مرکزی و محور HPA وجود دارد که میتواند تاثیرات سایکوپاتولوژیکی از جمله اعتیاد داشته باشد(14).

نقش لیگاند رسپتورهای اپیوئیدی - μ (مثل مورفین) در کنترل محور HPA مبهم باقی مانده است. برخی محققین ادعا کرده اند که پدیده پاسخ – استرس – محور HPA از طریق بتا – آندورفین داخلی و رسپتورهای اپیوئیدی - μ در هیپوتالاموس به طور قوی مهار می شود (15و16). در مقابل در موش های بزرگ آزمایشگاهی ثابت شده که تجویز حاد مورفین سطوح ACTH و کورتیکوسترون پلاسما را افزایش می دهد (17).

در قسمت دوم تحقیق پس از آنکه نوزادن نسل دوم به سن بلوغ رسیدند، تمایل آنها به چپ یا راست برتری در دستگاه T-Maze سنجیده شد. لازم به ذکر است بطور معمول در جامعه میزان چپ برتری حدود 10 در صد کل جامعه است و بنابراین راست برتری به عنوان پدیده غالب مطرح است. بسیاری از محققان چپ برتری را یک پدیده ی غیر طبیعی می دانند و آن را به بروز و اکنش های بدن مادر در هنگام بارداری نسبت می دهند؛ و معتقدند که افراد چپ برتر دارای سابقه استرس شدید در دوران زندگی جنینی بوده اند. هم چنین یک ارتباط مستقیم بین میزان چپ برتری و تمایل به مصرف الکل وجود دارد. هر چند این ارتباط در مورد سایر داروهای اعتیادآور به تایید نرسیده است. از این رو ما برای این که نشان دهیم که حیوانات گروه استرس آیا تفاوتی در ترجیح چپ و راست با گروه کنترل دارند این آزمایش را انجام دادیم. نتایج تعجب آور بدست آمده در تحقیق ما نشان داد که میزان چپ برتری در گروه آزمایشی کاملاً بیشتر از گروه کنترل است. هم چنین حیوانات گروه آزمایش میزان کمتری از خطا را نسبت به گروه کنترل داشتند.

این یافته به خودی خود شاید موید نظری نباشد، اما باید توجه داشت که تمایل حیوانات برای چپ یا راست برتری ممکن است با تمایل آنها برای داروهای اعتیاد آور نسبت داشته باشد و احتمالاً می توان با توجه به یافته های دیگر این تحقیق یک ارتباط مستقیم بین ترجیح چپ یا راست، تغییرات

1. Hypothalamus- Pituitary- Axis
2. Para ventricular Nucleus

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

مورفولوژیک دستگاه عصبی، استرس مادر و پاسخگویی به مورفین را پیدا کرد. در هر حال تحقیقات آینده در این زمینه می تواند بیشتر راه گشا باشد.

آزمایش های بعدی ما در واقع برای تعیین میزان و نحوه پاسخگویی حیوانات نسل دوم مادران استرس دیده و استرس ندیده طراحی و اجرا شد. نتیجه حاصله بسیار جالب توجه بود. تجویز مورفین در گروه کنترل هم چنانکه پیش بینی می شد باعث القا فعالیت حرکتی در دوز زیاد و کاهش حرکت در دوز کم گردید. این نتیجه قبلاً نیز به کرات گزارش شده است و از خواص اصلی مورفین به حساب می آید. هم چنین گروه کنترلی که سالین دریافت کرده بود و گروه کنترلی که هیچ دارویی دریافت نکرده بود از نظر میزان فعالیت حرکتی کاملاً یکسان بودند و این امر نشان می دهد که این حیوانات از نظر فعالیت جستجوگری کاملاً طبیعی می باشند.

در گروه آزمایش بر خلاف گروه کنترل تجویز مورفین در دوز کم، فعالیت حرکتی را در حیوانات کاهش نداد. مفهوم دیگر این جمله آنست که میزان پاسخگویی حیوانات گروه استرس دیده به مورفین کم شده است. همین امر در دوز زیاد مورفین نیز کاملاً دیده شد. حیواناتی که دوز بالای مورفین را دریافت کرده بودند به دو سوم فعالیت حرکتی گروه استرس ندیده رسیدند که این امر خود بیانگر عدم پاسخگویی به مورفین در گروه استرس دیده است. این یافته شاید در نظر اول کمی عجیب باشد، که حیوانات استرس دیده پاسخگویی کمتری نسبت به مورفین از خودنشان می دهند، اما بایستی بیان کرد که این امر به همین سادگی نیست. چرا که آزمایش بعدی در 48 ساعت پس از دریافت مورفین بر روی همین حیوانات حاکی از مسئله دیگری است. این آزمایش نشان داد که تجویز دوز پایین مورفین در این حیوانات در حالتی که دو روز از دریافت دوزهای قبلی مورفین آنها گذشته بود نتایج عجیبی را به دست داد. به این معنی که در گروه کنترل هم چنانکه پیش بینی می شد، میزان حرکت کاهش یافت اما در گروه آزمایش میزان حرکت در پاسخ به دوز کم مورفین بسیار افزایش یافت. این افزایش در همه ی دوزهای گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل معنی دار بود. مفهوم این جمله آن است که تجویز مورفین در حیوانات استرس دیده می تواند پاسخگویی متفاوتی را نسبت به حیوانات استرس ندیده ایجاد کند که این امر به القاء پاسخ های غیر طبیعی در آنها می انجامد. به همین دلیل اهمیت استرس روانی کاملاً در ایجاد تغییرات رفتاری در پاسخ به اپیوئیدها کاملاً نمایان می گردد.

نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر از چند جهت جالب توجه است، نخست آنکه القای یک استرس روانی نسبتاً خفیف (بی حرکتی کوتاه مدت) که بصورت غیر قابل پیش بینی برای حیوان القا می شد، توانست باعث بروز تغییرات عمده ای اولاً در مغز جنین، ثانیاً در ترجیح چپ و راست و ثالثاً در پاسخگویی به مورفین گردد. این سه پاسخ بصورت مجموع ما را به این نکته رهنمون می کنند که استرس القا شده در آزمایش ما به نحو فوق العاده ای توانسته است احتمالاً سازمان بندی و نحوه ی پاسخ گویی حیوان را به داروی پروتوتایپ اپیوئیدی (مورفین) تغییر دهد

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات جناب آقای دکتر بهرام دلفان معاونت محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و سرکار خانم دکتر راحله عصایی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان که در به سرانجام رساندن این پژوهش همکاری داشتند تشکر و قدردانی می شود.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

References

1. Ellenbroek BA, Van Der Kam EL, Van Der Elst MCJ, Cools AR. Individual differences in drug dependence in rats: The role of genetic factors and life events. Eur J Pharmacol, 2005; 526: 251-258
2. Moffett MC, Harley J, Francis D, Sanghani SD, Davis WI, Kuhar MJ. Maternal separation and handling affects cocaine self-administration in both the treated pups as adults and the dams. JPET, 2006; 317: 1210-1218
3. Enoch MA. Genetic and environmental influences on the development of alcoholism: resilience vs. risk. Ann NY Acad Sci 2006; 1094: 193-201
4. Vlahov D, Galea S, Resnick H, Ahern J, Boscarino JA, Bucuvalas M, et al. Increased Use of Cigarettes, Alcohol, and Marijuana among Manhattan, New York, Residents after the September 11th Terrorist Attacks. American Journal of Epidemiology, 2002; 155: 988-996
5. Yanga J, Lia, W, Liub X, Lia Z, Lib H, Yangb G, et al. Enriched environment treatment counteracts enhanced addictive and depressive-like behavior induced by prenatal chronic stress. Brain Res, 2006; 1125: 132-137
6. McFarlane A, Clark CR, Bryant RA, Williams LM, Niaura R, Paul RH, et al. The impact of early life stress on psychophysiological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. J Integr Neurosci, 2005; 4: 27-40
7. Carrasco GA, Van De Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol, 2003; 463: 235-272
8. Sely H. Stress in Health and Disease Butterworth, London. Senba, E, Ueyama, T (1997). Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. Neurosci. Res, 1976; 29: 183-207
9. Frane Richard J, Sheldon I, Miller Avram H. Mack Clinical Textbook of Addictive Disorders.Third Edition, Gilford, 2005:12
10. Del Rosario CN, Pacchioni AM, Cancela LM. Influence of acute or repeated restraint stress on morphine-induced locomotion: involvement of dopamine, opioid and glutamate receptors.Bahv Brain Res, 2002; 134(1-2): 229-238
11. Kalinichev M, Easterling KW, Holtzman SG. Periodic postpartum separation ration from the offspring results in long-lasting changes in anxiety-related behaviors and sensitivity to morphine in Long-Evans mother rats. Psychopharmacology (Berl, 2000; 152: 431-439
12. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am J Prev Med, 1998; 14: 245-258
13. Fujioka T, Sakata Y, Yaamaguchi K, Shibasaki T, Kato H, Nakamura S. The effects of prenanatal stress the development of hypothalamic

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

and substance abuse syndromes: heroin and related short-acting opiates in addiction contrasted with methadone and other long-acting opioid agonists used in pharmacotherapy of addiction, in Hormones, Brain and Behavior (PfaffD ed), 2000: 781-830

17. Igvar DM, Kuhn CM. Effects of specific mu and kappa opiate tolerance and abstinence on hypothalamo-pituitary-adrenal axis secretion in the rat. J Pharmacol Exp The, 1990; 255: 1287-1295

paraventricular neurons in fetal rats. Neuroscience,1999; 92(3): 1079-1088

14. Stefani G, Anna B, Daniel Z, William R. Brain neurotensin, psychostimulants, and stress – emphasis on neuroanatomical substrates. Elsevier peptides, 2006: 2364-2384
15. Nikolarakis KE, Almeoda OFX, Herz A. Feedback inhibition of opioid peptide release in the hypothalamus of the rat. Neuroscience, 1987; 23: 143-148
16. Kreek MJ, Borg L, Zhou Y, Schluger J. Relationships between endocrine functions

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]