اثر اعتیاد به مورفین والدین بر غلظت گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ فرزندان موش صحرایی

راحله عصایی ✦ علیرضا سرکاکی ✦✦ محمد بدوی ✦✦ ناصر پژوهی ✦✦✦

یافته / سال پنجم / شماره ۱۸

چکیده

مقدمه: شواهد نشان می‌دهد که اعتیاد یکی از والدین به مورفین منجر به اختلال در فرآیند یادگیری و حافظه فرزندان می شود. با توجه به نقش گلوتامات در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ بر یادگیری، در این مطالعه اثر اعتیاد یکی از والدین بر غلظت گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای فرزندان موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی ۲۰ سرموش صحرایی ماده و۸ سرموش صحرایی نر از نژاد ویستار با مصرف خوراکی مورفین با دوز ۳۲ میلی گرم / کیلوگرم، ۲بار در روز معتاد شدند. به منظور انجام جفت گیری ۲۰ سر موش ماده معتاد با ۸ سر موش نر غیر معتاد و ۲۸ موش نر معتاد با ۲۰ سر موش ماده غیر معتاد در قفس‌های جداگانه‌ای قرار گرفتند. پس از رسیدن فرزندان به سن بلوغ مایع خارج سلولی ناحیه شکنج دندانه‌ای آنها در حالت پایه و تحریک الکتریکی (بافرکانس ۱۰ هرتز و جریان ۷۰۰ میکرو آمپر) مسیر نفوذی، به روش میکرو دیالیز استخراج و با استفاده از دستگاه HPLC وردیاب فلورسنت اندازه‌گیری شد. نتایج به صورت میانگین± خطای معیار بیان گردید و نتایج به روش آنالیز واریانس دو طرفه مقایسه شدند.

یافته ها : در فرزندان نر گروه مادر معتاد، غلظت گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ به ترتیب ۰/۶۷±۰/۰۴؛ ۱/۱۱±۰/۱ ودر فرزندان ماده به ترتیب۰/۴۷±۰/۰۶؛ ۰/۸۸±۰/۰۵نانومول بود(n= ۵). مقادیر غلظت های مشابه درگروه پدر معتاد، به ترتیب ۱/۰۶±۰/۱۵؛ ۲/۰۳± ۰/۲و ۰/۹±۰/۰۵ ؛ ۱/۷۵±۰/۱۱ نانومول بود(n= ۵).

نتایج نشان داد که در فرزندان هر دو گروه مادر معتاد و پدر معتاد، غلظت گلوتامات خارج سلولی پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای نسبت به گروه شاهد حود به طور معنی داری کاهش یافته است. در گروه مادر معتاد میزان گلوتامات پایه و تحریکی در ناحیه شکنج دندانه‌ای در فرزندان ماده کمتر از فرزندان نر بود. میزان گلوتامات پایه و احریکی ناحیه شکنج دندانه ای فرزندان در گروه مادر معتاد به طور معنی داری کمتر از گروه پدر معتاد بود.

نتیجه گیری : با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف مورفین می‌تواند منجربه کاهش غلظت گلوتامات مایع خارج سلولی ناحیه شکنج دندانه‌ای در فرزندان گردد که به نوبه خود می‌تواند موجب اختلالاتی در روند حافظه و یادگیری شود. بنابر این آگاه کردن افکار عمومی از عواقب اثر اعتیاد بر فرزندان بایستی بیشتر مورد توجه قرارگیرد .

واژه های کلیدی: گلوتامات ، مورفین ، هیپوکامپ، موش صحرایی

✦ مربی- عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی لرستان
✦✦ استادیار - عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
✦✦✦ فوق لیسانس فیزیولوژی

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

مقدمه

اعتیاد معضل بزرگ جوامع امروزی است. اکثر افراد معتاد، جوان بوده و در سنین باروی می‌باشند (۱). در انسان تماس با مورفین طی بارداری[1] موجب عقب افتادگی کلی رشد و تکامل و اختلالاتی در تکامل سیستم عصبی مرکزی از قبیل اشکال در تطابق خود با شرایط جامعه، خشم غیر قابل کنترل، اعتماد به نفس ضعیف و پرخاشگری (۲،۳) و اختلال در فرآیند یادگیری و حافظه می‌شود (۱،۴). متأسفانه 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 و این در حالی است که مواردی از اختلالات تکاملی از قبیل کاهش تعداد نوزادان، کاهش وزن، نقص‌های مادرزادی، اختلالات رفتاری و اختلال دریادگیری و حافظه در فرزندان پدران معتاد گزارش شده است (۵). هیپوکامپ یکی از ساختارهای مغز می باشد که در فرآیند یادگیری و حافظه نقش مهمی دارد (۶). مسیر عصبی نفوذی[2] به ناحیه شکنج دندانه‌ای[3] هیپوکامپ، گلوتاماترژیک می‌باشدو نقش مهمی در ایجاد تقویت طولانی مدت[4] و شکل پذیری سیناپسی[5]، یادگیری و حافظه دارد (۷،۸،۹).

گلوتامات خارج سلولی آزاد شده از انتهای پیش سیناپسی، توسط ترانسپورترهای موجود در غشاء نورون‌ها و سلول‌های گلیال برداشته می‌شود. ترانسپورترهای سلول‌های گلیال نقش مهمی در تنظیم غلظت خارج سلولی گلوتامات در مغز دارند(۱۰).

با توجه به نقش گلوتامات ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ در ایجاد یادگیری، در این مطالعه اثر اعتیاد یکی از والدین به مورفین بر غلظت پایه و تحریکی گلوتامات ناحیه شکنج دندانه‌ای فرزندان در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و دمای $۲۴ \pm ۲c^{\circ}$) نگهداری شدند.

روش ایجاد اعتیاد: از ۵ روز قبل از جفت گیری، مورفین بادوز ۳۲ میلی گرم / کیلوگرم (محلول دکستروز ۵٪) به صورت خوراکی و ۲ بار در روز داده شد (۱۱) .

روش تعیین اعتیاد: برای این منظور، از تجویز داخل صفاقی نالوکسان با دوز $۲ mg/kg$ استفاده شد. علائم ترک مصرف دارو مانند پرش و بخصوص اسهال پس از گذشت ۳۰ دقیقه از زمان تزریق مشاهده شد. موش‌هایی که این علائم را نشان نمی دادند از دور آزمایش حذف شدند (۱۱).

حیوانات شاهد: به حیوانات ماده گروه شاهد۱ و نر گروه شاهد۲ ، هم حجم مورفین داده شده به حیوانات معتاد، دکستروز ۵٪ به صورت خوراکی و ۲ بار در روز داده شد.همچنین معادل نالوکسان تزریق شده به حیوانان معتاد، حیوانات شاهد نیز نالوکسان دریافت کردند.

تقسیم‌بندی حیوانات: گروه شاهد ۱: ماده غیر معتاد دریافت کننده دکستروز ۵٪ (n=۲۰) و نر غیر معتاد (n=۸).

گروه شاهد۲: ماده غیر معتاد (n=۲۰) و نرغیر معتاد دریافت کننده دکستروز ۵٪ (n=۸) .

گروه تجربی۱: ماده معتاد (n=۲۰) و نر غیر معتاد (n=۸).

گروه تجربی ۲: ماده غیر معتاد (n=۲۰) و نر معتاد(n=۸) .

جفت گیری و بارداری: در هر قفس،۵ سر موش ماده و۲ سرموش نر به مدت یک هفته قرارداده شدند.

از روز اول بارداری (زمان دیدن پلاک واژنی)، حیوانات باردار در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند. طی دوران جفت‌گیری

1- Prenatal morphine exposure
2- Perforant path
3 - Dentate gyras
4- Long tem Potentiation
5- Synaptic Plasticity

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

و بارداری، تجویز مورفین به حیوانات معتاد ادامه داشت. جهت جلوگیری از بروز سندرم ترک[1] در نوزادان، مقدار مورفین خوراکی مادر، طی ۱۰ روز اول پس از زایمان به تدریج کاهش داده شد تا به صفر رسید (۱۲).

نوزادان ۲۵ روزه از مادر جدا و به تفکیک جنسی در قفس های مجزایی نگهداری شدند تا به سن بلوغ رسیدند. سپس از هر گروه ۱۰ فرزند (از هر مادر ۲ فرزند، یکی نر و یکی ماده) در محدوده سنی ۱۴۰-۱۲۰ روز بطور تصادفی انتخاب گردید.

پروب میکرو دیالیز به شکل y با استفاده از غشاء دیالیز از جنس سلولز با قطر داخلی ۲۰۰ میکرون و طول مؤثر ۲ میلی‌متر (شرکت Eicom ژاپن) ساخته شد (۱۳). سپس درصد استخراج گلوتامات هر پروب اندازه‌گیری شد. الکترود تحریکی از جنس سیم استیل ($AISI_{316}$) با قطر ۰/۱۲۵mm ساخته شد. حیوانات با اورتان (۱/۵ گرم/کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی بیهوشی و در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. طبق اطلس پاکسینوو اعمال ضریب تصحیح، پروب در ناحیه شکنج دندانه‌ای با مشخصات AP=۳/۸mm، ML=۲/۴mm، DV= ۳/۳mm و الکترود تحریکی در ناحیه مسیر نفوذی با مشخصات AP=۸/۱mm، ML=۴/۳mm، DV=۲/۷mm کاشته شد (۱۴). ۱۴تا ۱۶ ساعت پس از کاشت پروب، مایع مغزی نخاعی مصنوعی حاوی $MgCl_2$=۰/۹mM، CaCl2=۱/۲mM، NaCl=۱۴۷mM، KCl=۴mM در آب سه بار تقطیر با PH معادل ۷/۴-۷/۲ (۱۵) توسط پمپ میکروسرنگ به داخل پروب با سرعت ۲ میکرولیتر در دقیقه پرفیوز شد. ۱/۵ ساعت پس از شروع پرفیوزن (جهت تثبیت غلظت گلوتامات خارج سلولی) نمونه‌های میکرودیالیز ۱۱۰-۹۰ دقیقه جمع آوری شد .نمونه ها در ویال های پلاستیکی درب دار میکروسانتریفیوژکه در داخل یخ قرار داشت جمع آوری شد؛ سپس مسیر نفوذی به مدت ۲۰ دقیقه با فرکانس HZ ۱۰ و جریان ۷۰۰ میکروآمپر تحریک و طی زمان فوق نمونه حاصل از تحریک جمع آوری شد(۱۶). نمونه‌های جمع آوری شده بلافاصله در درجه حرارت°c۸۰- قرار داده شد.

در پایان برای اطمینان از قرار گرفتن پروب در ناحیه شکنج دندانه ای و الکترود تحریکی در مسیر نفوذی، مغز حیوان خارج می شد و در فرمالین ۱۰٪ ثابت می گردید. سپس از محل پروب که قبلا باتزریق رنگ مشخص شده و الکترود تحریکی که قبلا با جریان الکتریکی محل ورود آن سوزانده شده، برش هایی تهیه شد تا محل صحیح قرار گرفتن پروب تائیدگردد. نمونه هایی که محل قرار گرفتن پروب یا الکترود تائید نشد از نمونه های مورد مطالعه حذف شد.

غلظت گلوتامات نمونه‌ها با استفاده از دستگاه HPLC و ردیاب فلوروسنت اندازه گیری شد.از ستون با ابعاد ۱۲۵×۴ mm (Spherinage C۱۸۲ ،۵μm) و ردیاب فلوروسنت (Knuuer RF-۱۰A×L) استفاده گردید. فاز متحرک حاوی بافر استات سدیم با غلظت ۵۰mM و متانول (۱۹٪) با PH=۷، سرعت پرفیوزن[1] میلی لیتر/دقیقه وحجم نمونه تزریق ۲۰ میکرو لیتر بود.

محاسبه مدت زمان احتباس[2] (مدت زمان لازم برای عبور ماده از ستون و شناسایی آن توسط ردیاب)، ارتفاع پیک و مساحت سطح زیر پیک‌های حاصله به صورت اتوماتیک توسط دستگاه انجام و ثبت شد.

روش آماری: نتایج به صورت میانگین و خطای معیار (Mean±SE)، با استفاده از نرم افزار STATISTICA و آنالیز واریانس دو طرفه و تست توکی (Tukeys'HSD) مقایسه شدند. P< ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

غلظت گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ فرزندان نر در گروه‌های شاهد ۱ ، شاهد۲ ، تجربی ۱ و تجربی ۲ در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

1. Withdrawal Syndrom
2. Retention Time

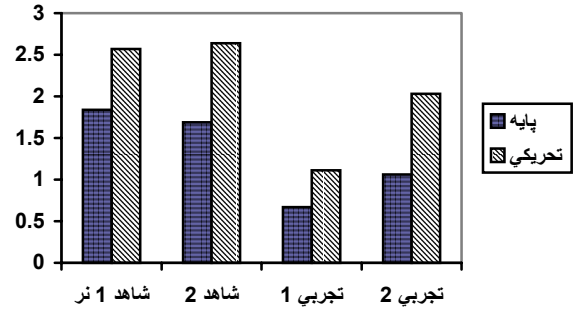
[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

جدول شماره ۱: غلظت گلوتامات پایه و تحریکی فرزندان نر و ماده در گروههای مختلف بر حسب نانومول

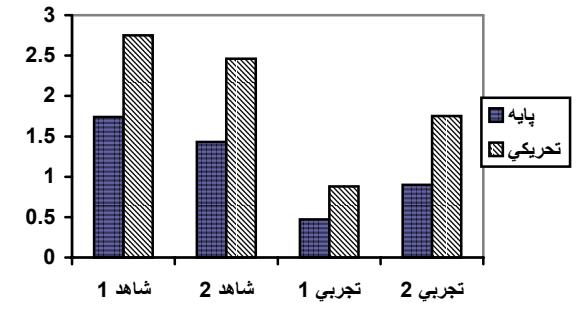
غلظت گلوتامات	پایه Mean±SD	تحریکی Mean±SD	پایه Mean±SD	تحریکی Mean±SD
شاهد ۱	۱/۸۴±۰/۰۶	۲/۵۷±۰/۱	۱/۷۴±۰/۲	۲/۷۵±۰/۱۶
شاهد ۲	۱/۶۹±۰/۰۵	۲/۶۴±۰/۱۲	۱/۴۳±۰/۱۴	۲/۶۴±۰/۲
تجربی ۱	۰/۶۷±۰/۰۴	۱/۱۱±۰/۱	۰/۴۷±۰/۰۶	۰/۸۸±۰/۰۵
تجربی ۲	۱/۰۶±۰/۰۵	۲/۰۳±۰/۲	۰/۹±۰/۰۵	۱/۷۵±۰/۱۱

n=5

در تمام موارد فوق غلظت گلوتامات تحریکی به طور معنی داری (P<۰/۰۰۱) بیشتر از غلظت گلوتامات پایه بود (نمودارهای ۲و۱).



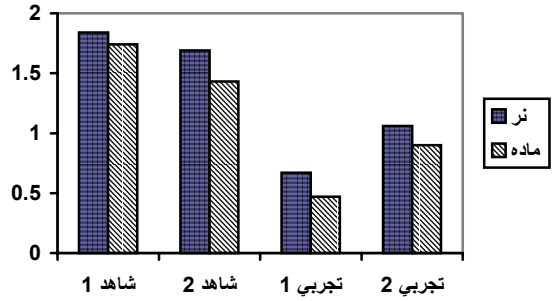
نمودار ۱- مقایسه غلظت های گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای فرزندان نر در گروه‌های شاهد و تجربی (معتاد) در موش صحرایی



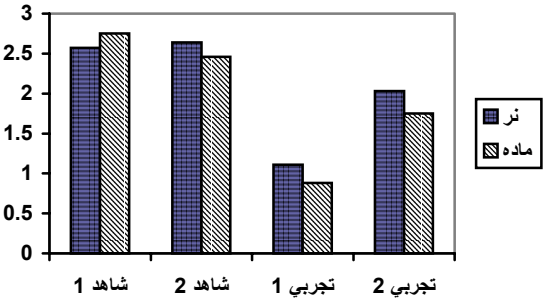
نمودار ۲- مقایسه غلظت های گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای فرزندان ماده در گروه‌های شاهد و تجربی (معتاد) در موش صحرایی

غلظت گلوتامات پایه و تحریکی هر دو جنس در گروه‌های تجربی ۱و۲ به طور معنی داری به ترتیب کمتر از مقادیر مشابه درگروه‌های شاهد ۱ (P<۰/۰۰۰۱) و شاهد۲ (P<۰/۰۱) بود (n=۵). همچنین غلظت گلوتامات پایه و تحریکی هر دو جنس در گروه تجربی ۱ به طور معنی داری (p<۰/۰۰۱) کمتر از مقدار مشابه در گروه تجربی۲ بود (n=۵).

در گروه تجربی ۱، غلظت گلوتامات پایه و تحریکی فرزندان ماده به طور معنی داری (P<۰/۰۱) کمتر از مقادیر مشابه در فرزندان نر بوده (n=۵) (نمودار های ۳ و۴) در حالیکه مقادیر مشابه در گروه‌های دیگر اختلاف معنی دار نداشت.



نمودار۳- مقایسه غلظت های گلوتامات پایه ناحیه شکنج دندانه ای در فرزندان نر و ماده گروههای شاهد و تجربی (معتاد)در موش صحرایی



نمودار۴- مقایسه غلظت های گلوتامات تحریکی ناحیه شکنج دندانه ای در فرزندان نر و ماده گروههای شاهد و تجربی (معتاد) در موش صحرایی

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اعتیاد موش‌های صحرایی ماده به مورفین طی بارداری موجب کاهش میزان گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ در فرزندان می شود. غلظت پایه گلوتامات خارج سلولی در سیستم عصبی

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

مرکزی پستانداران عمدتا توسط دو ترانسپورتر GLT-1[1] و GLAST[2] واقع در غشاء آستروسیت تنظیم می‌شود (۱۷). با توجه به اینکه مورفین موجب تغییر بیان mRNA ترانسپورتر GLT-1 می‌شود (۱۰). بنابر این احتمال دارد که کاهش غلظت پایه گلوتامات ناشی از اثر مورفین بر بیان mRNA ترانسپورتر GLT-1 باشد. در سیستم عصبی مرکزی غلظت اسید آسکوربیک نسبت عکس با غلظت گلوتامات دارد که این به دلیل وجود یک سیستم تبادلی آسکوربات/گلوتامات در مغز است (۱۸). مصرف مورفین از طریق تحریک این سیستم تبادلی سبب کاهش غلظت گلوتامات می‌شود (۱۸). بنابر این احتمال دارد که تماس با مورفین در دوران بارداری از طریق تغییراتی در تکامل این سیستم تبادلی آسکوربات/گلوتامات، باعث بازجذب بیشتر گلوتامات و در نتیجه کاهش غلظت پایه گلوتامات خارج سلولی ناحیه شکنج دندانه‌ای شده باشد.

گلوتامات نوروترانسمیتر بسیاری از مسیرهای هیپوکامپ می باشد و شواهد زیادی مبنی بر نقش محوری افزایش کلسیم داخل سلولی بدنبال دپولار یزاسیون، در رهایش نوروترانسمیتر وجود دارد. کانالهای کلسیمی P-Q و N نقش مهمی در افزایش غلظت یون کلسیم داخل سلولی و در نتیجه رهایش گلوتامات از انتهای اعصاب دارند (۱۹). مهار کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ، واقعه سلولی است که اساس اثرات اپیوئیدی در جهت کاهش تحریک پذیری سلولی و آزاد شدن نوروترانسمیتر موجب می شود. کاهش جریان کلسیمی وابسته به ولتاژ ناشی از فعال شدن گیرنده‌های اپیوئیدی مو (μ) و دلتا (Δ) و از طریق پروتئین‌های Gi وGo می‌باشد (۲۰). مصرف اپیوئیدها در دروان بارداری سبب تغییر در فعالیت GTPase، Gi، Go می‌شود (۲۱). بنابراین احتمال دارد که این تغییرات منجربه کاهش جریان کلسیمی وابسته به ولتاژ و در نتیجه کاهش رهایش گلوتامات شود.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در فرزندان گروه تجربی ۱(ماده معتاد) غلظت گلوتامات پایه و تحریکی ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ در جنس ماده کمتر از جنس نر است (نمودارهای ۳و۴).

از آنجایی که زمان بندی تکامل مغز در دو جنس متفاوت است، تماس با مورفین در دوران بارداری می تواند پاسخهای متفاوتی در فرزندان نر و ماده ایجاد کند (۱۶). همچنین در این مطالعه غلظت گلوتامات پایه و تحریکی در فرزندان گروه تجربی ۲ (پدر معتاد) کاهش یافته بود. گزارشی مبنی بر علت کاهش گلوتامات در فرزندان پدرمعتاد وجود ندارد. از آنجاکه تنها راه اعمال اثرات مورفین مصرف شده توسط پدر بر روند تکامل جنین از راه مایع منی می‌باشد. لذا جهت یافتن دلایلی مبنی بر کاهش گلوتامات فرزندان پدر معتاد می توان به اثرات مورفین بر مایع منی استناد کرد. اخیرا چندین مکانیسم احتمالی که به وسیله آن تماس پدربه داروها ممکن است موجب اختلالاتی در فرزندان گردد، بررسی شده است (۲۲). مکانیسم‌های احتمالی شامل تغییرات ژنتیکی اسپرم (اثر بر سلول‌های ژرمینال)، اثرات سمی یا اپی ژنتیک اسپرم(تغییرات غیر موتاسیونی که روی بیان ژن اثر می گذارد) (۲۳،۲۴)، اثرات غیر مستقیم داروها روی بیضه، اپی دیدیم، ارگان‌های فرعی جنسی و انتقال مستقیم مواد سمی به دستگاه تناسلی ماده از طریق مایع منی است (۲۵). همچنین ممکن است داروها به اسپرم چسبیده و با ورود به اووسیت منجر به اثرات سمی در جنین شوند(۲۵).

غلظت گلوتامات پایه و تحریکی فرزندان گروه تجربی ۱ کمتر از مقادیر مشابه درگروه تجربی ۲ بود. این کاهش می تواند به دلیل تماس بیشتر فرزندان گروه تجربی ۱ به مورفین طی دوران جنینی باشد. بررسی سایر مکانیسم‌های احتمالی از جمله اثرات مورفین در مسیرهای بیوشیمیایی ترشح گلوتامات و اختلالات احتمالی ناشی از تغییرات اپیوئیدهای داخلی بدنبال مصرف مورفین نیاز به بررسی بیشتر دارد. با توجه به نتایج این مطالعه اعتیاد به مورفین والدین می‌تواند منجربه کاهش غلظت

1. Glutamate transporter
2. Glutamate aspartate transporter

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

گلوتامات مایع خارج سلولی ناحیه شکنج دندانه‌ای در فرزندان واحتمالا اختلالاتی در روند حافظه و یادگیری شود. بنابر این آگاه کردن افکار عمومی از عواقب اثر اعتیاد بر فرزندان بایستی بیشتر مورد توجه قرارگیرد.

References

1. Slamberova R, Schindler CJ, Pometlova M, Urkati C, Purow- Schindler JA, and Vathy I. Prenatal morphine exposure differentially alters learning and memory in male and female rats. Physiology and Behavior, 2001; 73: 93-103
2. Siddiqui A, HaQ S, and Shah Bh. Perintal exposure to morphine disrupts brain norepinephrine, ovarian cycliCity, and sexual receptivity in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1997; 58(1): 243-48
3. SiddiQui A, HaQ S, Shahary S, and Haider G. Morphine induces Reproductive changes in female rats and their male offspring. Reproductive Toxicoliogy, 1995; 9 (2): 143-151

۴- علیزاده منصوری، ف؛ معتمدی، ف؛ فتح الهی و همکاران. نقش تجویز مزمن مورفین بر روند تقویت طولاتی مدت (LTP) در ناحیه CA1 برش‌های هیپوکامپ موش صحرایی. مجله فیزیولوژی فارماکولوژی، جلد، شماره ۱، بهار و تابستان ۱۳۷۶، صص

5. Nelson Bk, Moorman WJ and Schrader SM. Review experimental male mediated behavioral and neurochemical disorders. Neurotoxicology and Teratology, 1996; 18(6): 611-616
6. Tavares M and Silva M. Body weight gain and hippocampal volumes of rat exposed neonataly to Psychostimulants. Brain Res, 1993; 619: 137-145
7. Itoy- Tabata K, Makimura M, Fukuda H. Acute and Chronic intracerebro ventricular morphine infusion affect long term potentiation differently in the lateral perforant path. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2001; 70: 353-358
8. Maleszka R, Helliwell P, Kucharski R, Pharmacological interference with glutamate re-uptake impairs long term memory in the honeybee, apis mellifera. Behavioral Brain Research, 2000; 115: 49- 53
9. Saransaar P, and Oja SS. Age related changes in the uptake and release of glutamate and aspartate in the mouse brain. Mechanisms of aging and development, 1995; 81: 61-71
10. Ozawa T, Nakagawa T, Shige K, Minami M, Satoh M. Changes in the expersion of glial glutamate transporters in the rat brain accompanied with morphine dependence and naloxone precipitated withdrawal. Brain Research, 2001; 905: 254-258
11. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD and Mayer DJ Continious co-administration of dextromethorphan or MK- 801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone reversible attenuation of morphine tolerance, Pain, 1996; 67: 79-88
12. Tsang D, and Nasg SC. Effect of antinatal exposure to opiates on the development of opiates receptors in rat brain. Brain Resesrch, 1980; 188:199-206
13. Itashimoto A, Kanada J and Oka T. Effects of N- methyl- D- aspartate. Kainate or veratridine on extracellular concentration of free D- serine and L-glutamate in rat Striatum:An in vivo microdialysis study. Brain Research Bulletin, 2000; 53(3): 347-351

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

14. Robinson GB, and Racine RJ. Interaction between septal and entorhinal inputs to the rat dentate gyrus: facilitation effects. Brain Res, 1986; 379: 63-67
15. Vathy I. Prenatal opiate exposure: long term CNS consequences in the stress system of the offspring. psychoneuroendocrinology, 2002; 27: 273-283
16. Florin- Lencher SM, Druhan JP, Aston-Jones G, and Valentino RJ. Enhanced norepinephrine release in prefrontal cortex with burst stimulation of the locus coeruleus, Brain Research, 1996; 742: 89-97
17. Mullany P, Connolly S, and Lynch MA. Aging is associated with changes in glutamate release, protein tyrosine kinase and ca^{2+}/ calomodulin- dependent protein kinaseII in rat hippocampus. European Journal of Pharmacology, 1996; 309: 311-315
18. Enrico P, Mura MA, Esposito G, Serra P Migheli R, De Natale G, Desole MS and et al. Effect of naloxone on morphine-induced changes in striatal dopamine metabolism and glutamate, ascorbic acid and uric acid release in freely moving rats. Brain Research, 1998; 797: 94-102
19. Pereira DB, Carvalho AP, And Duarte CB. Non specific effects of the MEK inhibitors PD098059 on glutamate release from hippocampal synaptosomes. Neuropharmacology, 2002; 48: 9-19
20. Rimanoczy A, and Vathy I. Prenatal exposure to morphine alters brain μ opioid receptor characteristics in rats. Brain Reserch, 1995; 690: 245-248
21. Zamir I, and Yanai J. GTPase activity in mouse hippocampus membranes following prenatal exposure to heroin and phenobarbital. Biochemical Pharmacology, 1995; 50(1): 127-130
22- Hales BF, Grossman K, and Robaire B. Increased post implantation loss and malformations among the F2 progeny of male rats chronically treated with cyclophosphamide. Teratol, 1992; 45: 671-678.
23. Wyrobek AJ, Gordon LA, Burkhart JG. An evaluation of human sperm as indicators of chemically induced alterations of spermatogenic function. Mutation Res, 1983; 15: 73-148
24. Wyrobek AJ. Methods and concepts in detecting abnormal reproductive outcomes of paternal origin. Reprod Toxicolo Suppl, 1993; 1: 3-16
25. Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome An overview. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1996; 55(4): 691-700

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