



Effect of chronic morphine exposure during the neonatal period on the anxiety-like behavior of immature rats

Morteza Gholami, Akbar Hajizadeh Moghaddam*

Dept. of Biology, Faculty of Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Received: 12 June 2012

Accepted: 13 Aug 2012

Abstract

Introduction: Several studies have reported anti-anxiety effects of morphine in adult rats. The present study examined the effect of chronic morphine injections in infancy and before puberty on anxiety-like behavior in immature rats.

Methods: Neonate rats (n=35) were randomly chosen and divided into two groups. On postnatal days 8-14, one group received saline and the other one received morphine. On postnatal day 21, each group was divided into subgroups. These subgroups received either morphine or saline according to the type of group on postnatal days 22-28. Finally, on postnatal days 22 and 28, rate of anxiety was studied in a plus maze.

Results: On day 24 after birth, morphine increased percentage of open arm time in all groups ($P < 0.001$). This percentage on day 28 was highest for morphine groups compared with the control group ($P < 0.001$). The number of open arm entry on day 24 after birth was significantly increased, for both groups treated with morphine ($P < 0.05$). The greatest difference was observed on day 28 for re-treated rats with fixed dose of morphine compared to the control group ($P < 0.001$). Locomotor activity on days 24 and 28 after birth for both groups treated with morphine was more than the other groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Chronic morphine administration in the neonatal period caused reduced anxiety-like behavior in immature rats. Also, re-exposure to morphine at a fixed dose had an age related anti-anxiety effect that increased in older rats.

Key words: anxiety, chronic morphine, neonatal period, immature rat

* Corresponding author e-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

اثر مواجهه با مرفین مزمن در دوره نوزادی بر رفتارهای شبه اضطرابی موشهای صحرایی نابالغ

مرتضی غلامی، اکبر حاجی زاده مقدم*

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر

پذیرش: ۲۳ مرداد ۹۱

دریافت: ۲۳ خرداد ۹۱

چکیده

مقدمه: مطالعات متعددی اثرات ضد اضطرابی مرفین را در موشهای صحرایی بالغ گزارش نمودند. مطالعه حاضر به بررسی اثرات تزریق مزمن مرفین در دوران نوزادی و قبل از بلوغ بر رفتارهای اضطرابی موشهای نابالغ می‌پردازد.

روش‌ها: نوزادان موش صحرایی (۲۵ سر) به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در سن ۸ تا ۱۴ روزه حیوانات با توجه به نوع گروه مرفین یا سالین دریافت کردند. سپس در روز ۲۱ هر گروه به زیرگروههایی تقسیم شد و در سن ۲۲ تا ۲۸ روزه با توجه به نوع گروه دوباره مرفین یا سالین دریافت کردند. نهایتاً در روز ۲۴ و ۲۸ میزان اضطراب آنها توسط ماز بعلاوه مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: در روز ۲۴ بعد از تولد مرفین در تمامی گروهها درصد حضور در بازوی باز را افزایش داد ($P < 0.001$). این درصد در روز ۲۸ برای گروههای مرفینی به بیشترین میزان در مقایسه با گروه کنترل رسید ($P < 0.001$). تعداد ورود به بازوی باز در روز ۲۴ برای دو گروه برخوردار مجدد با مرفین افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$), اما در روز ۲۸ برای گروه برخوردار مجدد با مرفین دوز ثابت بیشترین تفاوت را از گروه کنترل داشت ($P < 0.001$). فعالیت حرکتی در روزهای ۲۴ و ۲۸ بعد از تولد برای هر دو گروه تزریق مجدد با مرفین بیشتر از سایر گروهها بود ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: مرفین مزمن در نوزادی باعث کاهش رفتارهای اضطرابی موشهای صحرایی نابالغ می‌گردد. همچنین، مواجهه مجدد با مرفین مزمن با دوز ثابت اثر ضد اضطرابی وابسته به سن دارد که با افزایش سن افزایش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: اضطراب، مرفین مزمن، دوره نوزادی، موش صحرایی نابالغ

مقدمه

اوپیوئیدها به عنوان داروی تسکین دهنده درد از مدت‌ها پیش مورد استفاده می‌گرفت. ترکیبات اوپیوئیدی اثرات فارماکولوژیکی خود را از طریق فعال نمودن گیرنده‌های اوپیوئیدی μ ، δ و κ اعمال می‌کنند [۱۵، ۲۷].

مطالعات نشان می‌دهند که در موقع قطع مصرف مرفین توازن عملکردی بسیاری از میانجی‌های عصبی از جمله سروتونین و گابا برهم می‌خورد [۱۴]. بطوری که در مراحل اولیه، فعالیت نورون سروتونرژیک افزایش و در زمان قطع مصرف اوپیوئیدها با فعال شدن نورون گابارژیک فعالیت نورون سروتونینی در ناحیه هسته راف خلفی کاهش می‌یابد [۱۰]. از

سطوح پایین اضطراب می‌تواند موجب تسلط فرد بر محیط شود و آگاهی او را نسبت به تهدید بالقوه افزایش دهد. اما اضطراب شدید، تداوم رفتاری فرد را بر هم می‌زند و از پاسخ منطقی وی جلوگیری می‌کند و از شایع‌ترین اختلالات روانی با شیوع ۳۰/۵٪ در زنان و ۱۹/۵٪ در مردان است [۱۲، ۱۷].

a.hajizadeh@umz.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

مواد و روش ها

در این پژوهش موشهای صحرایی ماده نژاد ویستار ۱۲ هفته تهیه شده از انستیتو پاستور به مدت یک هفته برای سازش با محیط در حیوانخانه گروه نگهداری شد. سپس موشهای ماده با موشهای نر هم نژاد خود دو به دو آمیزش جنسی داده شده و پس از مشاهده پلاگ واژینال به معنی تایید جفت گیری، موشهای ماده بصورت گروههای ۵ تایی در قفسهای جدا از موشهای نر نگهداری شدند. فرزندان نر متولد شده از موشها به صورت تصادفی به ۵ گروه ۷ تایی ($n=35$) تقسیم شده و بین مادران توزیع شدند و تا پایان شیردهی کنار موش مادر نگهداری شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی / تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت ۷ صبح) و دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد بود. موشها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. لازم به ذکر است که کلیه مراحل تحقیق و عملیات آزمایشگاهی روی حیوانات، با رعایت مقررات بین المللی اخلاق عملی و حمایت از حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت. در روز اول بعد از تولد نوزادان به ۲ گروه به نامهای، گروه سالینی ($n=14$)، گروه مرفینی ($n=21$) تقسیم شدند. از روز ۸ تا ۱۴ بعد تولد به مدت ۷ روز متوالی هر روز بین ساعت ۹-۱۰ صبح به صورت زیر جلدی و از ناحیه پشت گردنی و در حجم ثابت 0.6 ml مرفین یا سالین تزریق شد. دوزهای افزایشی مرفین به ترتیب زیر تزریق شد: مقادیر 3 mg/kg ، 6 ، 9 ، 12 ، 15 ، 18 ، 21 که در روز ۸ بعد تولد از دوز 3 mg/kg شروع شده و به دوز 21 mg/kg در روز ۱۴ ختم شد. سپس موشها کنار مادر نگهداری شده و در روز ۲۱ از شیر گرفته شدند. در این روز هر گروه به زیر گروههایی تقسیم شد که این گروهها از روز ۲۲ مجدداً در معرض مرفین یا سالین به مدت ۷ روز و به صورت تکرار همان دوزهای افزایشی مرحله اول، قرار گرفتند. بنابراین گروهها به صورت زیر نام گذاری می شوند:

۱. گروه سالین که حجم مجدد سالین دریافت کردند (سالین+سالین).
۲. گروه سالین که مرفین افزایشی دریافت کردند (سالین+مرفین).
۳. گروه مرفین که مرفین با دوز ثابت دریافت کردند (مرفین+مرفین دوز ثابت).

طرفی مطالعات متعددی نشان دادند که این نورونها نقش مهمی را در تعدیل رفتارهای شبه اضطرابی و بروز بیماریهای اضطرابی ایفا می کند [۹]. مرفین با تجویز مکرر و تناوب موجب حساسیت رفتاری (Behavioral sensitization) می گردد که با افزایش مزمن فعالیت حرکتی [۲۴] و خصوصیات انگیزشی [۳۲] همراه است. حساسیت رفتاری در گسترش اعتیاد و به میزان زیادی در برگشت پذیری دارویی، حتی بعد از ترک طولانی مدت دارو نقش مهمی دارد [۶]، و افزایش اثر رفتاری ناشی از تجویز تکراری داروهای محرک را توضیح می دهد [۱۱، ۲۰].

در مورد سیستمهای موثر در حساسیت رفتاری ناشی از مرفین، گرچه سیستم دوپامینرژیک نقش زیادی دارد، اما نوروترانسمیترهای دیگر مانند سروتونین، گابا، گلوتامات و اکسید نیتریک نیز در این امر می توانند نقش داشته باشند [۲۸، ۳۴]. دوران نوزادی و شیر خواری در موش صحرایی دوران حساسی است که تکامل سیستمهای عصبی و شکل گیری سیناپسها بطور عمده در این دوره صورت می گیرد که تقریباً معادل سه ماهه سوم دوره جنینی در انسان است [۱۴] و نوزاد از نظر فیزیولوژیکی در حالت نابالغ قرار دارند [۱۸].

از طرفی از آنجا که اکثر افراد معتاد، جوان و در سنین باروری می باشند [۲۵]، از این رو نوزادانی که بدلیل اعتیاد مادران با غلظت های زیاد این مواد در زمانهای مختلف از بارداری مواجه می شوند اختلالات رفتاری و روانی در آنها القاء می گردد [۳۰].

علاوه بر این نوزادان اغلب در معرض دردهایی با علل مختلف قرار دارند. در طی دهه های گذشته از اپیوئیدها برای اثر ضد دردی آنها در واحد مراقبت های ویژه از نوزادان (NICU) استفاده گسترده ای شده است [۴]. بنابراین باتوجه به استفاده زیاد از مرفین در نوزادی و ادامه تکامل سیستم عصبی در این دوره به نظر می رسد بررسی تأثیر مرفین مزمن در نوزادی و با افزایش سن بر میزان اضطراب موشهای صحرایی نابالغ و تفاوت بین اثرات مرفین بر اضطراب در اوایل زندگی با دوران نزدیک بلوغ، ضروری باشد. مطالعه حاضر به منظور بررسی مقایسه اثرات مواجهه با مرفین مزمن از دوره نوزادی تا قبل از بلوغ بر رفتارهای شبه اضطرابی موشهای صحرایی نابالغ انجام پذیرفت.

$$OAT+CAT \times 100/OAT\%= OAT$$

Close Arm Time (CAT) زمانی که موش در بازوی باز

طی کرده است.

% Open Arm Entries (OAE) عبارت از درصد زمانی

تعداد دفعاتی که موش وارد بازوی باز شده است و نحوه محاسبه آن به این ترتیب می‌باشد:

$$OAE+CAE \times 100/OAE\%= OAE$$

مجموع ورود به بازوهای باز و بسته نیز Locomotor

Activity (LA) نامیده می‌شود.

آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۵ انجام شد. از آنجا که داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند برای آنالیز چند گروهی از آزمون ANOVA-Tukey test و برای مقایسه دو گروهی از One-sample T Test (آزمونهای پارامتریک) استفاده شد. سطح معنی داری $P < 0.05$ انتخاب شده و نتایج بصورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده است.

یافته ها

شکل ۱ اثر مرفین افزایشی در دوران نوزادی و در معرض قرارگیری مجدد با دوز ثابت و یا افزایشی مرفین قبل از بلوغ را روی درصد زمان ورود به بازوی باز (OAT%) در روزهای ۲۴ و ۲۸ بعد از تولد را نشان می‌دهد. درصد زمان ورود در بازوهای باز از حساسیت بیشتری نسبت به درصد تعداد دفعات ورود به بازوهای باز، برای تعیین اثرات اضطرابی دارو برخوردار است [۷]. ابتدا بین گروه کنترل با گروههای مرفینی هم سن مشاهده شد که مرفین در روز ۲۴ بعد از تولد باعث افزایش OAT% می‌گردد [$F(4, 35) = 16/74, P < 0.001$] در حالی که این اثر در روز ۲۸ بعد از تولد برای اکثر گروهها بجز سالیین+مرفین افزایش یافت [$F(4, 35) = 53/99, P < 0.001$]. در گروه مرفین+سالیین مقدار OAT% در روز ۲۴ بعد از تولد بیشتر از روز ۲۸ بود (T -test, $P < 0.003$). در حالی که این اثر برای گروههای سالیین+مرفین و مرفین+مرفین دوز ثابت در روز ۲۸ بعد از تولد بیشتر از روز ۲۴ بود (به ترتیب، $P < 0.009, P < 0.001$, T -test).

شکل ۲ درصد دفعات ورود به بازوی باز (OAE%) را در مورد بررسی اثر مرفین در دوران نوزادی تا قبل از بلوغ و در

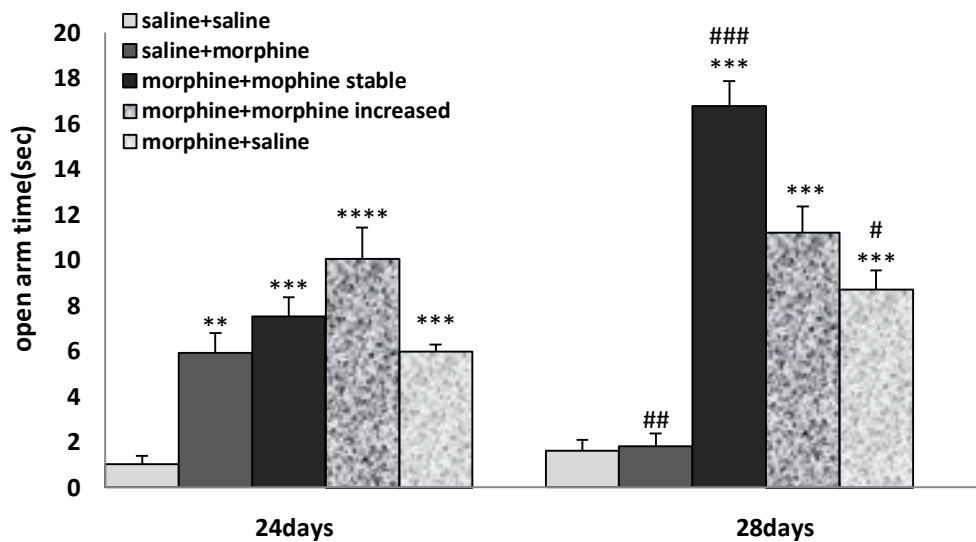
۴. گروه مرفین که سالیین دریافت کردند (مرفین+سالیین).

۵. گروه مرفین که مرفین با دوز افزایشی دریافت کردند

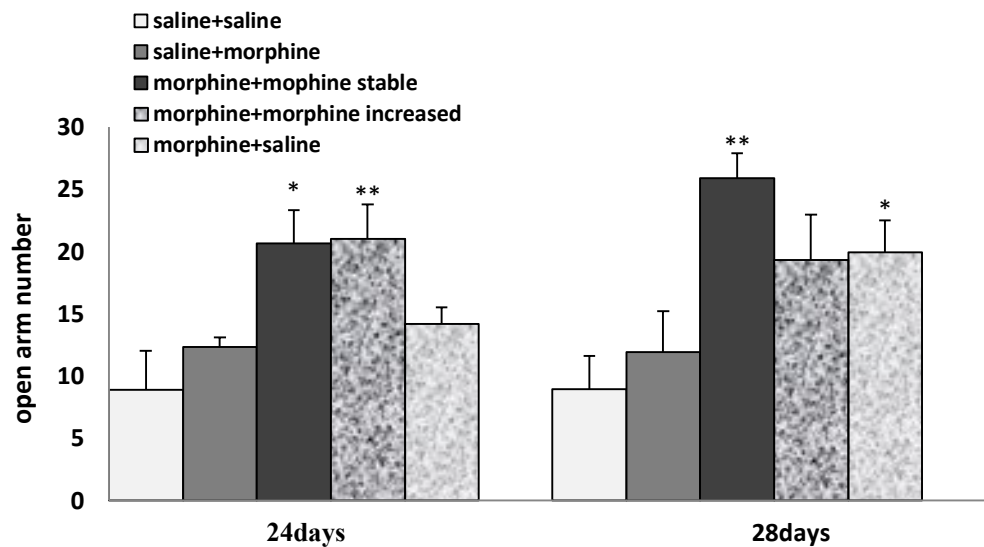
(مرفین+مرفین دوز افزایشی).

از هر گروه در روز ۲۴، ۲۸ بعد از تولد تست اضطراب گرفته شد. لازم به ذکر است که گروه بندی بر اساس نوع ماده تزریق شده در دوره نوزادی و قبل از بلوغ (سالیین یا مرفین) و سن موشها برای تست (۲۴ و ۲۸) صورت گرفت. سولفات مرفین از شرکت تماد، تهران، ایران تهیه شد و در سالیین استریل ۰/۹ درصد حل گردید.

در مورد ارزیابی رفتار اضطرابی موشها از دستگاه Elevated Plus Maze (EPM) استفاده شد. این دستگاه یک ماز چوبی بعلاوه شکل (+) می‌باشد که از چهار بازو تشکیل شده است. دو تا از بازوها بدون دیواره است، که دو بازوی باز گویند (هر یک 5×5 سانتی متر)، دو بازوی دیگر دارای دیواره های جانبی و انتهایی ولی بدون سقف می‌باشند، که دو بازوی بسته گویند (هر یک $5 \times 5 \times 40$ سانتی متر) و یک کف مرکزی (5×5 سانتی متر) می‌باشد و به اندازه 50 سانتی متر بالاتر از سطح زمین قرار گرفته است. حداقل یک ساعت قبل از تست، موشها برای آشنایی با شرایط در اتاقی که برای تست استفاده می‌شود قرار می‌گیرند. موشها به طور تصادفی مورد آزمایش قرار می‌گیرند. این مدل تجربی سنجش اضطراب غیرشرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد [۱]. زمان تست برای تمامی موشها بین ساعت ۹ الی ۱۱ صبح بود. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو از هر موش بطور جداگانه تست گرفته شد. هر موش در مربع وسط ماز EPM قرار داده می‌شود و به آنها اجازه داده می‌شود تا پنج دقیقه آزادانه حرکت کنند. در این زمان تمامی حرکات حیوان توسط دوربین ثبت می‌گردد. تعداد دفعات ورود به بازوی باز، بسته و زمان سپری شده در بازوی باز یا بسته مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. ورود به هر بازو به ورود چهار دست و پای حیوان به بازو اطلاق می‌گردد و خروج از هر بازو نیز به خروج چهار دست و پای حیوان گفته می‌شود. درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان سپری شده در بازوی باز توسط فرمولهای زیر محاسبه می‌گردد: % Open Arm Time (OAT) زمانی که موش در بازوی باز طی کرده است و نحوه محاسبه آن به این ترتیب می‌باشد:



شکل ۱- بررسی اثر مواجهه مزمن با مرفین در نوزادی بر درصد زمان ورود به بازوی باز موش های صحرایی نابالغ. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است. $***P \leq 0.001$, $**P < 0.01$, $*P < 0.05$ در مقایسه با سالین. $##P < 0.01$ و $###P < 0.001$ در مقایسه با گروه مشابه ۲۴ روزه).



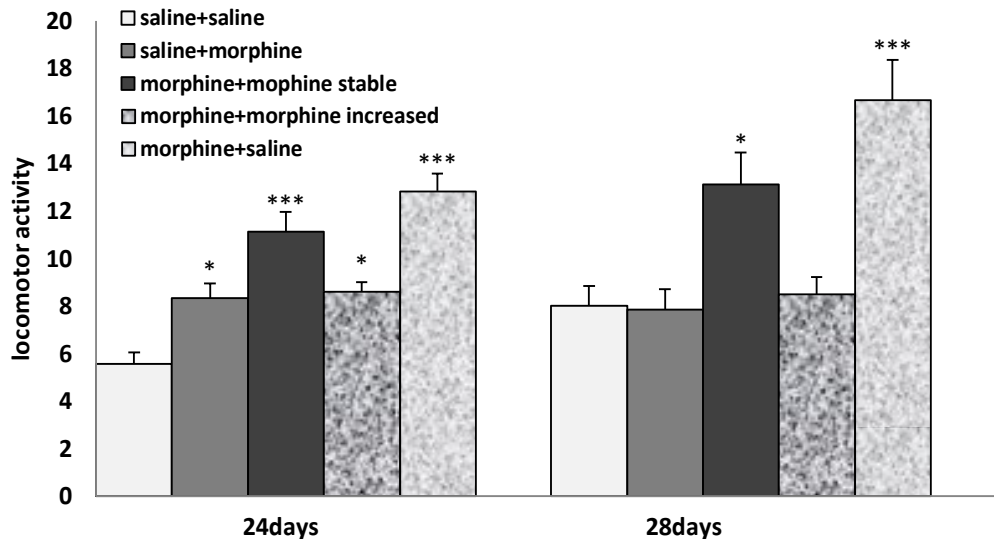
شکل ۲- بررسی اثر مواجهه مزمن با مرفین در نوزادی بر درصد دفعات ورود به بازوی باز موش های صحرایی نابالغ. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است. $**P < 0.01$, $*P < 0.05$ در مقایسه با سالین).

و یا افزایشی در روزهای ۲۴ و ۲۸ بعد از تولد را نشان می دهد. مرفین باعث افزایش فعالیت حرکتی در روز ۲۴ بعد از تولد شد $[F(35,4) = 18/44, P < 0.001]$ در حالی که برای موشهای ۲۸ روزه فقط مرفین با دوز مجدد بر فعالیت حرکتی موثر بود $[F(35,4) = 11/31, P < 0.001]$.

بحث

ترکیبات فعال عصبی مانند مرفین نشان داده شده است که

معرض قرارگیری مجدد با دوز ثابت و یا افزایشی در روزهای ۲۴ و ۲۸ بعد از تولد را نشان می دهد. ابتدا بین گروه کنترل با گروه مرفینی های هم سن مشاهده شد، که مرفین مجدد با دوز ثابت و افزایشی در روز ۲۴ بعد از تولد باعث افزایش OAE% گردید $[F(4, 35) = 5/09, P < 0.003]$ در حالی که این اثر در روز ۲۸ بعد از تولد برای گروه مرفین+مرفین دوز ثابت افزایش و برای مرفین+مرفین دوز افزایشی کاهش نشان داد $[F(35,4) = 6/27, P < 0.001]$. شکل ۳ اثر مرفین در دوران نوزادی تا قبل از بلوغ و در معرض قرارگیری مجدد با دوز ثابت



شکل ۳- بررسی اثر مواجهه مزمن با مرفین در نوزادی بر فعالیت حرکتی موش های صحرائی نابالغ. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است. (***) $P < 0.001$, (*) $P < 0.05$ در مقایسه با سالین).

آمیگدال [۸] در موش های صحرائی و یا سوری می گردد. از طرفی تزریق نالوکسان، که یک آنتاگونیست اوبیوئیدی است، موجب افزایش رفتار اضطرابی در موش های صحرائی می گردد [۳۵]. زانگ و همکارانش در سال ۱۹۹۶ افزایش فعالیت حرکتی ناشی از تزریق مجدد مرفین را پیشنهاد کردند. اما مطالعه حاضر علاوه بر این که ثابت کرد، افزایش اثر مرفین در دوران قبل از بلوغ در مورد رفتار اضطرابی بر اثر تزریق تکراری مرفین و یک دوره عدم تزریق مرفین ایجاد می شود، نشان داد که در بروز رفتارهای ضد اضطرابی در برخورد مجدد با مرفین، در طی ۲ روز اول از تزریق مجدد مرفین (روز ۲۴ بعد از تولد) تزریق مرفین با دوز افزایشی می تواند باعث کاهش بیشتر اضطراب موشها شود، در حالی که در طی روزهای آینده (روز ۲۸ بعد از تولد) اثر ضد اضطرابی مرفین مجدد با دوز ثابت مرفین، بیشتر از اثر دوز افزایشی است. همچنین نتایج این تحقیق نشان می دهد که مرفین همراه با کاهش رفتارهای شبه اضطرابی موشها، فعالیت حرکتی آنها را نیز افزایش داد. اثر کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در هفته دوم بعد از تولد به مراتب بیشتر از هفته چهارم بود. در معرض قرار گیری با مرفین در اوایل زندگی (نوزادی) احتمالاً می تواند سیستمهای عصبی متعددی را تحت تأثیر قرار دهد. شواهدی وجود دارد که تجویز مرفین در دوران جنینی (هفته دوم و سوم در موش صحرائی) با تغییرات دایمی در هر سه گیرنده اصلی اپیوئیدها

می تواند از جفت و سد خونی مغزی عبور نمایند بنابراین مواجهه با مرفین در دوران بارداری می تواند باعث ایجاد تغییرات وسیعی در روند تکامل مغز نوزادان آنها گردد، که می تواند بر رفتارهای این نوزادان تأثیر گذار باشد [۲۱]. اما در مورد تأثیر مواجهه با مرفین در نوزادی مطالعات بسیار اندک است، بنابراین در این مطالعه اثر مرفین در نوزادی بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش های صحرائی بررسی گردید. ماز علاوه ای یک مدل انتخابی برای بررسی اثرات ضد اضطرابی و یا اضطرابی داروها و یا سایر مواد می باشد [۱۹].

نتایج این مطالعه در مورد اثر ضد اضطرابی مرفین در گروههایی که مجدداً با مرفین مواجه شدند در راستای تایید نتایج قبلی است در واقع تزریق تکراری مرفین به دنبال یک دوره ترک دارو، اثر آن را افزایش می دهد که همان حساسیت رفتاری است [۲۶، ۳۳]. علاوه بر این مطالعات دیگری نیز حساسیت رفتاری القاء شده با مرفین را بررسی و گزارش نموده اند [۸، ۲۲]. اوبیوئیدها فرآیندهای نورونی را میانجی گری می کنند که در تعدیل رفتارهای وابسته به ترس و اضطراب دخیل اند [۸]. مادن و همکارانش در سال ۱۹۷۷ گزارش نموده اند که استرس تغییراتی را در سطح اپیوئیدهای مرکزی اعمال می کند [۱۳]. هم چنین مطالعات نشان داد که مرفین موجب بروز رفتارهای ضد اضطرابی پس از تجویز محیطی به صورت داخل صفاقی [۲۳] و مرکزی در هسته

گردد [۲، ۷، ۱۶]. بنابراین یک احتمال این است که مرفین مزمن در قبل از بلوغ با تغییر در تکامل هیپوتالاموس باعث ایجاد یک سری تغییرات اندوکروینی گردد که می تواند باعث ایجاد نتایج این آزمایش گردد. نتایج این تحقیق علاوه بر اینکه اثر ضد اضطرابی مرفین را تایید می کند نشان می دهد که در دوران نوزادی و شیرخوارگی اثرات مرفین در روند شکل گیری و گسترش سیناپس های نوروترانسمیترهای مختلف بیشتر بوده که نهایتاً موجب کاهش بیشتر رفتارهای اضطرابی در حیوان جوان تر در مقایسه با گروه مسن تر گردید. با توجه به مطالب گفته شده چگونگی تغییرات رفتاری مشاهده شده در این مطالعه کاملاً مشخص نمی باشد و لازم است مطالعات بیشتری برای پی بردن به تغییرات فیزیولوژیکی دخیل در اضطرابی که مواجهه با مرفین در دوران قبل از بلوغ ایجاد می کند صورت گیرد.

سپاسگزاری

از دانشگاه مازندران به جهت فراهم آوردن شرایط اجرای این تحقیق سپاسگزاریم.

همراه می شود و دامنه این تغییر بسیاری از هسته های مغزی را شامل می شود [۲۹].

افزایش حساسیت متقاطع بین کانابینوئیدها و اپیوئیدها در هنگام تماس زودرس به این مواد چه در دوران زندگی رحمی و چه در مراحل اولیه نوزادی (روز ۲-۹ بعد از تولد) گزارش شده است [۳۱]. همین مطالعات افزایش سطح اتصال گیرنده های مو و تغییر میزان mRNA مربوط به پپتیدهای اپیوئیدی در هسته های درگیر در اعتیاد را نشان می دهد [۳]. از آنجا که دخالت سیستم اپیوئیدی در اضطراب توسط مطالعات زیادی تایید شده است، به نظر می رسد تغییر سطح فعالیت این سیستم در میزان اضطراب حیوان دخیل باشد [۸، ۱۳، ۲۳]. بنابراین به نظر می رسد تماس زودرس به مرفین و ایجاد وابستگی به آن در دوران بعد از تولد تا قبل از بلوغ در موش صحرایی می تواند تغییرات زیادی را در سطح نورون های سیستم عصبی بوجود آورد و باعث کاهش رفتارهای شبه اضطرابی گردد. از طرف دیگر، شواهد زیادی وجود دارد که اپیوئیدهای اگزوزن می توانند پپتیدهای اپیوئیدی اندوزن را تنظیم کنند [۵]. مواجهه مزمن با مرفین می تواند باعث ایجاد تغییراتی در سطح بیوستنتر رهایی و اثرات فیزیولوژیکی پپتیدهای پرواپیوملانوکورتین (POMC)، یکی از سه پپتید اندوزن اپیوئیدی، در هیپوتالاموس

References

- [1] Boyle MP, Kolber BJ, Vogt SK, Wozniak D, Muglia LJ, Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *J Neurosci* 26 (2006) 1971-1978.
- [2] Bronstein DM, Przewlocki, R, Akil H, Effects of morphine treatment on pro-opiomelanocortin systems in the rat brain. *Brain Res* 519 (1990) 102-111.
- [3] Crespo JA, Manzanares J, Oliva JM, Corchero J, Palomo T, Ambrosio E, Extinction of cocaine self-administration produces a differential time-related regulation of proenkephalin gene expression in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 25 (2001) 185-194.
- [4] El Sayed MF, Taddio A, Fallah S, De Silva N, Moore AM, Safety profile of morphine following surgery in neonates. *J Perinatol* 27 (2007) 444-447.
- [5] Fang Y, Kelly MJ, Rønnekleiv OK, Proopiomelanocortin (POMC) mRNA expression: distribution and region specific down-regulation by chronic morphine in female guinea pig hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 55 (1998) 1-8.
- [6] Gaiardi M, Bartoletti M, Bacchi A, Gubellini C, Costa M, Babbini M, Role of repeated exposure to morphine in determining its affective properties: place and taste conditioning studies in rats. *Psychopharmacology* 103 (1991) 183-186.
- [7] Garcia de Yebenes E, Pelletier G, Opioid regulation of proopiomelanocortin (POMC) gene expression in the rat brain as studied by in situ hybridization. *Neuropeptides* 25 (1993) 91-94.
- [8] Good AJ WR, Effects of a Microinjection of Morphine into the Amygdala on the Acquisition and Expression of Conditioned Fear and Hypoalgesia in Rats. *Behav*

- Neurosci* 109 (1995) 631-641.
- [9] Griebel G, 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther* 65 (1995) 319-395.
- [10] Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK, Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neuroscience* 95 (2000) 433-443.
- [11] Kalivas PW, Weber B, Amphetamine injection into the ventral mesencephalon sensitizes rats to peripheral amphetamine and cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 245 (1988) 1095-102.
- [12] Kaplan HI, Sadock BJ, *Synopsis of psychiatry* New York: Williams & Wilkins, 1998.
- [13] Madden J AH, Patrick RI, Stress Induced Parallel Changes in Central Opioid Levels and Pain Responsiveness in the Rat. *Nature* 265(1977) 358-360.
- [14] Maldonado RR, Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal :biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 21 (1997) 91-104.
- [15] Mansour A FC, Burke S, Akil H, Atson SJ, Immunohistochemical Localization of the Cloned Mu Opioid Receptor in the Rat CNS. *J Chem Neuroanat* 8 (1995) 283-305.
- [16] Mocchetti I, Costa E. Down regulation of hypothalamic proopiomelanocortin system during morphine tolerance, *Clin Neuropharmacol* 9 (1986) 125-127.
- [17] Mora S, Millan R, Lungenstrass H, Díaz-Véliz G, Morán JA, Herrera-Ruiz M, Tortoriello J, The hydroalcoholic extract of salvia elegans induces anxiolytic- and antidepressant- like effects in rats. *J Ethnopharmacol* 106 (2006) 76-81.
- [18] Pattinson D, Fitzgerald M, The neurobiology of infant pain: development of excitatory and inhibitory neurotransmission in the spinal dorsal horn. *Reg Anesth Pain Med* 29 (2004) 36-44.
- [19] Pellow S, File SE, Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 24(1986) 525-529.
- [20] Post RM. Intermittent versus continuous stimulation: Effect of time interval on the development of sensitization or tolerance. *Life Sci* 26 (1980) 1275-1282.
- [21] Pushpa V, editor. *Biological Mechanisms and Perinatal Exposure to Abused Drugs*. National Institute on Drug Abuse (1995) 88-89.
- [22] Serrano A, Aguilar MA, Manzanedo C, Rodriguez-Arias M, Minarro J, Effects of DA D1 and D2 antagonists on the sensitisation to the motor effects of morphine in mice. *Pro Neuro- Psychopharmacol Biol Psychiatry* 26 (2002) 1263-1271.
- [23] Shin IC KH, Swanson J, Hong JT, Oh KW, Anxio-Lytic Effects of Acute Morphine Can be Modulate by Nitric Oxide Systems. *Pharmacology* 68 (2003) 183-189.
- [24] Shippenberg TS, Heidbreder C, Sensitization to the conditioned rewarding effects of cocaine: pharmacological and temporal characteristics. *J Pharmacol Exp Ther* 273 (1995) 808-815.
- [25] Slamberova R SC, Pometlova M, Urkati C, Purow-Schindler JA, Vathy I, Prenatal morphine exposure differentially alters learning and memory in male and female rats. *Behavior* 73 (2001) 93-103.
- [26] Stewart J, Badiani A, Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behav Pharmacol* 4 (1993) 289-312.
- [27] Thompson RC MA, AMI H, Watson SJ, Cloning and Pharmacological Characterization of a Rat Mu Opioid Receptor. *Neuron* 11(1993) 903-913.
- [28] Tzschentke TM, Schmidt WJ, Interactions of MK-801 and GYKI 52466 with morphine and amphetamine in place preference conditioninig and behavioural sensitization. *Behav Brain Res* 84 (1997) 99-107.
- [29] Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L, Modulation of catecholamine turnover rate in brain regions of rats exposed prenatally to morphine. *Brain Res* 662 (1994) 209-215.
- [30] Vathy I, Veliskova J, Moshe SL, Prenatal morphine exposure induces age-related changes in seizure susceptibility in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 60 (1998) 635-638.
- [31] Vela G, Fuentes JA, Bonnín A, Fernandez-Ruiz J, Ruiz-Gayo M, Perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta-9 THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats. *Brain Res* 680 (1995) 142-147.
- [32] Volpicelli LA, Easterling KW, Kimmel HL, Holtzman SG, Sensitization to daily morphine injections in rats with unilateral lesions of the substantia nigra.

- Pharmacol Biochem Behav* 64 (1999) 487-493.
- [33] Zarrindast MR, Farahmanfar M, Rostami P, Rezayof A. The influence of central administration of dopaminergic and cholinergic agents on morphine-induced amnesia in morphine sensitized mice. *J Psychopharmacol* 20 (2006) 59-66.
- [34] Zarrindast MR, Gholami A, sahraei H, Haeri-Rohani A. Role of nicotinic oxide in the acquisition and expression of apomorphine- or morphine-induced locomotor sensitization. *Eur J Pharmacol* (2003) 205-213.
- [35] Zhang HT XZ, Luo ZP, Qin BY, Anxiogenic Effect of Naltrexone in Social Interaction Test in Rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 17 (1996) 314-317.