

سنجش عملکرد حافظه موش های صحرائی نوزاد متولد از مادران تحت درمان با بوپرنورفین در دوران بارداری و شیردهی

سعید سمرقندیان^۱، امید مهرپور^{۲،۳}، محسن فوادالدین^۴، بابک روشن روان^۳، طاهره فرخنده^{۵،*}

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

۲- مرکز دارو و سم شناسی راک، دنور، آمریکا

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

۴- مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۵- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

چکیده

مقدمه

بوپرنورفین از جمله داروهای اپیوئیدی است که به عنوان درمان نگهدارنده اعتیاد در دوران بارداری و شیردهی تجویز می گردد، با این وجود اثرات سو آن بر جنین و نوزاد شیرخوار به خوبی بررسی نگردیده است؛ بنابراین در مطالعه حاضر به بررسی اثر تجویز بوپرنورفین در دوران بارداری و شیردهی بر عملکرد حافظه موش های نوزاد می پردازیم.

مواد و روش ها

سی سر از موش های بارداری و موش های شیرده در دو گروه کنترل و چهار گروه درمانی به طور تصادفی قرار داده شدند ($n=5$ برای هر گروه مادر و $n=6$ برای هر گروه نوزاد که گروه هدف مورد بررسی است). گروه کنترل شامل موش های صحرایی ماده بارداری و شیرده که به طور زیر جلدی یک دوز حامل دریافت می کردند و گروه های درمانی شامل ماده های بارداری و شیردهای بودند که به طور زیر جلدی بوپرنورفین $0.5/1$ و میلی گرم یک بار در روز دریافت می کردند. نوزادان ۲۸ روز بعد از زایمان از شیر گرفته شدند و ۶ نوزاد از هر گروه به طور تصادفی جهت بررسی روند حافظه انتخاب گردید. روند حافظه با استفاده از آزمون Y-maze بررسی گردید.

یافته ها

درصد تناوب حاصل تفاوت معنی داری بین گروه های مواجه شده با بوپرنورفین در دوره جنینی و شیرخواری با گروه کنترل نشان نداد.

نتیجه گیری

مواجهه با بوپرنورفین در دوره جنینی و شیرخواری احتمالاً تاثیری بر عملکرد حافظه فضایی به همراه ندارد با این وجود، مطالعات بیشتری جهت نشان دادن تاثیر بوپرنورفین بر فعالیت های شناختی لازم می باشد.

کلیدواژه ها

بوپرنورفین، حافظه، دوره جنینی، دوره شیرخواری، تست عملکرد حافظه

مقاله پژوهشی اصیل

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۰۲

*نویسنده مسئول: طاهره فرخنده،

دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی

بیرجند، بیرجند، ایران

تلفن: ۰۹۱۵۵۵۹۲۵۴۴

پست الکترونیک:

farkhondeh2324@gmail.com



مقدمه

بوپرنورفین (BUP) یک اپیوئید نیمه سنتتیک می باشد که به دلیل ایمنی و کارایی بالای آن، در مقایسه با سایر مواد افیونی، به طور چشمگیری به عنوان درمان نگهدارنده ای اعتبار، تجویز می شود (۱، ۲). این دارو از آلکالوئید تبائین مشتق شده و به عنوان یک آگونیست-آنتاگونیست / آگونیست نسبی اپیوئیدی (بسته به نوع رسپتور) در سیستم عصبی مرکزی عمل می کند؛ مطالعات متعددی ایمنی دارویی BUP را در بیماران معتاد تأیید کرده است (۲). بوپرنورفین معمولاً برای زنان وابسته به مواد افیونی در دوران بارداری و شیردهی استفاده می شود (۳). مستندات علمی نشان می دهند که درمان نگهدارنده بوپرنورفین در زنان، در دوران بارداری و شیردهی در مقایسه با زنانی که از مواد اپیوئیدی دیگر مانند متادون استفاده می کنند، منجر به بروز عوارض جانبی کمتری بر جنین و نوزادان می شود. بر اساس مطالعات موجود، بوپرنورفین دو ساعت پس از تزریق، در شیر مادر توزیع می شود. انتقال بوپرنورفین به گردش خون و بافت های نوزاد به فاکتورهای متعددی از جمله pH معده، جذب روده و متابولیسم کبد و همچنین میزان اتصال به پروتئین، حلالیت چربی و وزن مولکولی وابسته است (۷). فراهمی زیستی بوپرنورفین برای ایجاد عوارض جانبی بالینی در نوزادان بسیار پایین می باشد (۸). در مطالعات اشاره شده است که دوزهای بالاتر اپیوئیدها، از جمله بوپرنورفین، ممکن است اثرات پیچیده ای بر روی بافت های مختلف نوزادان ایجاد کند (۹). علی رغم اینکه در تعداد زیادی از مطالعات به ایمنی و عوارض کم این دارو اشاره شده است، برخی مطالعات نشان دهنده مشکلات سیستم عصبی مانند از دست دادن حافظه و عملکرد شناختی، پس از تجویز اپیوئیدها می باشند (۱۰، ۱۱). با این حال، با وجود استفاده بالینی گسترده از بوپرنورفین، در مورد

اثرات عملکرد شناختی این دارو، اطلاعات کمی وجود دارد. در طول دهه گذشته نشان داده شده است که بیماران تحت درمان نگهدارنده با اپیوئیدها اختلال عملکرد شناختی را نشان می دهند که این اختلالات ممکن است ماه ها تا سال ها پس از ترک درمان بروز نماید (۱۲). این نشان می دهد که بوپرنورفین ممکن است موجب بروز تغییراتی در سلول های عصبی گردد (۱۳). با کمال تعجب، این جنبه، چه در مطالعات انسانی و چه در حیوانی مورد توجه کم قرار گرفته است. شواهد نشان می دهد که مواد مخدر در فرآیندهای یادگیری و حافظه در افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان اختلال ایجاد می کند (۱۰، ۱۱). لذا شناسایی ناهنجاری های مولکولی ناشی از مخدرها که منجر به تغییرات شناختی می شوند، همچنان یک نیاز مبرم در این زمینه است (۱۴). هیپوکامپ، یک مرکز اصلی برای تنظیم یادگیری و حافظه و همچنین یکی از مناطق مغز با بیان قابل توجهی برای یکی از گیرنده های اصلی مواد مخدر است. نشان داده شده است که مواد مخدر می توانند تعادل سیناپسی را در هیپوکامپ از طریق مسیرهای اکسیداتیو استرس، آپوپتوز و اتوفازی تغییر دهند (۱۴). بنابراین ممکن است مواد مخدر با تغییر در سیستم اکسیدان - آنتی اکسیدان و مسیر آپوپتوز در هیپوکامپ نوزادان، منجر به تغییرات شناختی گردد (۱۴). با توجه به فقدان مستندات علمی کافی در این زمینه و عواقب ناشی از این تغییرات در فعالیت های شناختی و یادگیری کودکان، در این مطالعه به ارزیابی اثرات تجویز بوپرنورفین بر حافظه نوزادان متولد شده از مادران باردار و شیرده تحت درمان با بوپرنورفین با استفاده از تست رفتاری Y-maze پرداخته شده است.

مواد و روش ها

حیوانات: در این مطالعه موش صحرانی نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۶۰-۲۸۰ گرم از مرکز تحقیقات طب تجربی



دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تهیه شده و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد، رطوبت ۷۰-۶۰ درصد و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی / ۱۲ ساعت تاریکی) و بدون محدودیت دسترسی به آب و غذا، نگهداری شدند. نگهداری حیوانات و تمامی پروتکل های آزمایشی انجام شده در این تحقیق، توسط کمیته اخلاق نيماد تاييد شد.

گروه بندی آزمایشات

سی سر موش ماده در قالب ۵ گروه مساوی، به مدت ۳ تا ۶ روز، با موش صحرایی نر در یک قفس قرار گرفتند و هر روز صبح برای یافتن پلاک بارداری، برای تأیید تلقیح مورد بررسی واقع شدند. هنگامی که هر موش ماده، باردار تلقی شد، موش نر از قفس خارج گردید.

موش های باردار و موش های شیرده در دو گروه کنترل و چهار گروه درمانی، به طور تصادفی قرار داده شد (N=5 برای هر گروه مادر و n=6 برای هر گروه نوزادان که گروه هدف مورد بررسی است). گروه کنترل شامل موش های صحرایی ماده باردار و شیرده بودند که به صورت زیرجلدی یک دوز روغن زیتون ۰/۲ سی سی در صبح دریافت می کردند. گروه های درمانی شامل موش های صحرایی ماده باردار و شیرده بود که به صورت زیرجلدی بوپرنورفین (شرکت فاران شیمی) ۰/۵ و ۱ میلی گرم در کیلوگرم محلول در ۰/۲ سی سی روغن زیتون یک بار در روز دریافت می کردند. نوزادان ۲۸ روز بعد از زایمان از شیر گرفته شدند و ۶ نوزاد از هر گروه، به صورت تصادفی جهت بررسی روند حافظه، انتخاب گردید.

سنجش حافظه به وسیله Y-maze

این آزمایش در یک اتاق تاریک و بدون سر و صدا انجام گردید؛ بدین صورت که در ابتدای آزمایش هر موش بدون داشتن آشنایی قبلی با دستگاه، در

بخش ابتدایی بازوی A قرار گرفت؛ در حالی که درب گیوتینی آن بسته بود. بعد از یک دقیقه درب گیوتینی برداشته شد و آزمایش شروع گردید. در طی ۱۰ دقیقه، بازوهایی را که موش وارد آنها شد (انتهای دم حیوان وارد بازو شده بود)، به ترتیب یادداشت شد و در پایان ۱۰ دقیقه، موش از دستگاه خارج گردید. جهت ارزیابی رفتار حیوان، بازوهایی که حیوان به آنها وارد شده بود، در توالی های سه تایی دسته بندی گردیده و دسته هایی که در آنها بازوی تکراری وجود داشت، حذف شد (۱۵)؛ به علاوه تعداد کل بازوهایی که هر حیوان وارد آنها شده بود، مشخص و بر اساس فرمول زیر درصد تناوب محاسبه گردید:

تناوب واقعی

تعداد کل بازوهایی که حیوان وارد شده است-۲

روش تجزیه و تحلیل داده ها

محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام گردید. داده ها به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار ($\pm$ SEM) نشان داده شد. سپس با استفاده از آزمون شاپیروویلک، فرض نرمالیتی متغیرهای کمی بررسی شد و مشخص گردید که کلیه داده ها نرمال بودند، بنابراین جهت مقایسه آماری داده ها تست آماری آنالیز واریانس (ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey انجام شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته ها

مطالعه حاضر نشان داد درصد تناوب حاصل تفاوت معنی داری بین گروه های مواجه شده با بوپرنورفین در دوره جنینی با گروه کنترل ندارند ($p < 0.05$). (درصد تناوب در

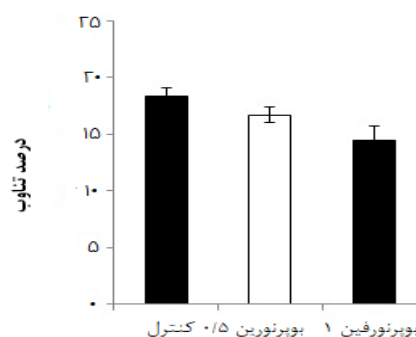


بحث

امروزه، عدم اطمینان زیادی در مورد استفاده از درمان نگهدارنده اعتیاد، در دوران بارداری و پیامدهای منفی احتمالی برای کودکان وجود دارد و هنوز ابهامات زیادی نیز در این زمینه وجود دارد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد، تزریق بوپرنورفین در دوز ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به موش های مادر طی دوران بارداری و شیردهی، تاثیری بر عملکرد حافظه فضایی با استفاده از آزمون Y-maze ندارد. تاکنون اثرات مواد اپیوئیدی بر عملکرد یادگیری و حافظه و مکانیسم های مرتبط با آن کاملاً مشخص نشده است. برخی مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که اثرات مواد اپیوئید بر عملکرد یادگیری و حافظه، ممکن است با شدت اعتیاد، شیوه، میزان و مدت زمان مصرف مرتبط باشد. مشابه با یافته های مطالعه حاضر، مطالعات گذشته نیز نشان دادند که عملکرد حافظه در موش های جوان مواجه شده با بوپرنورفین در دوران جنینی دستخوش تغییر نگردیده است (۱۶-۱۸). اما در مطالعه ی چن و همکاران، کاهش حافظه در نوزادان موش صحرایی مواجه شده با متادون یا بوپرنورفین در دوره جنینی مشاهده گردید (۳). همچنین در چندین مطالعه انسانی گزارش شده است که کودکان که از مادران تحت درمان نگهدارنده با مواد افیونی متولد می شوند، در مقایسه با کودکانی که در معرض این مواد قرار نگرفته اند، کاهش در توجه پایدار و انتخابی را نشان می دهند (۱۹-۲۲).

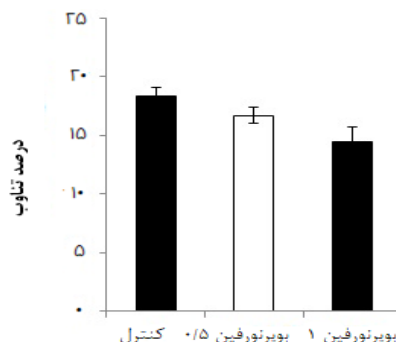
تغییر نکردن عملکرد حافظه فضایی موش های مواجه شده با مواد افیونی در دوران جنینی و شیرخواری در این مطالعه، به احتمال به دوز تزریقی بستگی دارد که قادر به ایجاد تغییر در ساختار هیپوکامپ نبوده است. به خصوص در دوره شیرخواری به دلیل دفع کم این ترکیب از طریق شیر، به احتمال، دوزهای تزریقی، فراهمی زیستی لازم را در بافت مغز ایجاد نکرده و قادر به تغییرات مولکولی شدید نبوده

گروه کنترل: ۰/۸۱ ± ۱۸/۲۶؛ گروه بوپرنورفین دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم: ۰/۸۱ ± ۱۶/۶۳؛ درصد تناوب در گروه بوپرنورفین دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ۱/۳۲ ± (۱۴/۳۸). (شکل ۱).



شکل ۱- درصد تناوب در موش های مواجهه شده با بوپرنورفین در دوران جنینی

همچنین درصد تناوب بین گروه های مواجه شده با دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم تفاوتی نشان نداد. علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که موش های نوزاد دریافت کننده بوپرنورفین طی شیرخواری با گروه کنترل تفاوت معنی داری در درصد تناوب مشاهده ندارند ($p < 0/05$) (درصد تناوب در گروه کنترل: ۰/۸۱ ± ۱۸/۲۶، گروه بوپرنورفین دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم: ۰/۸۱ ± ۱۶/۶۳ و درصد تناوب در گروه بوپرنورفین دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ۱/۳۲ ± ۱۴/۳۸). (شکل ۲).



شکل ۲- درصد تناوب در موش های مواجه شده با بوپرنورفین در دوره شیرخواری



است که در آزمون حافظه فضایی اختلالی مشاهده گردد؛ با وجود این، انجام آزمایشات مولکولی و ساختاری جهت تعیین آسیب‌های بافتی احتمالی القا شده و همچنین تعیین میزان خطر این دوز از دارو، لازم می‌باشد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که مواجهه با متادون یا بوپرنورفین در مراحل اولیه رشد باعث تغییرات طولانی مدت عصبی در مغز حیوانات جوان می‌گردد (۳، ۲۳-۲۶). یادگیری و حافظه فضایی و غیرفضایی و همچنین حافظه شناختی، عملکردهای وابسته به هیپوکامپ هستند (۲۷). تغییرات سلولی در هیپوکامپ کودکان در معرض اپیوئیدها گزارش شده است؛ مانند: سیناپتوز و تغییر در سطح فاکتورهای رشد عصبی (۲۸-۳۰).

افزایش بیان پروتئین‌های مربوط به آپوپتوسیس ممکن است یکی از اصلی‌ترین مکانیسم‌های دخیل در ایجاد اختلالات حافظه و یادگیری به دنبال مواجهه با اپیوئیدها باشد (۳۱). علاوه بر این، گزارش شده است که اثر مهاری مواد اپیوئیدی بر روی گیرنده‌های μ ممکن است نقش اصلی در یادگیری و اختلال حافظه را داشته باشد (۳۲). فعال شدن گیرنده‌های μ به دنبال قرار گرفتن در معرض مواد اپیوئیدی، باعث افزایش تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن و بیان مسیره‌های مختلف سیگنالینگ استرس اکسیداتیو و در نتیجه تغییر در یادگیری و عملکرد حافظه می‌شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند رادیکال‌های آزاد که در طول استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شوند، باعث ایجاد اختلال در حافظه و رفتار می‌شوند. گونه‌های واکنشی اکسیژن، با تأثیر مستقیم بر سلول‌های عصبی، نقش اصلی در پاتوزن اختلال عملکرد شناختی دارد (۳۳).

هیپوکامپ به عنوان منطقه مهم در مغز، در تنظیم و کنترل حافظه دخیل می‌باشد و نشان داده شده است که افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب، باعث اختلال در عملکرد

هیپوکامپ و حافظه می‌شود (۳۲). در شرایط فیزیولوژیک، آسیب اکسیداتیو توسط آنتی اکسیدان‌های سلولی قابل تعدیل است؛ با این حال، در شرایط پاتولوژیک، نبود تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌ها منجر به اختلال در فعالیت اکسیداتیو سلولی می‌شود (۳۴). افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش محتوای گلوتاتیون در هیپوکامپ منجر به اختلالات شناختی می‌گردد (۳۵، ۳۶). در اختلالات شناختی، مغز در معرض مقدار زیادی از گونه‌های واکنشی اکسیژن و نیتروژن قرار می‌گیرد که این گونه‌های واکنشی بلافاصله توسط آنتی اکسیدان موجود در سلول‌ها از بین نمی‌روند و منجر به اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و آسیب‌های DNA می‌شوند (۳۷، ۳۸).

التهاب همچنین به عنوان مکانیسم مهم دیگر درگیر در اختلالات شناختی می‌باشد. اپیوئیدها سطح $\text{TNF-}\alpha$ را افزایش می‌دهد که باعث تحریک سایر سیتوکین‌های التهابی می‌شود (۳۴). پس از افزایش تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن، $\text{NF-}\kappa\text{B}$ فعال و منجر به برانگیختن التهاب می‌شود. اپیوئیدها باعث افزایش بیان $\text{NF-}\kappa\text{B}$ مغز شده و منجر به افزایش $\text{TNF-}\alpha$ می‌شوند. این سیتوکین می‌تواند سیتوکین‌های دیگر مانند $\text{IL-1}\beta$ و IL-6 را تحریک کند (۳۹)؛ با وجود اینکه مطالعات قبلی، مکانیسم‌های مذکور را دخیل در اختلالات شناختی ناشی از مواجهه با اپیوئیدها معرفی کرده‌اند، ولی مطالعات بیشتری جهت شناخت دقیق‌تر مکانیسم‌های عصبی دخیل در اختلالات شناختی ناشی از در معرض قرار گرفتن با بوپرنورفین در دوره جنینی یا نوزادی لازم است.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که مواجهه با بوپرنورفین در دوره جنینی و شیرخواری، تأثیری بر عملکرد حافظه فضایی ندارد؛ با این حال این مطالعه، تاییدی بر بی‌خطر بودن این



موسسه ملی توسعه تحقیقات پزشکی (نیماد)، تهران، ایران
پشتیبانی شد.

تعارض منافع

هیچ گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

دارو نیست و انجام مطالعات بیشتری جهت نشان دادن تاثیر
بوپرنورفین بر فعالیت های شناختی، ضروری به نظر می رسد.

تشکر و قدردانی

تحقیق گزارش شده در این نشریه توسط کمیته گرنت
پژوهشگر جوان به شماره [۹۷۸۶۵۱] از

References

1. Rudolf GD. Buprenorphine in the Treatment of Chronic Pain Phys Med Rehabil Clin N Am. 2020;31(2):195.
2. Yamamoto T, Shono K, Tanabe S. Buprenorphine activates μ and opioid receptor like-1 receptors simultaneously, but the analgesic effect is mainly mediated by μ receptor activation in the rat formalin test. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318(1):206-13.
3. Chen H-H, Chiang Y-C, Yuan ZF, Kuo C-C, Lai M-D, Hung T-W. Buprenorphine, methadone, and morphine treatment during pregnancy: behavioral effects on the offspring in rats. Neuropsychiatric disease and treatment. 2015;11:609.
4. Nanovskaya T, Deshmukh S, Brooks M, Ahmed MS. Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine J Pharmacol Exp Ther. 2002 Jan 1;300(1):26-33.
5. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of methadone across the dually perfused preterm human placental lobule. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):126. e1-. e4.
6. Sapkota K, Mao Z, Synowicki P, Lieber D, Liu M, Ikezu T, et al. GluN2D N-methyl-d-aspartate receptor subunit contribution to the stimulation of brain activity and gamma oscillations by ketamine: implications for schizophrenia. J Pharmacol Exp Ther. 2016;356(3):702-11.
7. Lindemalm S, Nydert P, Svensson J-O, Stahle L, Sarman I. Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose. J Hum Lact. 2009;25(2):199-205.
8. Nath RP, Upton RA, Everhart ET, Cheung P, Shwonek P, Jones RT, et al. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. Br J Clin Pharmacol. 1999;39(6):619-23.
9. Kahila H, Saisto T, KIVITIE-KALLIO S, Haukkamaa M, Halmesmaki E. A prospective study on buprenorphine use during pregnancy: effects on maternal and neonatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(2):185-90.
10. Scott TM, Mindt MR, Cunningham CO, Arias F, Coulehan K, Mangalonzo A, et al. Neuropsychological function is improved among opioid dependent adults who adhere to opiate agonist treatment with buprenorphine-naloxone: a preliminary study. Substance abuse treatment, prevention, and policy. 2017;12(1):48.
11. Konijnenberg C, Sarfi M, Melinder A. Mother-child interaction and cognitive development in children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. Early Hum Dev. 2016;101:91-7.
12. Strand MC, Vindenes V, Gjerde H, Mørland JG, Ramaekers JG. A clinical trial on the acute effects of methadone and buprenorphine on actual driving and cognitive function of healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(2):442-53.

13. Kosten TR, Graham DP, Nielsen DA. Opioid Use Disorder After Self-medicating Pain From Traumatic Brain Injury. *JAMA psychiatry*. 2018;75(6):649-50.
14. Nakamura M, Minami K, Uezono Y, Horishita T, Ogata J, Shiraishi M, et al. The effects of the tramadol metabolite O-desmethyl tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M1 or M3 receptors. *Anesth Analg*. 2005;101(1):180-6.
15. Roghani M, Joghataie MT, Jalali MR, Baluchnejadmojarad T. Time course of changes in passive avoidance and Y-maze performance in male diabetic rats. *Iranian Biomedical Journal*. 2006;10(2):99-104.
16. Chiang Y-C, Ye L-C, Hsu K-Y, Liao C-W, Hung T-W, Lo W-J, et al. Beneficial effects of co-treatment with dextromethorphan on prenatally methadone-exposed offspring. *Journal of biomedical science*. 2015;22(1):19.
17. Hung C-J, Wu C-C, Chen W-Y, Chang C-Y, Kuan Y-H, Pan H-C, et al. Depression-like effect of prenatal buprenorphine exposure in rats. *PLoS One*. 2013;8(12):e82262.
18. Kongstorp M, Bogen IL, Stiris T, Andersen JM. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine impairs cognitive performance in young adult rats. *Drug Alcohol Depend*. 2020; 100,108008.
19. Konijnenberg C, Jondalen NM, Husby MF, Melinder A. ERP correlates of cognitive control in children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Developmental Neuropsychology*. 2018;43(7):642-55.
20. Konijnenberg C, Melinder A. Visual selective attention is impaired in children prenatally exposed to opioid agonist medication. *European addiction research*. 2015;21(2):63-70.
21. Levine TA, Woodward LJ. Early inhibitory control and working memory abilities of children prenatally exposed to methadone. *Early Hum Dev*. 2018;116:68-75.
22. Wilson GS, Desmond MM, Wait RB. Follow-up of methadone-treated and untreated narcotic-dependent women and their infants: health, developmental, and social implications. *J Pediatr*. 1981;98(5):716-22.
23. Jantzie LL, Maxwell JR, Newville JC, Yellowhair TR, Kitase Y, Madurai N, et al. Prenatal opioid exposure: The next neonatal neuroinflammatory disease. *Brain Behav Immun*. 2020;84:45-58.
24. Peters MA. The effect of maternally administered methadone on brain development in the offspring. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977;203(2), 340–346
25. Van Wagoner S, Risser J, Moyer M, Lasky D. Effect of maternally administered methadone on discrimination learning of rat offspring. *Percept Mot Skills*. 1980;50(3_suppl):1119-24.
26. Zagon IS, McLaughlin PJ, Thompson CI. Learning ability in adult female rats perinatally exposed to methadone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1979;10(6):889-94.
27. Clark RE, West AN, Zola SM, Squire LR. Rats with lesions of the hippocampus are impaired on the delayed nonmatching-to-sample task. *Hippocampus*. 2001;11(2):176-86.
28. Hauser KF, McLaughlin PJ, Zagon IS. Endogenous opioids regulate dendritic growth and spine formation in developing rat brain. *Brain research*. 1987;416(1):157-61.
29. Zagon IS, MacLaughlin PJ. Endogenous opioid systems regulate cell proliferation in the developing rat brain. *Brain research*. 1987;412(1):68-72.
30. Williams J, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev*. 2001;81:299-343.
31. Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Sharifzadeh M, Bagheri N. Acute and chronic tramadol administration impair spatial memory in rat. *Research in pharmaceutical sciences*. 2016;11(1):49.



32. Baghishani F, Mohammadipour A, Hosseinzadeh H, Hosseini M, Ebrahimzadeh-Bideskan A. The effects of tramadol administration on hippocampal cell apoptosis, learning and memory in adult rats and neuroprotective effects of crocin. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):907-16.
33. Mehdizadeh H, Pourahmad J, Taghizadeh G, Vouseoghi N, Yoonessi A, Naserzadeh P, et al. Mitochondrial impairments contribute to spatial learning and memory dysfunction induced by chronic tramadol administration in rat: Protective effect of physical exercise. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79:426-33.
34. Hemshekhar M, Anaparti V, Hitchon C, Mookherjee N. Buprenorphine alters inflammatory and oxidative stress molecular markers in arthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017.
35. Bader N, Bosy-Westphal A, Koch A, Rimbach G, Weimann A, Poulsen HE, et al. Effect of hyperbaric oxygen and vitamin C and E supplementation on biomarkers of oxidative stress in healthy men. *Br J Nutr*. 2007;98(4):826-33.
36. Romano AD, Serviddio G, De Matthaeis A, Bellanti F, Vendemiale G. Oxidative stress and aging. *Journal of nephrology*. 2010;23:S29-36.
37. Weber D, Kneschke N, Grimm S, Bergheim I, Breusing N, Grune T. Rapid and sensitive determination of protein-nitrotyrosine by ELISA: Application to human plasma. *Free Radical Research*. 2012;46(3):276-85.
38. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga A-M. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
39. Eidson LN, Inoue K, Young LJ, Tansey MG, Murphy AZ. Toll-like receptor 4 mediates morphine-induced neuroinflammation and tolerance via soluble tumor necrosis factor signaling. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42(3):661-70.



Assessment of memory function of offspring rats born to mothers under treating with buprenorphine during pregnancy and lactation

Saeed Samarghandian¹, Omid Mehrpour^{2,3}, Mohsen Foaddini⁴, Babak Roshanravan³, Tahereh Farkhondeh^{4,5}

1- Noncommunicable Diseases Research Center, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.

2- Rocky Mountain Poison and Drug Safety, Denver Health, Denver, CO 80204, USA.

3- Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

4- Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

5- Faculty Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

Original Article

Received: 7 Jul 2020

Accepted: 22 Nov 2020

***Corresponding Author:**

Tahereh Farkhondeh, Faculty Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

TEL: +989155592544

Email:

farkhondeh2324@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

Buprenorphine is an opioid drug that is prescribed as an opioid maintenance therapy for addiction during pregnancy and lactation, but its adverse effects on the fetus and infant have not been well studied. Therefore, in the present study, we investigated the effect of buprenorphine administration during pregnancy and lactation on the memory function of offspring animals.

Materials and Methods

30 female rats in gestation and lactation stages are allocated in the group of controls and the four groups of treatment (N = 5 for each mother group and n = 6 for each neonatal group in the target group). Groups include the control group (pregnant and lactating rats receiving a single dose vehicle subcutaneously) and the treatment group (pregnant and lactating females receiving subcutaneous buprenorphine 0.5 and 1 mg / kg once daily) and pups are weaned on postnatal (PN) day 28. Six offspring from each group were randomly selected to evaluate the memory function. The spatial memory function was checked using the Y-maze test.

Results

In this study, there was no significant difference between the groups exposed to buprenorphine in the embryonic and breastfeeding period and the control group in the alternative percentage.

Conclusion

The present study showed that exposure to buprenorphine in the fetal and infant stage has no effect on the spatial memory function, but this study does not confirm the safety of this drug and further studies are needed to show the effect of buprenorphine on cognitive function.

Keywords

Buprenorphine, memory, fetal period, lactation, memory function test

► **Please cite this article as:** Samarghandian S, Mehrpour O, Foaddini M, Roshanravan B, Farkhondeh T. Assessment of memory function of offspring rats born to mothers under treating with buprenorphine during pregnancy and lactation. J Neyshabur Univ Med Sci 2021;9(1):19-27.