



## Changes in motor and learning behaviors of rats prenatally exposed to WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist

Mohammad Shabani<sup>1,2</sup>, Masoud Haghani<sup>1</sup>, Vahid Sheibani<sup>2</sup>, Mahyar Janahmadi<sup>3\*</sup>

1. Neuroscience Research Center and Dept. Physiology, Shahid Beheshti Medical Sciences University, Tehran, Iran  
 2. Neuroscience Research Center and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran  
 3. Iranian Center of Endodontic Research, Dental School, Shahid Beheshti University of Medical University, Tehran, Iran

Received: 6 May 2009

Revised: 2 Jul 2009

Accepted: 1 Aug 2009

### Abstract

**Introduction:** Cannabis consumption during pregnancy may affect fetal growth, motor performance, memory and cognitive functions.

**Methods:** Primiparous pregnant Wistar rats were randomly assigned to 4 treatment groups (6 rats per group) consisting of control and sham groups as well as 2 groups treated with Win. Win treated groups received daily s.c. injections of 0.5 or 1 mg/kg WIN suspended in 1% Tween 80 saline in a volume of 1 ml/kg from days 5 to 20 of pregnancy. Sham treated rats were given daily injections of 1% Tween 80 saline on the same days of pregnancy. Body weight, mortality, memory function and motor performance were assessed in the infants on the third, fifth and seventh weeks after birth. Righting responses in rat pups were also compared on the second day after birth.

**Results:** Offsprings from Win (1mg/kg) treated rats exhibited a significant loss in the righting reflex on the 2nd day after birth, when compared to other groups. However, there was no statistically significant difference between groups regarding motor coordination assessed by rotarod test on the 3rd and 5th weeks after birth. Passive avoidance learning (PAL) test on 50-day-old rats showed that during the acquisition trials, approach latencies were not significantly different among all groups. However, in retention trials, which were performed 24 h and 7 days later, the avoidance latencies of rats exposed to 0.5 mg/Kg Win were significantly shorter than those of the control and sham animals. Win consumption during pregnancy did not induce significant changes in the body weight of pregnant rats on the first day and three weeks after pregnancy. Litter size (number of pups per delivery) was significantly reduced in 1 mg/kg Win-treated compared to 0.5 mg/kg Win-treated, sham treated and control groups ( $p < 0.001$ ). The length of pregnancy in 1 mg/kg Win-exposed rats was also significantly shorter compared to control ( $p < 0.001$ ), 0.5 mg/kg win-treated ( $p < 0.01$ ), and sham ( $p < 0.0001$ ) rats.

**Conclusion:** These findings suggest that prenatal exposure to Win, a cannabinoid agonist, probably induces a long-term alteration of the endocannabinoid system, which in turn affects learning and motor coordination ability.

**Keywords:** Cannabinoids, Maternal Consumption, motor performance, memory.

\* Corresponding author e- mail: mjanahmadi@yahoo.com

Available online @: www.phypha.ir/ppj

## تغییرات رفتارهای حرکتی و یادگیری ناشی از مصرف WIN 55212-2، آگونیست گیرنده کانابینوئیدی، در مرحله جنینی در موش صحرایی

محمد شعبانی<sup>۱،۲</sup>، مسعود حقانی<sup>۱</sup>، وحید شبیانی<sup>۲</sup>، مهیار جان احمدی<sup>۳\*</sup>  
 ۱. دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فیزیولوژی  
 ۲. دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مراکز تحقیقات علوم اعصاب و فیزیولوژی  
 ۳. دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده دندانپزشکی، مرکز تحقیقات اندودانتیکس ایران  
 دریافت: ۱۶ اردیبهشت ۱۳۸۸ بازبینی: ۱۱ تیر ۱۳۸۸ پذیرش: ۱۰ مرداد ۱۳۸۸

### چکیده

**مقدمه:** مصرف کانابیس در طول دوره جنینی ممکن است که با آسیب در روند رشد جنین، نقص در حافظه و سیستم حسی - حرکتی همراه باشد.  
**روش‌ها:** موش‌های صحرایی حامله نژاد Wistar با زایمان بار اول به طور تصادفی در چهار گروه کنترل، شاهد و درمان Win ۰/۵ و ۱ قرار گرفتند. در گروه‌های درمان روزانه ۰/۵ یا ۱ میلی گرم بر کیلوگرم Win حل شده در توپین ۱٪ از روز ۵ تا ۲۰ حاملگی دریافت کردند. هفته‌های سوم، پنجم و هفتم پس از تولد اثر مصرف Win در دوره جنینی بر تعادل، حافظه، وزن، مرگ و میر نوزادان مورد ارزیابی قرار گرفت. در روز دوم پس از تولد رفلکس راست شدن نوزادان موش صحرایی مورد مقایسه قرار گرفت.  
**یافته‌ها:** رفلکس راست شدن در روز دوم پس از تولد در گروه Win ۱ mg/kg بطور معنی‌داری نسبت به دیگر گروه‌ها نقصان یافت. با این حال، بررسی فعالیت تعادلی و عملکرد سیستم حرکتی حیوان در انتهای هفته سوم و پنجم پس از تولد با استفاده از آزمون میله چرخان (Rotarod) اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها نشان نداد. یادگیری احترازی غیرفعال نشان داد که مصرف پیش از تولد Win ۰/۵ mg/kg باعث به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری در تعداد دفعات و در زمان ورود به اتاق تاریک در روز ۱ و ۷ پس از اکتساب نسبت به گروه کنترل و شاهد شد. مصرف Win در دوران حاملگی تاثیر معنی‌داری بر وزن مادران حامله در روز اول و سه هفته بعد از حاملگی نداشت. تعداد نوزادان متولد شده در گروه دریافت کننده Win ۱ mg/kg نسبت به گروه‌های کنترل، شاهد و Win ۰/۵ mg/kg کاهش معنی‌داری ( $p < 0/001$ ) نشان داد. همچنین، طول مدت حاملگی در گروه Win ۱ mg/kg نسبت به گروه‌های کنترل ( $p < 0/001$ )، شاهد ( $p < 0/001$ ) و Win ۰/۵ mg/kg ( $p < 0/01$ ) کوتاه‌تر بود.  
**نتیجه‌گیری:** مصرف کانابیس در طی حاملگی احتمالاً می‌تواند باعث تغییراتی در عملکرد سیستم حرکتی، حافظه و یادگیری شود و موجب کاهش بخاطرآوری و توانایی‌های حرکتی می‌گردد.

**واژه‌های کلیدی:** سیستم کانابینوئیدی، دوره پیش از تولد، فعالیت حرکتی، حافظه.

### مقدمه

درونزاد آنها هستند و با اتصال به گیرنده‌هایشان اثرات محیطی و مرکزی گسترده‌ای را ایجاد می‌کنند. ماری جوانا در چند قرن اخیر جهت درمان بیماری‌هایی از قبیل آسم، میگرن، صرع، اضطراب، گلوکم، التهاب و درد ناشی از بیماری‌ها استفاده می‌شود [۱، ۱۸]. هم چنین، کانابینوئیدها به میزان زیادی در زنان در سن تولید مثل و در طول حاملگی استفاده می‌شوند [۱۵].

کانابینوئیدها جزء فعال حشیش یا ماری جوانا و آنالوگ‌های

mjanahmadi@yahoo.com

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

تکثیر و پرورش حیوانات موسسه پاستور تهیه شده بودند، استفاده شد. حیوانات در شرایط سیکل تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته و دمای محیطی کنترل شده (۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد)، در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی شهید بهشتی نگهداری شده و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. یک جفت موش صحرایی ماده با یک نر جهت جفت‌گیری در آخرین ساعات بعداز ظهر در یک قفس قرار گرفته و اسپرم واژینال در صبح روز بعد ساعت ۹ انجام شد. روز مشاهده اسپرم به عنوان روز صفر در نظر گرفته شد. موش‌های حامله به طور تصادفی به گروه‌های کنترل، شاهد و درمانی تقسیم شدند و در گروه‌های درمان روزانه ۰/۵ یا ۱ میلی گرم بر کیلوگرم Win [۷،۲۶،۲۹] از روز ۵ تا ۲۰ حاملگی دریافت کردند. دارو در توئین ۸۰ و محلول سالین (۱ درصد توئین/سالین) حل شد و در گروه درمانی به صورت زیر جلدی (s.c) در حجم ۱ میلی لیتر بر کیلوگرم تزریق شد. در گروه شاهد محلول ۱ درصد توئین/سالین به صورت زیر جلدی در حجم ۱ میلی لیتر بر کیلوگرم تزریق شد. انتخاب Win به این علت است که اولاً دارای تمایل و میل اتصالی بالائی جهت اتصال به گیرنده است و ثانیاً حلالیت بهتری نسبت به ترکیب اصلی ماری جوانا یعنی دلتا ۹-تتراهیدروکانابینول دارد [۳۱]. کلیه آزمایش‌ها در زمان روشنایی، بین ساعات ۸ صبح الی ۴ عصر، به منظور جلوگیری از تاثیر ریتم شبانه روزی حیوان بر آزمایش‌ها، انجام گرفت. حیوانات یک ساعت قبل از شروع آزمون به آزمایشگاه منتقل می‌شدند تا با شرایط آزمایشگاه خو بگیرند.

#### مطالعات رفتاری

به منظور ارزیابی کاهش عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، بویژه نقص حرکتی احتمالی ایجاد شده توسط مصرف پیش از تولد Win از Righting Reflex یارفلکس راست شدن (۸) و ثبت فعالیت تعادلی حیوان (Rota-rod treadmill) استفاده شد.

#### رفلکس راست شدن (Righting Reflex)

در این آزمون موش‌های نوزاد در روز دوم پس از تولد در وضعیت خوابیده به پشت (Supine position) قرار داده می‌شدند و مدت زمانیکه طول می‌کشید تا حیوان در وضعیت طبیعی و به شکم روی دست و پای خود قرار بگیرد ثبت می‌شد. حداکثر زمان محاسبه شده برای هر موش صحرایی ۱۸۰ ثانیه بود (۸).

ثبت فعالیت‌های حرکتی و تعادلی حیوان (Rotarod)

مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده است که کانابینوئیدها به آسانی از سد جفتی عبور می‌کنند و می‌توانند از طریق شیر مادر به جنین منتقل شوند [۱۵]. مصرف این داروها در طول دوره جنینی بدلیل تاثیری که می‌تواند بر رشد جنین داشته باشد مشکل اساسی در سلامتی ایجاد می‌کند [۳،۷،۱۰، ۱۵، ۲۶]. تجویز کانابینوئیدها در زمان جنینی تاثیر بسزائی روی چندین سیستم نوروترانسمیتری از جمله، دوپامینرژیک، سروتونرژیک، گابااژیک، گلوتاماترژیک و اوپیوئیدارژیک دارد، بدین جهت باعث تغییرات اساسی و طولانی مدت روی الگوهای رفتاری می‌شوند [۲۶، ۳۱]. بیان mRNA، باندینگ و فعال شدن گیرنده‌های کانابینوئیدی در موش صحرایی از روز ۱۴ و در انسان در هفته ۱۴ حاملگی قابل تشخیص هستند [۵، ۴]. هیپوکمپ و کورتکس مخچه پستانداران از جمله مناطق مغز با تراکم بسیار زیادی از گیرنده‌های نوع ۱ کانابینوئیدی هستند [۳، ۱۴، ۲۵]. مطالعات بافت‌شناسی نشان داده‌اند که گیرنده‌های CB-1 عموماً در لایه مولکولی در انتهای اکسون نورون‌های ستاره‌ای و سبیدی توزیع شده‌اند [۳، ۱۳]. تراکم و تمایز گیرنده‌های کانابینوئیدی در مغز در مراحل مختلف رشد، قبل و بعد از تولد و انعکاس این تمایز در بلوغ، آسیب‌پذیری ویژه‌ای در تجویز طولانی مدت کانابینوئیدها در طول فازهای خاصی از رشد را پیشنهاد می‌کند [۲۶]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استفاده از کانابینوئید در دوره جنینی با افزایش تحریک‌پذیری، نقص در حافظه و یادگیری، آتاکسی و نقص در تصمیم‌گیری در مورد زندگی آینده همراه است [۱۱، ۲۰، ۲۸]. بر اساس اطلاعات موجود تاکنون مطالعات رفتاری کمی برای شناسایی اثرات استفاده مزمن اگونیسست‌های کانابینوئیدی در مادران حامله بر روی جنین انجام شده است، بر این اساس تحقیق حاضر به منظور شناخت بیشتر تاثیر مصرف کانابینوئید برونزاد (Win 55212-2) در دوره جنینی بر سیستم حرکتی، حافظه و یادگیری نوزادان موش صحرایی صورت گرفت.

## مواد و روش‌ها

طراحی و روش اجرای پروژه

در این مطالعه از موش‌های صحرایی ماده نژاد Wistar با زایمان بار اول در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم که از مرکز



جدول ۲- مقایسه وزن نوزادان در گروه‌های مورد مطالعه در روزاول، انتهای هفته‌های اول، دوم، سوم، چهارم و پنجم پس از تولد.

|               | روز ۱     | روز ۸                      | روز ۱۵     | روز ۲۲     | روز ۲۹     | روز ۳۶     |
|---------------|-----------|----------------------------|------------|------------|------------|------------|
| کنترل         | ۵/۵۱±۰/۱۰ | ۱۰/۷۱±۰/۲۲                 | ۱۹/۱۱±۰/۵۰ | ۲۷/۷۸±۰/۸۴ | ۳۴/۷۶±۱/۶۸ | ۷۴±۲/۵۸    |
| شاهد          | ۵/۲۳±۰/۰۶ | ۱۰/۰۹±۰/۲۲                 | ۱۸/۴۱±۰/۴  | ۲۷/۵۳±۰/۶۳ | ۳۲/۰۴±۲/۴۵ | ۷۱/۶۶±۱/۰۳ |
| Win ۰/۵ mg/kg | ۵/۵۰±۰/۱۳ | ۹/۷۱±۰/۳۳ <sup>††***</sup> | ۱۸/۱±۰/۳۹  | ۲۶/۰۸±۰/۷۶ | ۳۹/۶۶±۱/۵۶ | ۶۹/۵۸±۲/۰۵ |

\*\*\*: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل  $p < 0/001$ ; ††: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد  $p < 0/01$  نتایج به صورت Mean ± SEM گزارش شده‌است.

هفته‌های اول تا پنجم پس از تولد نشان داد که مصرف پیش از تولد Win (۰/۵ mg/kg) تنها در هفته اول موجب کاهش معنی‌دار وزن نوزادان نسبت به گروه کنترل ( $P < 0/001$ ) و شاهد ( $P < 0/01$ ) شد (جدول ۲).

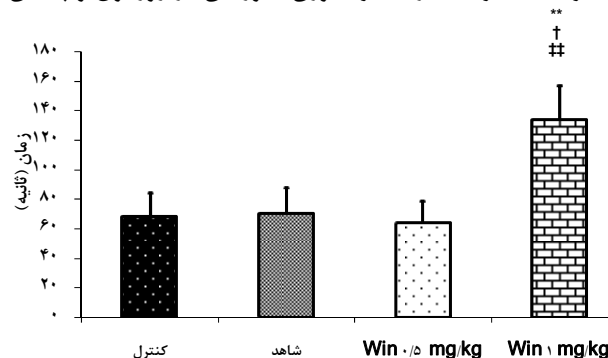
تاثیر تعدیل سیستم کانابینوئیدی بر عملکرد سیستم حرکتی بمنظور تعیین تاثیر مصرف پیش از تولد Win بر عملکرد سیستم حرکتی، رفلکس راست شدن در نوزادان مورد بررسی قرار گرفت. در روز دوم تولد شاخص رفلکس راست شدن، یعنی مدت زمانی را که نوزادان قبل از قرار گرفتن روی چهار دست و پا در حالت خوابیده به پشت بودند، نشان داد که مصرف Win با دوز ۱ mg/kg موجب افت معنی‌دار ( $p < 0/01$ ) در مقایسه با گروه کنترل و Win ۰/۵ mg/kg ( $p < 0/05$  نسبت به گروه شاهد) عملکرد سیستم حرکتی و از بین رفتن رفلکس راست شدن شده است (شکل ۱). لکن، بررسی فعالیت تعادلی و میزان یادگیری حرکتی حیوان در انتهای هفته سوم و پنجم پس از تولد با استفاده از دستگاه روتارود اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها نشان نداد (شکل ۲).

تاثیر تعدیل سیستم کانابینوئیدی بر یادگیری و حافظه بدلیل مرگ و میر بالای موش‌های نوزاد متولد شده از مادرانی که در دوره حاملگی در معرض استفاده Win با دوز ۱ mg/kg قرار گرفته بودند، در این بخش تنها نتایج اثر مصرف پیش از تولد مزمن Win ۰/۵ mg/kg بر روناکتساب و بخاطرآوری نوزادان نشان داده شده است. تعداد دفعات لازم برای آموزش یادگیری (اکتساب) تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نداشت. در حالیکه معیار STL، که بیانگر مرحله سازش است، کاهش و تعداد دفعات ورود (CN) به اتاق تاریک در گروه تحت درمان Win نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد افزایش معنی‌داری در روز ۱ {شاهد  $p < 0/01$ ، کنترل  $p < 0/001$  و STL:  $p < 0/01$ } و ۷ {شاهد  $p < 0/001$ ، کنترل  $p < 0/0001$

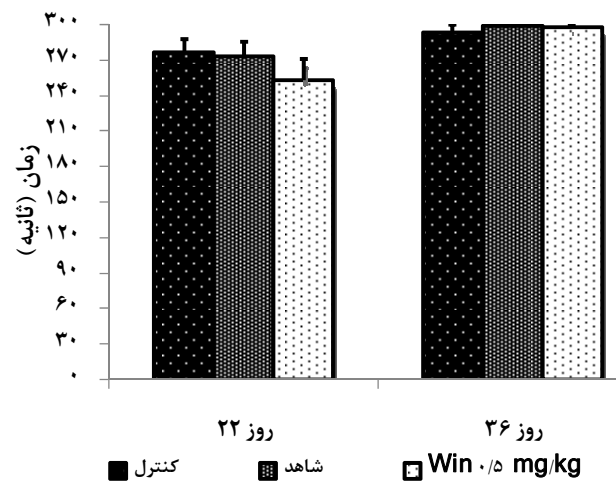
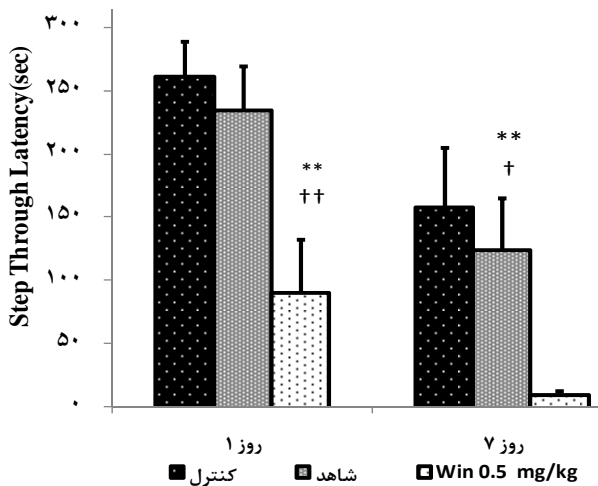
Kolmogorov- (Simirnov) (K-S) در هر یک از گروه‌ها انجام شد و با استفاده از آزمون One-way ANOVA داده‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند و در آزمایشات احترازی غیرفعال از آزمون‌های LSD و غیر پارامتریک کروسکال والیس استفاده شد. نتایج به صورت Mean ± SEM گزارش شده است.  $0/05 < p <$  به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

کاهش تعداد نوزادان در هر تولد و طول دورهء حاملگی بدنبال مصرف Win مصرف پیش از تولد Win، آگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی، تاثیر معنی‌داری بر وزن مادران حامله در روزاول و در پایان هفته‌های اول تا سوم نداشت. حال آنکه مصرف آن بادوز ۱ mg/kg موجب کاهش معنی‌دار تعداد نوزادان متولد در هر تولد و نیز طول دورهء حاملگی در مقایسه با گروه‌های کنترل ( $p < 0/001$  و  $p < 0/001$ )، شاهد ( $p < 0/001$  و  $p < 0/001$ ) و Win ۰/۵ mg/kg ( $p < 0/01$  و  $p < 0/01$ ) شد (جدول ۱). از طرف دیگر، اندازه‌گیری وزن نوزادان در روز اول و پایان



شکل ۱- مقایسه پاسخ Righting در گروه‌های مورد مطالعه در روز دوم پس از تولد. تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل  $p < 0/01$ ; ††: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد  $p < 0/05$ ; †††: تفاوت معنی‌دار با Win ۰/۵ mg/kg با  $p < 0/01$



**شکل ۳-** مقایسه به خاطر آوری حافظه در گروه‌های مورد مطالعه در روزهای ۱ و ۷ پس از یادگیری در انتهای هفته هفتم پس از تولد  $^{**}$ : تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل  $p < 0.01$ ;  $^{†}$ : تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد  $p < 0.05$ ;  $^{††}$ : تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد  $p < 0.01$

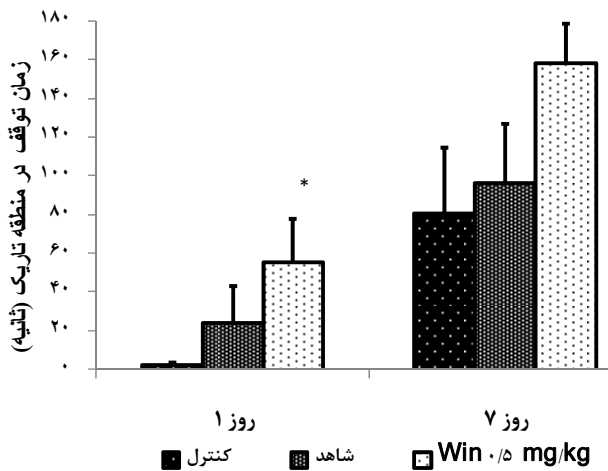
**شکل ۲-** مقایسه میانگین مدت زمان ماندن بر روی میله گرد پس از سه بار آزمایش با استفاده از تست Rotarod /accelerate به مدت ۵ دقیقه در هر بار آزمایش در گروه‌های مورد مطالعه در روزهای ۲۲ و ۳۶ پس از تولد

نقص در اکتساب و به خاطر آوری حافظه در نوزادان موش‌ها در روز ۲۱ پس از تولد می‌شود [۲۷]. اما Miller و Drew (سال ۱۹۷۳) تاثیری بر روند اکتساب و به خاطر آوری حافظه پس از تجویز دوزهای ۵ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم THC مشاهده نکردند [۲۳]. یافته‌های ما هم در راستای نتایج Mereu و همکاران است که نقص در به خاطر آوری را پس از مصرف کانابیس در طی حاملگی گزارش کردند [۲۲]. از طرفی، Jinz و همکاران (سال ۲۰۰۳) مطرح کردند که استفاده از کانابیس بدلیل فعال کردن کلسینورین و تاثیر بر روی روند LTP و LTD می‌تواند باعث بهبود نقص‌های القاء شده در حافظه و یادگیری توسط مواد شیمیائی شود [۱۷]. ساختارهای هیپوکمپ بخصوص در نواحی DG و CA<sub>3</sub> یکی از مناطق مغز با بیشترین تراکم گیرنده‌های کانابینوئیدی است [۲۵]. مصرف کانابینوئیدها با تاثیر بر روی گیرنده‌های CB<sub>1</sub> و فعال کردن چند مسیر سیگنالینگ در داخل سلول، مهار فعالیت آدنیل سیکلاز، مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ، فعال شدن کانال‌های پتاسیمی (بویژه نوع سریع و رویداخل یکسوساز) و تغییرات غیر قابل برگشت روی سیستم کانابینوئیدی بدن باعث تغییر وضعیت هیجانی، خلق و خو و تداخل در حافظه کوتاه مدت می‌شوند [۱۲، ۱۴]. تراکم گیرنده‌های کانابینوئیدی در طول مراحل مختلف رشد متغیر است. در استفاده طولانی مدت و سوء مصرف کانابیس‌ها گیرنده‌های آنها دستخوش تنظیم کاهشی و کاهش حساسیت

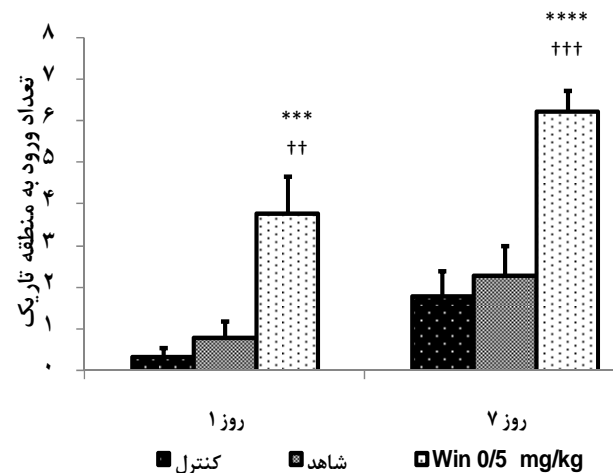
NC: و شاهد  $p < 0.05$ ، کنترل  $p < 0.01$  {STL: پس از اکتساب یافت (شکل‌های ۳ و ۴). همچنین ۱ روز پس از اکتساب، زمان ماندن در اتاق تاریک در گروه تحت درمان Win نسبت به کنترل بطور معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) افزایش یافت، حال آنکه زمان ماندن در اتاق تاریک در روز ۷ پس از اکتساب در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نشان نداد (شکل ۵).

## بحث

دوره حاملگی در رشد و نمو سیستم عصبی یک دوره بسیار حیاتی محسوب می‌شود. در طول تکامل جنین هر ناحیه، سیستم و مداری از مغز دارای رشد سریعی است که اگر در این مرحله به صورت کامل صورت نگیرد در مراحل بعدی قابل جبران نخواهد بود، بنابراین عدم رشد کامل سیستم عصبی در این دوره همراه با نقص‌هایی در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی از جمله فعالیت‌های حرکتی و شناختی خواهد بود [۲]. در این مطالعه استفاده از win در دوره حاملگی باعث افزایش ورود به اتاق تاریک و کاهش STL در نوزادان در سن جوانی شد (شکل ۳ و ۴)، که می‌تواند دال بر اختلال در روند به خاطر آوری حافظه در اثر مصرف کانابیس باشد. در مرحله یادگیری و اکتساب تفاوتی بین گروه دارو، شاهد و کنترل مشاهده نشد. Richard و همکارانش (۲۰۰۳) در استفاده از Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) در موش‌های حامله مشاهده کردند که ماده موثره در کانابیس باعث



شکل ۵- مقایسه مدت زمان ماندن در اتاق تاریک در گروه‌های مورد مطالعه در روزهای ۱ و ۷ پس از یادگیری در انتهای هفته هفتم پس از تولد \* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل  $p < 0.05$



شکل ۴- مقایسه تعداد دفعات ورود به اتاق تاریک در گروه‌های مورد مطالعه در روزهای ۱ و ۷ پس از یادگیری در انتهای هفته هفتم پس از تولد \*\*\* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل  $p < 0.001$  \*\* تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد  $p < 0.01$  تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد  $p < 0.001$  †††

مشاهده نشد. در مطالعه‌ای Liang و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که مصرف حاد win در دوزهای ۳-۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تاثیری بر تعادل حرکتی ندارد [۱۹]. در بررسی وزن مادران در طول حاملگی تفاوت معنی‌داری در روز صفر تا انتهای حاملگی مشاهده نشد که خود می‌تواند دلیلی بر تغذیه مناسب و شرایط یکسان برای گروه‌های مختلف باشد، اما در وزن نوزادان تنها در انتهای هفته اول در گروه تحت درمان win با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش معنی‌داری مشاهده شد در حالیکه در انتهای هفته‌های دوم تا پنجم پس از تولد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد که شاید در هفته اول به دلیل قطع دارو و تاثیرات ناشی از آن بر روی رفتار مادران در شیر دهی به نوزادان باشد که به تدریج در انتهای هفته‌های بعدی به شرایط عادی بر می‌گردند. استفاده از کانابیس‌ها ممکن است به جزء کاهش اندکی که در وزن بعضی از نوزادان ایجاد می‌کند با نقص‌های آشکاری در تولد همراه نباشد [۷].

در بررسی حاضر، رفلکس راست شدن در روز دوم پس از تولد، در میزان مرگ و میر و در تعداد نوزادان بین گروه win با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه‌های دیگر تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استفاده از کانابیس در دوره جنینی با افزایش تحریک‌پذیری، نقص در حافظه و یادگیری و آتاکسی همراه است [۱۱، ۲۸]. تغییرات مشاهده شده در این تحقیق بر روی فعالیت حرکتی و سیستم یادگیری و

می‌شوند، به خصوص این مسئله در هیپوکمپ در موش‌های بالغ گزارش شده است [۲۵]. شواهدی مبنی بر تغییرات در مورفولوژی نورون‌های هیپوکمپ در مصرف مزمن کانابینوئیدها وجود دارد و مشخص شده است که مصرف کانابیس‌ها می‌تواند باعث کاهش تراکم ماده خاکستری در هیپوکمپ شود [۲۱]. با استفاده از تصویر برداری‌های مخصوص ثابت شده است که جریان خون در کورتکس پری فرونتال و فعالیت پاراهیپوکمپال در طول حافظه کلامی و یادگیری‌های ارتباطی در مصرف کنندگان کانابیس کاهش می‌یابد [۱۶، ۶]. در مطالعه‌ای Navaro و همکارانش (سال ۱۹۹۵) مطرح کردند که مصرف کانابیس‌ها در دوره جنینی در موش‌ها باعث تغییر در الگوی رشد سیستم حرکتی و رفتارهای حرکتی و جستجوگر آنها می‌شود و همچنین تغییرات پایداری در رفتارهای جنسی و روابط اجتماعی گزارش کردند [۲۴]. Miller و همکارانش (سال ۱۹۷۳) کاهش دو معیار حرکتی یعنی Rearing و Ambulation را در مصرف THC گزارش کردند [۲۳]. حال آنکه، Mereu و همکارانش (۲۰۰۳) تفاوت معنی‌داری در این دو پارامتر متعاقب مصرف مزمن win در دوره جنینی در روز ۴۰ و ۸۰ پس از تولد با گروه کنترل مشاهده نکردند، اما افزایش فعالیت حرکتی و نقص در به خاطرآوری حافظه را در مصرف مزمن کانابیس گزارش کردند [۲۲]. در ارزیابی تعادل حرکتی با استفاده از میله گردان تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها

## سپاسگزاری

هزینه انجام تحقیق حاضر توسط طرح پژوهشی مشترک مصوب مراکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی و کرمان و شبکه علوم اعصاب ایران تامین گردیده که نویسندگان بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از روءسای این مراکز اعلام می‌دارند.

حافظه نوزادان موش‌هایی که در دوره حاملگی تحت درمان کانابیس بوده اند، از تئوری تغییرات اساسی و طولانی مدت روی الگوهای رفتاری در اثر مصرف کانابیس حمایت می‌کند و این تغییرات احتمالا با اثرات اعمال شده توسط کانابیس‌ها روی سیستم‌های نوروترانسمیتری مثل دوپامینرژیک، سروتونرژیک، گابارژیک، گلوتاماترژیک و اوپیوئیدارژیک در ارتباط است [۲۶،۳۱].



## References

- [1] Adams IB, Martin BR, Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 (1996) 1585–1614.
- [2] Anja C, Eduard JH, Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 30 (2006) 24–41.
- [3] Benagiano V, Lousso L, et al, Effect of prenatal exposure to CB-1 reseptor agonist WIN 55212-2 or CO on the GABAergic neuronal system or rat cerebellar cortex. *Neurosci* 149 (2007) 592–601.
- [4] Berrendero F, Garcia-Gil L, Hernandez ML, Romero J, Cebeira M, Miguel R, Ramos JA, Fernandez JJ, Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development* 125 (1998) 3179–3188.
- [5] Biegon A, Kerman IA, Autoradiographic study of pre- and postnatal distribution of cannabinoid receptors in human brain. *Neuroimage* 14 (2001) 1463–1468.
- [6] Block R, O’Leary D, Hichwa R, Augustinack J, Boles Ponto L, Ghoneim M, et al, Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav* 72 (2002) 237–250.
- [7] Bortolato M, Frau R, Orrù M, Casti A, Nicola Aru G, Mauro F, Manunta M, Usai A, Mereu G, Luigi Gessa G, Prenatal exposure to a cannabinoid receptor agonist does not affect sensorimotor gating in rats. *Eur J Pharmacol* 531 (2006) 166–170.
- [8] Crawley JN. What’s wrong with my mouse: behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice. *New York: Wiley-Liss*, 2000.
- [9] Dursun I, Jakubowska-Doğru E, Uzbay T, Effects of prenatal exposure to alcohol on activity, anxiety, motor coordination, and memory in young adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 85 (2006) 345–355.
- [10] Ebrahim SH, Gfroerer J, Pregnancy-related substance use in the United States during 1996–1998. *Obstet Gynecol* 101(2003) 374–379.
- [11] Fried PA, Watkinson B, Gray R, Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 25 (2003) 427–436.
- [12] Freund TF, Katona I, Piomelli D, Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 83 (2003) 1017–1066.
- [13] Glass M, Dragunow M, Faull RL, Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neurosci* 77 (1997) 299–318.
- [14] Herkenham M, Lynn AB, Little DM, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, Rice KC, Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990) 1932–1936.
- [15] Hutchings DE, Martin BR, Gamagaris Z, Miller N, Fico T, Plasma concentration of delta-9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats. *Life Sci* 44 (1989) 697–701.
- [16] Jager G, Van Hell HH, De Win MM, Kahn RS, Van Den Brink B, et al, Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol* 17 (2007) 289–297.
- [17] Jing L, Jiang-Hua Y, He-Zhen WU, Qun W, Extract from Fructus cannabis activating calcineurin improved learning and memory in mice with chemical drug-induced dysmnesia. *Acta Pharmacol Sin* 24 (2003) 1137-1142.
- [18] Joy JE, Watson S J, Benson JA, *Marijuana and Medicine Assessing the Science Base*. Washington, DC, *National Academy* (1999).
- [19] Liang Y, Huang C, Hsu K, The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuropharmacology* 53 (2007) 169-177.
- [20] Masur J, Martz RM, Carlini EA, Effects of acute and chronic administration of cannabis sativa and (-) h9-transtetrahydrocannabinol on the behavior of rats in an open field. *Psychopharmacologia* 19 (1971) 388.
- [21] Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI, Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 77 (2005) 23–30.
- [22] Mereu G, Fa M, Ferraro L, Cagianò R, Antonelli T, Tattoli M, Ghiglieri V, Tanganelli S, Gessa GL, Cuomo V, Prenatal exposure to a cannabinoid agonist produces memory deficits linked to dysfunction in hippocampal long-term potentiation and glutamate release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (2003) 4915–4920.
- [23] Miller L, Wikler G, Drew P, A9-THC: Effect on

- acquisition and retention of a one-trial passive avoidance response. *Behav Biol* 8(1973) 421.
- [24] Navarro M, Rubio P, de Fonseca FR, Behavioral consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. *Psychopharmacology* 122 (1995) 1–14.
- [25] Nestor L, Roberts G, Garavan H. and Robert H. Deficits in learning and memory: Parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *NeuroImage* 40 (2008) 1328–1339.
- [26] Paola Castelli M, Paola Piras A, D'Agostino A, Pibiri F, Perra S, Luigi Gessa G, Maccarrone M, Pistis M, Dysregulation of the endogenous cannabinoid system in adult rats prenatally treated with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2. *Eur J Pharmacol* 573 (2007) 11–19.
- [27] Richard M. Vardaris and Donald J, Chronic Administration of Delta-9-tetrahydrocannabinol to Pregnant Rats: Studies of Pup Behavior and Placental Transfer. *Pharmacol Biochem Behav* 4 (1976) 249-254.
- [28] Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L, Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol* 24 (2002) 309–320.
- [29] Selley DE, Rorrer WK, Breivogel CS, Zimmer AM, Zimmer A, Martin BR, Sim-Selley LJ, Agonist efficacy and receptor efficiency in heterozygous CB1 knockout mice: relationship of reduced CB1 receptor density to G-protein activation. *J Neurochem* 77 (2001) 1048–1057.
- [30] van der Stelt M, Mazzola C, Esposito G, Matias I, Petrosino S, De Filippis D, Micale V, Steardo L, Drago F, Iuvone T, Di Marzo V, Endocannabinoids and beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo: effect of pharmacological elevation of endocannabinoid levels. *Cell Mol Life Sci*. 63(2006) 1410-1424.
- [31] Viveros MP, Llorente R, Moreno E, Marco EM, Behavioural and neuroendocrine effects of cannabinoids in critical developmental periods. *Behav Pharmacol* 16 (2005) 353–362.