

## نقطه نظر

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۲۳، بهمن ۱۴۰۳، ۱۰۴۳-۱۰۳۷

## اختلال حافظه و آسیب هیپوکامپ پس از مصرف مکرر مورفین: یک نقطه نظر

### آیت کائیدی<sup>۱</sup>

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۰۵ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۳/۱۰/۲۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۰۳

#### چکیده

هیپوکامپ، به عنوان یکی از ساختارهای کلیدی مغز، نقش بسیار مهمی در فرآیندهای شناختی مانند شکل‌گیری حافظه و ذخیره اطلاعات ایفاء می‌کند. تجویز مورفین می‌تواند تغییر قابل توجهی در ساختار و عملکرد هیپوکامپ ایجاد کند، که این امر نگرانی‌هایی را در مورد اثرات طولانی مدت آن بر سلامت شناختی به وجود آورده است. مورفین عمدتاً از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های مواد افیونی در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کند و این فعال‌سازی می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و آپوپتوز نورون‌ها شود. تغییرات در چگالی و مورفولوژی دندریتیک نورون‌های هیپوکامپ به کاهش انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها منجر می‌شود که می‌تواند عملکردهای شناختی مانند یادگیری و حافظه را مختل کند. اثرات تجمعی استرس اکسیداتیو، التهاب و تغییرات سیناپسی به اختلالات شناختی مانند نقص‌های حافظه فضایی و توانایی‌های یادگیری منجر می‌شود. بنابراین، درک مکانیسم‌های زیرساختی اثرات نوروتوکسیک مورفین بر هیپوکامپ برای توسعه مداخلات درمانی ضروری است. بهترین راه‌کار درمانی، آگاه ساختن افراد و پیشگیری است.

واژه‌های کلیدی: مورفین، هیپوکامپ، حافظه

ارجاع: کائیدی آ، اختلال حافظه و آسیب هیپوکامپ پس از مصرف مکرر مورفین: یک نقطه نظر. *مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان*، سال

۱۴۰۳، دوره ۲۳ شماره ۱۱، صفحات: ۱۰۴۳-۱۰۳۷.

اکسیداتیو نقش مهمی در اثرات مورفین بر هیپوکامپ دارد و بر عملکرد سیناپسی و نتایج شناختی تأثیر می‌گذارد (۲). علاوه بر این، مورفین اثرات خود را عمدتاً از طریق فعال شدن گیرنده‌های مواد افیونی که به وفور در سیستم عصبی مرکزی وجود دارند، اعمال می‌کند. درگیر شدن این گیرنده‌ها باعث آغاز یک آبشار از

هیپوکامپ نقش حیاتی در فرآیندهای شناختی از جمله شکل‌گیری حافظه و ذخیره اطلاعات دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تجویز مورفین می‌تواند منجر به تغییرات قابل توجهی در ساختار و عملکرد هیپوکامپ شود و نگرانی‌هایی را در مورد اثرات طولانی مدت آن بر سلامت شناختی، ایجاد کند (۱). استرس

۱- دانشیار، گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۸۳، پست الکترونیکی:

است. فعال شدن میکروگلیا و ماکروفاژها به دنبال قرار گرفتن در معرض مورفین، این پاسخ التهابی را تشدید می‌کند و منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب عصبی می‌شود (۷). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که مورفین می‌تواند آپوپتوز را در نورون‌های هیپوکامپ از طریق مسیرهای وابسته به کاسپاز القاء کند (۷). این اثر به‌ویژه پس از تجویز مکرر یا با دوز بالا مورفین ایجاد می‌شود که نشان دهنده رابطه وابسته به دوز قرار گرفتن در معرض مورفین و مرگ سلول‌های عصبی است (۷). قرار گرفتن در معرض مورفین به تولید گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive oxygen species; ROS) در نورون‌های هیپوکامپ، عمدتاً از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های  $\mu$ -اپیوئیدی منجر می‌شود (۸). این فرآیند شامل Nicotinamide adenine dinucleotide (NADPH phosphate) اکسیداز به عنوان یک منبع مهم ROS است که پس از تجویز مورفین فعال می‌شود (۷). مطالعات نشان داده‌اند که مورفین تولید ROS را به روشی وابسته به زمان، القاء می‌کند و حداکثر سطوح آن تقریباً یک ساعت پس از قرار گرفتن در معرض مورفین، مشاهده می‌شود (۹).

افزایش ROS تعادل ردوکس سلولی را تغییر می‌دهد و در نتیجه استرس اکسیداتیو را القاء می‌کند. این حالت می‌تواند عملکردهای مختلف سلولی، از جمله تا شدن پروتئین و فعالیت میتوکندری را مختل کند و در نهایت منجر به آسیب عصبی شود. به طور خاص، استرس اکسیداتیو با کاهش سطوح فعالیت آنتی‌اکسیدانی مانند کاهش فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase; GPx) و سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase; SOD) در هیپوکامپ حیوانات تحت تیمار با مورفین مشاهده شده است (۱۰).

پیامدهای استرس اکسیداتیو و التهاب بر عملکرد هیپوکامپ

مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی می‌شود که می‌تواند منجر به التهاب و آپوپتوز در نورون‌ها شود (۳). مورفین با تغییر چگالی و مورفولوژی ستون دندریتیک در نورون‌های هیپوکامپ، بر انعطاف پذیری سیناپسی تأثیر می‌گذارد (۴). قرار گرفتن در معرض طولانی مدت مورفین با کاهش انشعاب دندریتی و تغییر در بیان پروتئین پس سیناپسی مرتبط است که برای عملکرد سیناپسی و انعطاف پذیری بسیار مهم است (۴). این تغییرات می‌تواند عملکردهای شناختی مانند یادگیری و حافظه را مختل کند. علاوه بر این، مصرف مزمن مورفین با افزایش نشانگرهای عصبی التهابی در هیپوکامپ همراه است (۳). برای مثال، نشان داده شده است که درمان مورفین پس از جراحی، نقایص شناختی را تا دو ماه، به ویژه در موش‌های مسن، از طریق مکانیسم‌هایی مستقل از تعدیل درد، افزایش می‌دهد. این نشان می‌دهد که مورفین ممکن است باعث التهاب مداوم عصبی شود و به اختلالات حافظه طولانی مدت کمک کند (۵). سطوح بالا از سیتوکاین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۱- $\beta$  (Interleukin 1 beta; IL-1 $\beta$ ) و فاکتور نکروز توموری-آلفا (Tumor Necrosis Factor Alpha; TNF $\alpha$ ) در هیپوکامپ به دنبال تجویز مورفین مشاهده شده است که نشان دهنده یک پاسخ التهابی قوی است که با کاهش شناختی مرتبط است (۶). نقایص شناختی مرتبط با مورفین شامل اختلال در حافظه فضایی و توانایی‌های یادگیری است. تغییرات رفتاری اغلب با تغییرات ساختاری در پروتئین‌های سیناپسی همراه است که باعث تشدید اختلالات شناختی می‌شود (۴).

#### مکانیسم‌های سمیت عصبی ناشی از مورفین

نشان داده شده است که مورفین بیان سیتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-1 $\beta$  را در هیپوکامپ افزایش می‌دهد و به ایجاد یک محیط التهابی کمک می‌کند که برای سلامت نورون‌ها مضر

استرس اکسیداتیو ناشی از مورفین به تغییرات قابل توجهی در تراکم سیناپسی در هیپوکامپ کمک می‌کند. نشان داده شده است که افزایش سطح ROS منجر به کاهش تراکم سیناپس‌های تحریکی و در عین حال افزایش تراکم سیناپس‌های مهارتی در هیپوکامپ مغز می‌شود. تصور می‌شود که این اختلال در تعادل سیناپسی زمینه ساز نقص‌های شناختی مرتبط با مصرف مورفین است (۲، ۷). استرس اکسیداتیو ناشی از مورفین همچنین پاسخ‌های التهابی عصبی را تقویت و آسیب عصبی را تشدید می‌کند. افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی در هیپوکامپ به دنبال درمان مزمن مورفین مشاهده شده است که این موضوع نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو ممکن است مسیرهای التهابی را تحریک کند که به زوال شناختی کمک می‌کند. اثرات تجمعی استرس اکسیداتیو و تغییرات سیناپسی بعدی به صورت اختلال در یادگیری و حافظه ظاهر می‌شود (۱۱ T ۱۰).

## بحث

سمیت عصبی مورفین در هیپوکامپ خطرات قابل توجهی را برای سلامت شناختی به ویژه هنگام استفاده طولانی مدت مورفین ایجاد می‌کند. مکانیسم‌های زیربنایی این اثرات شامل التهاب عصبی، آپوپتوز عصبی، و اختلال در پلاستیسیته نورون‌ها است (۲). استرس اکسیداتیو یک عامل محوری در واسطه اثرات نامطلوب مورفین بر هیپوکامپ است. مورفین با القاء تولید ROS و برهم زدن تعادل ردوکس سلولی منجر به اختلال قابل توجهی در سیناپس‌ها و بروز اختلالات شناختی می‌شود (۷، ۱۱). درک این مکانیسم‌ها، اهمیت پرداختن به استرس اکسیداتیو در توسعه مداخلات برای افرادی که تحت درمان با مواد افیونی قرار می‌گیرند را برجسته می‌کند. ثابت شده است که مورفین تعادل سیناپس‌های تحریکی و مهارتی را در هیپوکامپ مختل می‌کند (۱۲). اثرات

عصبی مورفین بر روی هیپوکامپ به نقایص رفتاری تبدیل می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که افراد تحت درمان با مورفین، اختلالات قابل توجهی را در وظایف حافظه فضایی، نشان می‌دهند. علاوه بر این، مطالعات رفتاری نشان داده‌اند که مورفین، نقص‌های شناختی را تشدید می‌کند و نقش بالقوه آن را در تقویت اختلالات عصبی موجود برجسته می‌کند (۱۱). علاوه بر این، تحقیقات نشان می‌دهد که آنتی اکسیدان‌ها ممکن است برخی از اثرات مضر استرس اکسیداتیو ناشی از مورفین را کاهش دهند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که استفاده از عوامل دارویی که ROS را از بین می‌برند یا NADPH اکسیداز را مهار می‌کنند، تغییرات سیناپسی ناشی از قرار گرفتن در معرض مورفین را کاهش می‌دهد. این نشان می‌دهد که هدف قرار دادن استرس اکسیداتیو می‌تواند یک استراتژی درمانی بالقوه برای محافظت در برابر اثرات عصبی مورفین باشد (۱۳).

استفاده طولانی مدت از مورفین منجر به فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیال در نخاع و مغز، به‌ویژه در بافت هیپوکامپ می‌شود که این امر باعث افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1 $\beta$  و IL-6 می‌گردد. این سایتوکاین‌ها به‌عنوان واسطه‌های حیاتی التهاب شناخته می‌شوند که در القاء وابستگی فیزیکی به اپیوئیدها نقش دارند (۶). تحریک مزمن گیرنده‌های گیرنده‌های  $\mu$ -اپیوئیدی که بر سطح سلول‌های میکروگلیال قرار دارند، ترشح این سایتوکاین‌های التهابی را افزایش می‌دهد که عملکرد نورونی طبیعی را مختل کرده و به تغییرات سیناپسی منجر می‌شود که برای فرآیندهای حافظه مضر است. به‌طور خاص سایتوکاین پیش‌التهابی IL-1 $\beta$  مستقیماً با علائم فیزیکی ترک اپیوئید مرتبط است و این امر نقش آن را در وابستگی و اختلال شناختی نشان می‌دهد. به‌طور کلی، این پاسخ‌های التهابی تأثیر قابل توجهی بر

هیپوکامپ و عملکرد حافظه در زمینه وابستگی به مورفین دارند (۵).

مکانیسم‌های کاهش پلاستیسیته عصبی در هیپوکامپ پس از وابستگی به مورفین شامل تعاملات پیچیده‌ای میان چندین عامل است. این عوامل شامل اختلال در پتانسیل تقویت شده طولانی مدت (long-term potentiation)، تغییرات ساختاری در زائده‌های دندریتی، تغییرات در انتقال گلوتاماتی، اثرات مرتبط با استرس ناشی از افزایش سطح کورتیکواستروئیدها، و تغییرات در کنترل مهاری ناشی از اختلال عملکرد نوزون‌های ترشح کننده گابا می باشند. در کل این تغییرات به نقص حافظه و پاسخ‌های رفتاری تغییر یافته‌ای که با اعتیاد به اپیوئیدها مرتبط است، منجر می شوند (۲).

اختلال حافظه ناشی از مصرف طولانی مدت مورفین تفاوت‌های قابل توجهی بین افراد جوان و مسن، به‌ویژه در زمینه التهاب عصبی و نقص‌های شناختی، نشان می‌دهد. تحقیقات نشان می‌دهد که تجویز مزمن مورفین منجر به اختلال عملکرد شناختی پایدار به‌ویژه در موش‌های مسن می‌شود، به‌طوری که اختلالات حافظه تا دو ماه ادامه دارد (۱۴). در مقابل، موش‌های جوان پس از دریافت طولانی مدت مورفین اختلالات شناختی بلندمدت مشابهی را نشان نمی‌دهند. همچنین مشخص شده است این اختلالات شناختی ایجاد شده در موش‌های نر بیشتر از موش‌های ماده است. مکانیسم‌های این پدیده به نظر می‌رسد شامل افزایش فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیال و سطوح بالای سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1 $\beta$  و IL-6 در هیپوکامپ افراد مسن باشد که عملکرد نورونی طبیعی و یکپارچگی سیناپسی را مختل می کند (۵).

از طرفی در جمعیت‌های نوجوان، قرار گرفتن در معرض مورفین می‌تواند منجر به نقایص شناختی طولانی مدت شود که

تا بزرگسالی ادامه می‌یابد. مطالعات نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض زود هنگام کارآیی یادگیری و قابلیت‌های حافظه فضایی را کاهش می‌دهد، که نشان می‌دهد مراحل رشد ممکن است بر میزان اختلال شناختی ناشی از مورفین تأثیر بگذارد (۱۴). علاوه بر این، با توجه به استفاده گسترده از مورفین برای مدیریت درد، به‌ویژه در محیط‌های بالینی که شامل جمعیت‌های آسیب پذیر است (به عنوان مثال، بیماران پس از جراحی)، درک پتانسیل عصبی آن بسیار مهم است. خطر اختلال شناختی مرتبط با مصرف مواد افیونی مستلزم بررسی دقیق استراتژی‌های دوز و رویکردهای جایگزین مدیریت درد است (۱۵).

### نتیجه‌گیری

به طور کلی، اثرات بلندمدت شناختی مورفین بر هیپوکامپ با تغییرات قابل توجه در ساختار سیناپسی، افزایش التهاب عصبی و نقص‌های رفتاری مشخص مشخص می‌شود. این یافته‌ها بر اهمیت درک اثرات نورو توکسیک مورفین، به‌ویژه برای افرادی که به درمان طولانی مدت مواد افیونی برای مدیریت درد نیاز دارند، تأکید می‌کند. تحقیقات بیشتر برای کشف مداخلات درمانی که می‌تواند این اثرات نامطلوب بر شناخت را کاهش دهد، ضروری است. علاوه بر این، تحقیقات آینده باید بر توضیح بیشتر این مکانیسم‌ها و بررسی استراتژی‌های بالقوه محافظت کننده عصبی برای کاهش اثرات نامطلوب مورفین بر سلامت مغز متمرکز شود.

تعارض در منافع: ندارد

حامی مالی: ندارد

ملاحظات اخلاقی (کد اخلاق): مشمول کد اخلاق نمی‌باشد.

مشارکت نویسندگان:

- طراحی ایده: آیت کائیدی

- روش کار: آیت کابیدی  
 - جمع آوری داده‌ها: آیت کابیدی  
 - تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: آیت کابیدی  
 - نظارت: آیت کابیدی
- مدیریت پروژه: آیت کابیدی  
 - نگارش - پیش نویس اصلی: آیت کابیدی  
 - نگارش - بررسی و ویرایش: آیت کابیدی

## References

- Anvari S, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y. Repeated Morphine Exposure Alters Temporoamonic-CA1 Synaptic Plasticity in Male Rat Hippocampus. *Neuroscience* 2024; 545: 148-57.
- Cai Y, Yang L, Hu G, Chen X, Niu F, Yuan L, et al. Regulation of morphine-induced synaptic alterations: Role of oxidative stress, ER stress, and autophagy. *Journal of Cell Biology* 2016; 215(2): 245-58.
- Ayieng'a EO, Afify EA, Abuiessa SA, Elblehi SS, El-Gowilly SM, El-Mas MM. Morphine aggravates inflammatory, behavioral, and hippocampal structural deficits in septic rats. *Scientific Reports* 2023; 13(1): 21460.
- Khani F, Pourmotabbed A, Hosseinmardi N, Nedaei SE, Fathollahi Y, Azizi H. Impairment of spatial memory and dorsal hippocampal synaptic plasticity in adulthood due to adolescent morphine exposure. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2022; 116: 110532.
- Darbandi N, Dastjanifarahani S, Nazari-Serenjeh F, Ghasemzadeh Z. The Effect of Intra-Medial Septum Co-Injection of Ghrelin and Nicotine on Morphine Induced Memory Impairment. *Basic and Clinical Neuroscience* 2023; 14(3).
- Wang Y-C, Chiu W-C, Cheng C-N, Lee C, Huang ACW. Examination of neuroinflammatory cytokine interleukin-1 beta expression in the medial prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus for the paradoxical effects of reward and aversion induced by morphine. *Neuroscience letters* 2021; 760: 136076.
- Osmanlioğlu HÖ, Yıldırım MK, Akyuva Y, Yıldızhan K, Nazıroğlu M. Morphine induces apoptosis, inflammation, and mitochondrial oxidative stress via activation of TRPM2 channel and nitric oxide signaling pathways in the hippocampus. *Molecular Neurobiology* 2020; 57(8): 3376-89.
- Jia J, Xu G, Zeng X. The biology of morphine and oxidative stress. *Handbook of Substance Misuse and*

- Addictions: From Biology to Public Health: *Springer* 2022. p. 1-21.
9. Reymond S, Vujić T, Schwartz D, Sanchez J-C. Morphine-induced modulation of Nrf2-antioxidant response element signaling pathway in primary human brain microvascular endothelial cells. *Scientific Reports* 2022; 12(1): 4588.
  10. Saffar S, Fatemi I, Rahmani M, Hassanshahi J, Sahamsizadeh A, Allahtavakoli M, et al. The effect of epigallocatechin-3-gallate on morphine-induced memory impairments in rat: EGCG effects on morphine neurotoxicity. *Human & Experimental Toxicology* 2020; 39(7): 994-1002.
  11. Mozafari N, Hassanshahi J, Ostadebrahimi H, Shamsizadeh A, Ayoobi F, Hakimizadeh E, et al. Neuroprotective effect of Achillea millefolium aqueous extract against oxidative stress and apoptosis induced by chronic morphine in rat hippocampal CA1 neurons. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2022; 82(2): 179-86.
  12. Siggins G, Zieglgänsberger W. Morphine and opioid peptides reduce inhibitory synaptic potentials in hippocampal pyramidal cells in vitro without alteration of membrane potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1981; 78(8): 5235-9.
  13. Hakimizadeh E, Fatemi I, Hassanshahi J, Kaeidi A. Protective effects of pistachio hydroalcoholic extract on morphine-induced analgesic tolerance and dependence: investigating the impact of oxidative stress. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2024; 19(4): 366-75.
  14. Lu Y, Guo Y, Sun L, Liu T, Dong Z, Jia M, et al. Adolescent morphine exposure induced long-term cognitive impairment and prefrontal neurostructural abnormality in adulthood in male mice. *Heliyon* 2024.
  15. Karunarathna I. Morphine Sulfate: Clinical Applications and Pharmacological Considerations. Uva Clinical Lab Retrieved from Morphine Sulfate: Clinical Applications and Pharmacological Considerations. 2024.

# Memory Impairment and Hippocampal Damage after Repeated Morphine Use: A Point of View

Ayat Kaeidi<sup>1</sup>

Received: 25/02/24 Sent for Revision: 15/01/25 Received Revised Manuscript: 20/01/25 Accepted: 22/01/25

The hippocampus, as one of the key structures of the brain, plays a crucial role in cognitive processes such as memory formation and information storage. Morphine administration can cause significant changes in the structure and function of the hippocampus, which has raised concerns about its long-term effects on cognitive health. Morphine acts mainly through the activation of opioid receptors in the central nervous system, and this activation can lead to oxidative stress, neuroinflammation, and neuronal apoptosis. Changes in dendritic density and morphology of hippocampal neurons lead to reduced synaptic plasticity, which in turn can impair cognitive functions such as learning and memory. The cumulative effects of oxidative stress, inflammation, and synaptic changes lead to cognitive impairments such as deficits in spatial memory and learning abilities. Therefore, understanding the underlying mechanisms of morphine's neurotoxic effects on the hippocampus is essential for the development of therapeutic interventions. The best treatment solution is to make people aware and prevent it.

**Key words:** Morphine, Hippocampus, Memory

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** Not applicable.

**Ethical considerations:** Not applicable.

**Authors' contributions:**

- **Conceptualization:** Ayat Kaeidi
- **Methodology:** Ayat Kaeidi
- **Data collection:** Ayat Kaeidi
- **Formal analysis:** Ayat Kaeidi
- **Supervision:** Ayat Kaeidi
- **Project administration:** Ayat Kaeidi
- **Writing - original draft:** Ayat Kaeidi
- **Writing - review & editing:** Ayat Kaeidi

**Citation:** Kaeidi A. Memory Impairment and Hippocampal Damage After Repeated Morphine Use: A Point of View. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2025; 23 (11): 1037-43. [Farsi]

*I- Associate Prof., Dept of Physiology, School of Medicine, Rafsanjan University of Sciences, Rafsanjan, Iran, ORCID: 0000-0002-3292-2603 (Corresponding Author) Tel: (034) 31315083, E-mail: a.kayedi@gmail.com*