مجلـه‌ی علمـی، پژوهشـــی دانشـگاه علـوم پزشکـــی زنجـــان
دوره‌ی ۲۰، شماره‌ی ۷۹، خرداد و تیر ۱۳۹۱، صفحات ۲۴ تا ۳۳

اثر مورفین خوراکی بر تکوین حباب‌های مغزی پروزنسفال و رومبنسفال در جنین موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار

معصومه کاظمی[۱]، **دکتر هدایت صحرایی**[۱]

نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله mkazemih@yahoo.com

دریافت: ۹۰/۵/۲۳ پذیرش: ۹۰/۱۰/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: *مطالعات قبلی نشان داده است که مصرف مورفین در طی بارداری می‌تواند موجب تأخیر در نمو جنـین و ایجـاد نقـایص جنینـی گردد. این پژوهش به بررسی اثر مصرف مورفین توسط مادر باردار و اثرات آن بر تکوین حباب‌های مغـزی پروزنـسفال و رومبنـسفال در جنـین موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار پرداخت.*

روش بررسی: *تعداد ۱۲ موش ماده با محدوده‌ی وزنی ۱۷۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. گروه‌های آزمایش و کنترل پس از بـارداری، گـروه آزمـایش مورفین را با دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در آب آشامیدنی دریافت نمودند. گروه کنترل فقـط آب آشـامیدنی دریافـت مـی‌کردنـد. در روز ۱۰ بارداری موش‌های باردار با کلروفرم کشته شده، جنین‌ها به‌همراه رحم طی عمل جراحی از بدن حیوان خارج، به‌منظور فیکس شدن به مدت یـک هفته در محلول فرم‌آلدئید ۱۰ درصد قرار گرفتند. سپس جنین‌های فیکس شده مراحل پردازش بافتی را طی و پس از برش‌گیری و رنگ‌آمیزی بـا هماتوکسیلین-ائوزین از نظر تکوین حباب‌های اولیه‌ی مغزی پروزنسفال، رومبنسفال و ضخامت قشر مغـز بـه وسـیله‌ی میکروسـکوپی نـوری و نرم‌افزار موتیک مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *کاهش شدید مساحت رومبنسفال و پروزنسفال در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل قابل ملاحظه بود. همچنین افزایش ضخامت قـشر مغز در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌دار نشان داد ($P<۰/۰۵$).*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه نشان داد که مصرف مورفین در دوران بارداری باعث نقص تکوین حباب‌های مغز اولیه در جنین مـی‌گـردد. ایـن آسـیب ممکن است منشا نقص عملکرد و تکوین دستگاه عصبی مرکزی در نوزادانی باشد که از مادران معتاد به دنیا آمده‌اند.*

واژگان کلیدی: ***حباب پروزنسفال، حباب رومبنسفال، مورفین، موش صحرایی، تکوین***

مقدمه

گروه بزرگی از مصرف کننـدگان مـواد اپیوییـدی مـادران هستند که کاملا درمعرض خطرات ناشی از اعتیـاد مـی‌باشـند. عوارض اعتیاد در این گروه به‌قدری شدید و غیر قابل جبـران می‌باشد که ناهنجای‌های حاصل از اعتیاد را به نسل بعد انتقال می‌دهند. همین امر محققان را به اهمیت و ضرورت تحقیـق و بررسی اثر داروهای اعتیادآور روی مادران باردار و آسیب‌هـای

۱- کارشناس ارشد جنین شناسی، دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم‌اعصاب کاربردی، تهران، ایران
۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی و علوم اعصاب، استاد دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی، تهران، ایران

ناشی از مصرف مواد اپیوییدی روی جنین آن‌ها ملزم کرده است مطالعات قبلی نشان داده است که مصرف مورفین خوراکی می‌تواند بر جفت به عنوان اولین سد دفایی جنین اثر کرده، سبب تاخیر در تکوین جفت شود با توجه به اینکه جفت مهم‌ترین منبع تامین مواد مغذی جنین می‌باشد و اختلال در تکوین جفت سبب تاخیر در تکوین جنین می‌شود (۱). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که اثرات مصرف مورفین خوراکی بر تکوین طبیعی لوله‌ی عصبی در گروه آزمایش با تاخیر همراه بوده است از طرف دیگر مطالعات قبلی ما نشان داد که مصرف مورفین خوراکی در جنین ۱۷ روزه‌ی رت می‌تواند سبب تاخیر در تکوین مجرای اپاندیم به‌صورت کاهش سطح مجرا در گروه کنترل نسبت به گروه آزمایش شود (۳و۲). در ادامه‌ی مطالعات قبل نشان داده شد که مصرف مورفین خوراکی سبب تاخیر در تکوین شبکه‌ی کرویید و بطن‌های مغزی جنین موش بزرگ آزمایشگاهی می‌شود (۵و٤). بر اساس مطالعات انجام شده بیشترین اثر تخریبی اپیوییدها مربوط به دستگاه عصبی مرکزی جنین می‌باشد. اهمیت دستگاه عصبی و فرآیند تکوین آن سبب شد تا محققان تحقیقات گسترده‌ای را در این بخش انجام دهند (۷-۵). مطالعات نشان دادند که مصرف مواد مخدر در طی دوران بارداری منجر به تاخیر در تمایز جنین و بروز علایمی مانند کاهش وزن و نقایص عصبی مانند اسپینابیفیدا می‌گردد (۸و۶). همچنین علایم زیادی در نوزادان مادران معتاد گزارش شده است؛ این کودکان ناهنجاری‌های رفتاری مانند بیش فعالی و کاهش توان ذهنی و کاهش توان تمایز حرکتی را نشان می‌دهند (۹و۸). این علایم می‌تواند نتیجه‌ی تاخیر درتکوین دستگاه عصبی باشد (۱۱و۱۰) هرگونه اختلال در دستگاه عصبی سبب ناهنجاری‌های جبران ناپذیر در سایر دستگاه‌های بدن ایجاد می‌کند. در مطالعه‌ی قبل مورفین سبب تاخیر در تکوین شبکه‌ی کرویید شد که نتیجه‌ی آن اختلال درترشح مایع مغزی نخاعی و تکوین سلول‌های اپاندیمی بود (۱۲و۵،٤) تکوین لوله‌ی عصبی از ناحیه‌ی سری که سبب تشکیل حباب‌های مغزی تلن‌سفالن، مزنسفالن، رومبنسفالن می‌شود، در جنین رت تکوین حباب‌های مغزی برابر با روز دهم بارداری می‌باشد از طرف دیگر اثر داروها اپیوئیدی سبب تاخیر در تکوین سلول‌های عصبی و نقص تکوین طبیعی حباب‌های مغزی می‌شود در این شرایط جنین در معرض بیماری‌های عصبی همچون میکروسفالی مستعد می‌گردد (۱۲و۱۰). مورفین با اثر بر گیرنده‌های اپیوییدی مانند مو، کاپا، دلتا اثرات خود را ظاهر می‌کند. فعال شدن این گیرنده‌ها منجر به کاهش ادنوزین فسفات حلقوی و افزایش خروج یون پتاسیم و کاهش ورود یون کلسیم به سلول می‌شود (۱۵-۱۳). گیرنده‌های اوپیوییدی بر روی پرزها و عروق جفتی نیز شناسایی شده‌اند. تحریک این گیرنده‌ها می‌تواند به بروز انقباض عروقی و کاهش خون‌رسانی به جنین منجر شود (۱۷و۱٦،۱٤). مورفین به دلیل کوچک ملکولی از سد جفتی گذشته، سبب ناهنجاری‌های زیادی از جمله تاخیر در تکوین طبیعی حفره‌های جنینی می‌شود. از طرف دیگر بررسی‌ها نشان داد که مورفین از تکوین طبیعی سلول‌های جفتی جلوگیری می‌کند؛ این امرسبب نقص در تبادل مواد مغذی و اکسیژن‌رسانی به جنین می‌شود که خود عامل اصلی تاخیر در رشد جنین و دستگاه عصبی به‌شمار می‌رود (۱۹-۱۷). تکوین دستگاه عصبی به‌عنوان مرکز سازماندهی سایر دستگاه‌های بدن مستقیما با تکوین و بقای فرد در ارتباط است (۱۰) این پژوهش به بررسی مصرف مورفین خوراکی توسط مادر باردار و اثرات تخریبی آن بر حباب‌های مغزی پروزنسفالورومبنسفال در جنین ده روزه‌ی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار پرداخته است.

روش بررسی

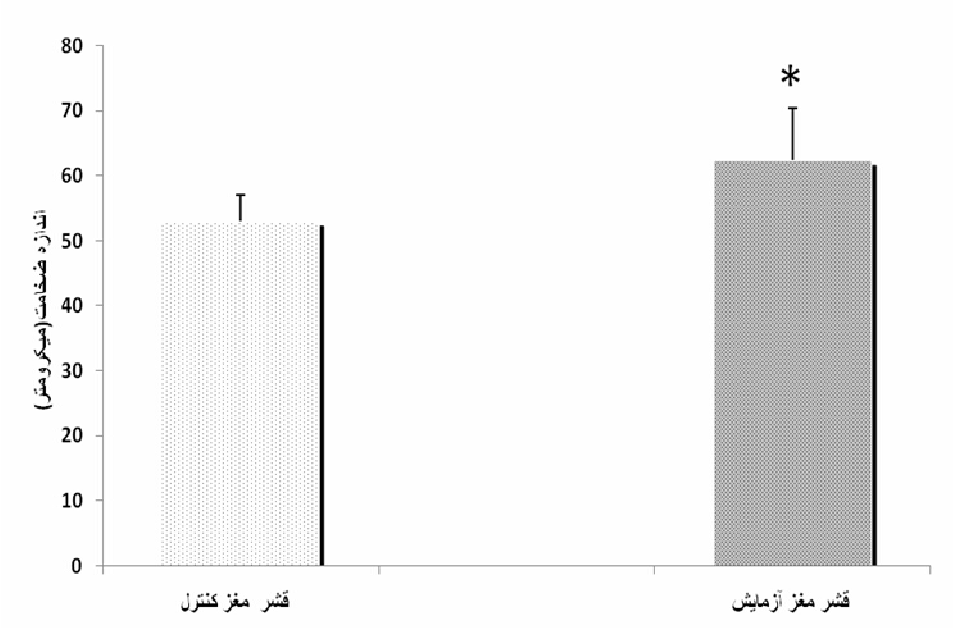
در این پژوهش تجربی از موش صحرایی نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۷۰تا۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در

قفس‌های ۲ تایی و در درجه‌ی حرارت محیط (۱±۲٤ درجه‌ی سانتی‌گراد) با دوره‌ی نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در حیوان‌خانه‌ی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله نگهداری شدند. در طول دوره‌ی آزمایش آب لوله‌کشی شهر و غذای (قرص‌های خوراکی آماده‌ی پلت) کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت. موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی که مورد تایید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله بود، هنگام کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. این تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام گرفت. در این مطالعه سولفات مورفین تهیه شده از شرکت تماد ایران به صورت خوراکی استفاده گردید. موش‌ها به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شده، هر گروه شامل شش سر موش (n=۶) بود. در کل ۱۲ موش سالم ماده در گروه‌های دو تایی با یک موش نر بالغ جفت شدند و پس از حصول اطمینان از بارداری (با مشاهده‌ی توپی واژنی، وجود اسپرم در گسترش واژینال)، صبح روز بعد موش‌های نر جدا شده، ماده‌ها در همان گروه‌های دو تایی نگهداری گردیدند. این روز روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. گروه‌های آزمایشی مقدار ۰/۰۵ میلی‌گرم مورفین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب حل و داخل شیشه ریخته و به صورت روزانه دریافت کردند (برای ۶ موش ۰/۰۵ میلی‌گرم مورفین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب شرب لوله‌کشی شهر). میزان مورفین مصرفی برای ۱۰ میلی‌لیتر آب به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن موش محاسبه گردید اما سعی بر این بود که هر مقدار آب مورد نیاز حیوان بود در اختیار قرار داده شود. در روز ۱۰ بارداری موش‌ها با کلروفرم بی‌هوش شده و جنین‌ها به‌همراه رحم از بدن موش‌های مادر توسط جراحی خارج و به محلول فرمالین ۱۰ درصد برای مدت یک هفته انتقال یافت. پس از این مرحله، جنین‌ها از آندومتر رحم جدا گردید و سپس جنین‌ها در دستگاه پردازش بافتی قرار گرفته و آماده قالب‌گیری شدند. برای قالب‌گیری، جنین‌ها داخل پارافین قرار گرفتند. سپس مراحل برش‌گیری از بلوک‌ها توسط میکروتوم (ساخت FIST آلمان) انجام شد و برش‌هایی به‌صورت طولی (Longitudinal) به ضخامت ۵ میکرومتر به‌صورت سریال تهیه گردید (از هر ۱۰ برش ۶ برش به‌صورت سریال برداشته شد). این برش‌ها سپس روی لام‌ها قرار گرفته، به روش‌های هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند. پس از رنگ‌آمیزی و آماده‌سازی، لام‌ها مورد بررسی میکروسکوپی نوری قرار گرفتند. دستگاه مورد استفاده شامل میکروسکوپی نوری بود که با یک رایانه و نمایشگر توسط یک نرم‌افزار ارتباط داشت. این نرم‌افزار امکان عکس‌برداری از لام‌ها را فراهم می‌آورد. سطح حباب‌های پروزنسفالن و سطح حباب رومبنسفالن همچنین ضخامت قشر مغز با نرم‌افزار موتیک اندازه‌گیری شد.

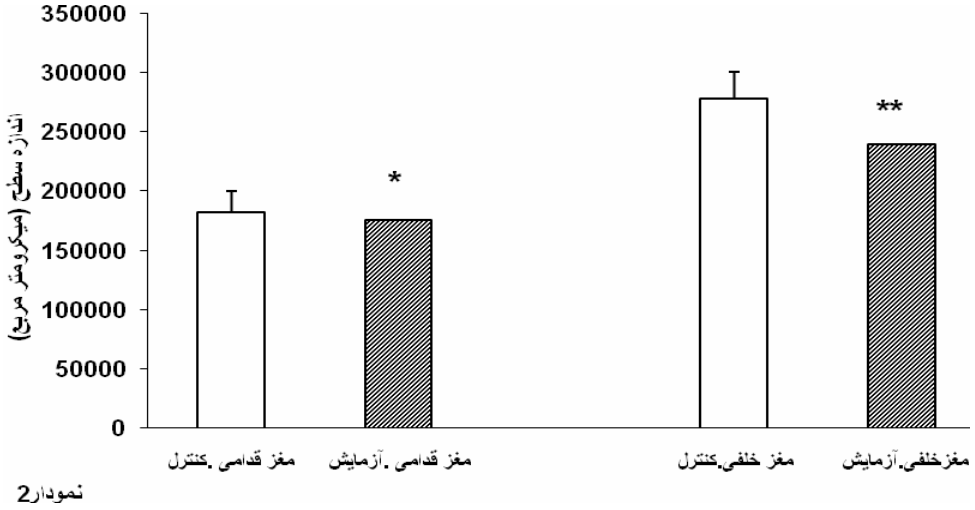
آنالیز داده‌ها: اطلاعات به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. برای آنالیز داده‌ها از آزمون آماری (Unpaird Sample T-Test) استفاده شد. در تمام موارد P<۰/۰۵ به‌عنوان مرز معنی‌داری در نظر گرفته شد

یافته‌ها

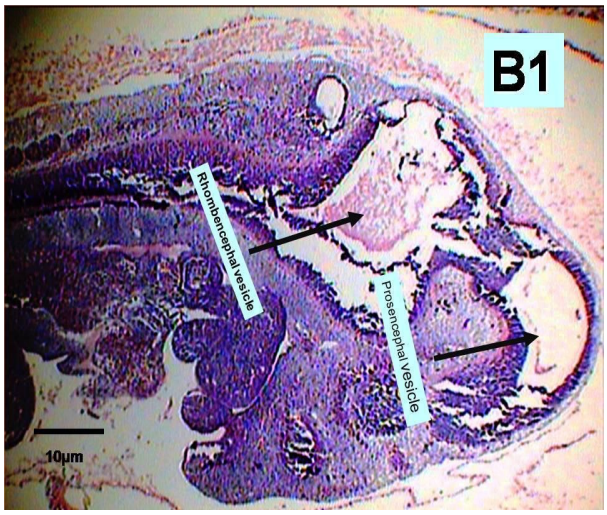
یافته‌های ما از این آزمایش نشان داد مصرف مورفین خوراکی توسط مادر باردار سبب تاخیر در تکوین حباب‌های مغزی در جنین ۱۰ روزه، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار می‌گردد. بر اساس مشاهدات میکروسکوپی بافتی، مصرف مورفین خوراکی در جنین ۱۰ روزه گروه آزمایش سبب نقص در تکوین طبیعی حباب‌های رومبنسفالن و پروزنسفال شده است که این نقص به‌صورت کاهش سطح معنی‌دار رومبنسفالن پروزنسفال در جنین‌های گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل قابل مشاهده شد (نمودار ۲). همچنین مشاهدات مورفولوژی و مورفومتریک بافتی نشان داد ضخامت قشر مغز در گروه جنین‌های مربوط به‌گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد (نمودار ۱).

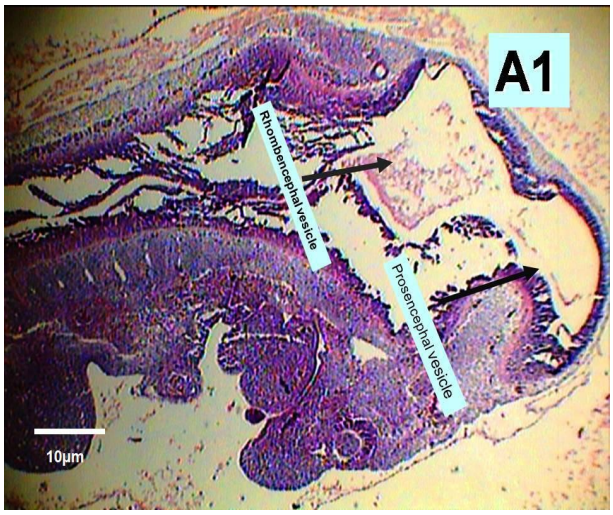


نمودار ۱: اثر تجویز مورفین خوراکی برتکوین ضخامت قشرمغزی درجنین‌های ۱۰ روزه موش‌های باردار نژاد ویستار اطلاعات به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۶ سر بوده است. P<۰/۰۵ نشانگر معنی‌دار افزایش ضخامت قشر مغزی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل می‌باشد.*

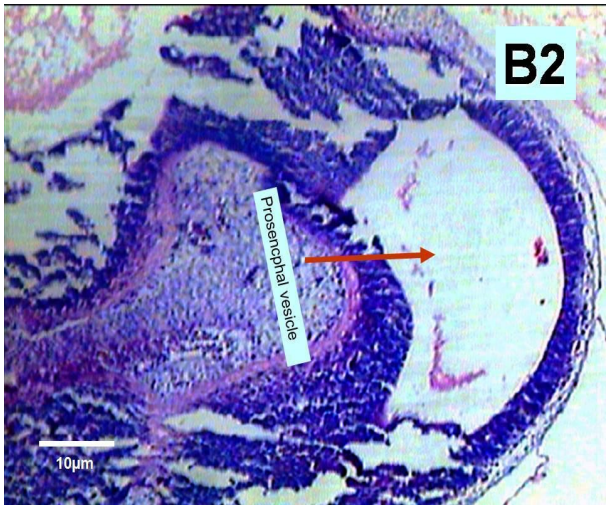


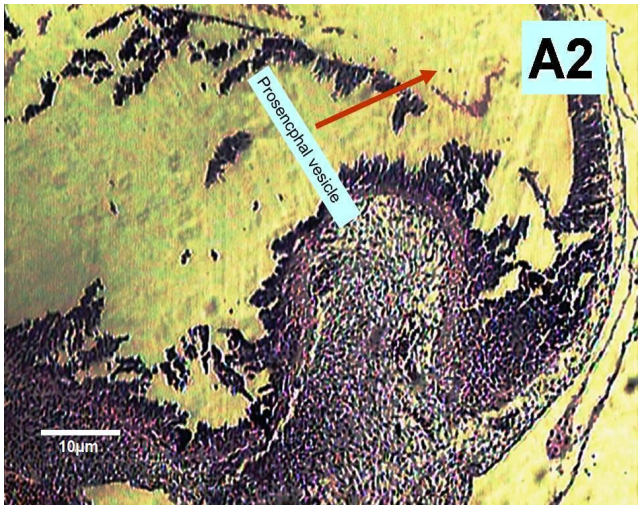
نمودار ۲: اثر تجویز مورفین خوراکی برتکوین سطح حباب‌های مغزی در جنین‌های ۱۰ روزه موش‌های باردار نژاد ویستار. اطلاعات به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۶ سر بوده است. P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱** نشانگر معنی‌داری کاهش سطح مغز خلفی (رومبنسفالن) و مغز قدامی (پروزنسفال) در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل می‌باشد.*



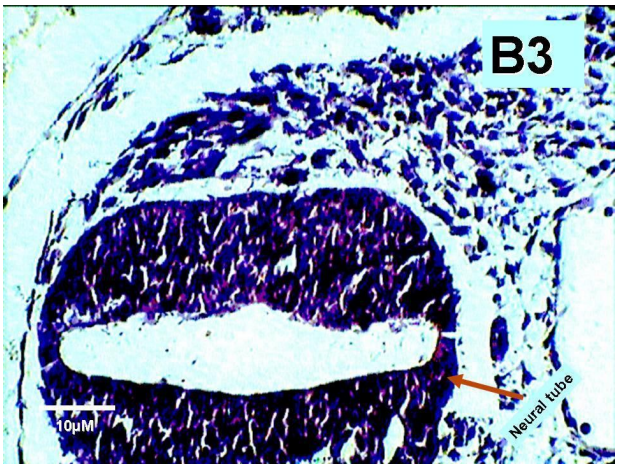


تصویر ۱: مغز خلفی (Rhombencephal) و مغز قدامی (Prosencephslon) در جنین گروه کنترل (A۱) و آزمایش (B۱) با بزرگنمایی X۴۰. با برش طولی، به تفاوت‌های بین دو تصویر از نظر اندازه‌ی سطح تکوین حباب‌های مغزی در گروه آزمایش و کنترل توجه کنید.





تصویر ۲: مغز قدامی (Prosencephslon) در جنین گروه کنترل (A۲) و آزمایش (B۲) با بزرگنمایی X۱۰۰. با برش طولی، به تفاوت‌های بین دو تصویر از نظر اندازه‌ی تکوین ضخامت قشر مغزی در گروه آزمایش و کنترل توجه کنید.



تصویر ۳: این تصویر نشان‌دهنده‌ی شدت تاخیر به جای مرحله‌ی تکوین حباب‌های مغزی مرحله‌ی تکوین لوله‌ی عصبی، در اثر تجویز مورفین خوراکی در دو نمونه از جنین‌های ده روزه لوله عصبی گروه آزمایش (B۳) در حال تکوین است با بزرگنمایی X۴۰۰ و برش عرضی،

بحث

مصرف بی‌رویه داروهای مخدر توسط مادر باردار اثرات نامطلوبی درتکوین طبیعی دستگاه‌های بدن جنین، به‌ویژه دستگاه عصبی مرکزی دارد هرگونه اختلال در دستگاه عصبی مرکزی که به‌عنوان کنترل و هماهنگ کننده سایر دستگاه‌های بدن است ناهنجاری‌های جبران ناپذیری را ایجاد می‌کند (۲۰و۱۰). اثرات نامطلوب ناشی از مصرف مورفین خوراکی در تکوین بخش‌های مختلف دستگاه عصبی در پژوهش‌ها قبل مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج حاصل از این تحقیقات نشان داد که مورفین به‌عنوان یک مداخله‌گر سبب اختلال در تکوین قسمت‌های مختلف دستگاه عصبی می‌شود (۶-۱). بر اساس مطالعات قبل مورفین سبب اختلال در تکوین طبیعی حفره‌های مغزی از طریق کاهش ترشح مایع مغزی نخایی می‌شود. این در حالی است که مورفین سبب اختلال در عملکرد ترشحی سلول‌های اپاندیمی شبکه‌ی کروئید می‌شود (۶و۳،۵). با توجه به کوچک ملکولی مورفین و وجود گیرنده‌های اپیوییدی روی پرزهای جفتی، به‌راحتی از سد جفتی گذشته، روی گیرنده‌های ویژه از جمله مو، سیگما و کاپا قرار گرفته، سبب اختلال در روند طبیعی مکانیسم‌های داخل سلول‌ها می‌شود (۲۱و ۱۳، ۸). بر اساس مطالعات انجام شده مورفین به‌عنوان محرک تکثیر غیرطبیعی سلول‌ها عمل می‌کند. مورفین با مداخله در فرآینده تقسیم باعث کوتاه شدن مرحله‌ی اینترفاز سلولی شده در نتیجه فرایند تقسیم سلولی تسریع می‌شود، تعداد سلول افزایش می‌یابد ولی مراحل تکوین سلولی به‌صورت نرمال طی نمی‌شود (۲۳و ۲۲، ۸). مطالعه‌ی قبلی ما نشان داد که مورفین سبب افزایش سطح شبکه‌ی کروئید و افزایش غیرطبیعی سلول‌های اپاندیم می‌شود (۵و۴). یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان دهنده‌ی افزایش ضخامت قشر مغز در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل می‌باشد (نمودار ۱). که این یافته منطبق بر یافته‌های قبلی مبنی بر این است که مورفین به عنوان محرک تقسیم سلولی عمل می‌کند و در اثر تکثیر غیرطبیعی سلول‌های عصبی ضخامت قشر مغزی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش را نشان می‌دهد (۲۴و ۲۳، ۱۶). براساس مطالعات قبلی مصرف مورفین خوراکی توسط مادر باردار علایم عکس بیماری هیدروسفالی را نشان می‌دهد. علایم در بیماری هیدروسفالی افزایش سطح بطن‌های مغزی و کاهش ضخامت قشر مغز می‌باشد (۱۰و۵). مهم‌ترین اثر آن کاهش سطح بطن‌های مغزی و کاهش ترشح مایع مغزی نخایی توسط شبکه کروئید می‌باشد (۵-۳). یافته‌ی این تحقیق کاملا منطبق و تایید کننده‌ی تحقیقات قبلی مبنی برکاهش سطح حباب‌های مغزی خلفی و قدامی همچنین افزایش ضخامت قشر مغزی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل می‌باشد (نمودار ۱ و۲) تکوین طبیعی سلول‌های عصبی نقش مهمی در تکوین و تمایز دستگاه عصبی دارد (۱۰و۳). هر عاملی از جمله اپیوئیدها سبب تاخیر در تکوین طبیعی سلول‌های عصبی شود در واقع عملکرد طبیعی سلول‌های عصبی را دچار اختلال می‌کند و

این نقص می‌تواند ناهنجاری‌های زیادی بر دستگاه عصبی از جمله میکروسفالی و اختلالات دیگر ایجاد کند (۶-۵). هر نوع اختلال در روند عملکرد طبیعی سلول چه به صورت کاهش و چه به صورت افزایش در هر دو حالت ناهنجاری است و نتیجه‌ی آن نقص طبیعی تکوین سلول می‌شود. براساس مطالعات قبلی مشاهده شد که مورفین خوراکی سبب تکثیر غیرطبیعی سلول‌های جفتی در جنین رت می‌شود این نقص باعث تاخیر در تکوین طبیعی جفت و نتیجه‌ی آن نقص در تکوین طبیعی جنین خواهد شد (۲۱و۱۸،۱۹). از طرف دیگر مورفین خوراکی سبب تاخیر در تکوین شبکه کرویید و نتیجه‌ی آن ایجاد نقص در عملکرد طبیعی سلول‌های شبکه می‌باشد با توجه به اینکه نقش اصلی شبکه کرویید تامین مواد مغذی سلول‌های عصبی است؛ پس نقص در عملکرد سلول‌های اپاندیمی شبکه کرویدی حاصلی جز تاخیر در تکوین طبیعی سلول‌های دستگاه عصبی نخواهد داشت (۲۳و۳،۱۰). نتایج مطالعه‌ی حاضرنشان داد که اثر مورفین خوراکی سبب تاخیر در تکوین حباب‌های مغزی پروزنسفال و رومبنسفال در جنین‌های رت ۱۰ روزه نژاد ویستار می‌گردد. بررسی‌های مورفولوژی و مورفومتریک نشان داد که جنین‌های مربوط به مادران گروه آزمایش دارای سطح پروزنسفال و رومبنسفالن کمتر می‌باشد (نمودار ۲)، که این تغییرات می‌تواند زمینه‌ی میکروسفالی جنین را در اثر مصرف مواد اپیوئیدی تقویت کند (۱۰و۴). با توجه به‌اینکه مرحله‌ی تکوین لوله‌ی عصبی در روز نهم بارداری جنین رت می‌باشد، مطالعات گذشته نشان داد که مورفین سبب تاخیر در تکوین لوله‌ی عصبی در جنین ۹ روزه می‌شود (۲). مطالعه‌ی حاضر نشان داد مورفین سبب تاخیر در تکوین حباب های مغزی جنین ده روزه می‌شود. همچنین شدت تاخیر در تکوین گروه آزمایش، در دو نمونه از جنین‌های ده روزه به‌صورت لوله عصبی قابل مشاهده شد؛ این در حالی است که در تمام نمونه‌های گروه کنترل تکوین حباب‌های مغزی کاملا مشهود است. این مطالعه منطبق بر مطالعه‌ی تاخیر در تکوین لوله عصبی در جنین ۹ روزه می‌باشد. در واقع می‌توان گفت که مورفین در این جنین‌ها زمان تکوین را به مدت یک روز به تاخیر انداخته است؛ اما اینکه چگونه احتمال دارد شدت تاخیر این‌قدر بالا باشد، نیاز به مطالعات بیشتری دارد (تصویر ۳). مطالعات نشان دادند مورفین سبب کاهش وزن مغز و کبد و کلیه می‌شود همچنین مادران باردار رت مصرف کننده‌ی مورفین دوران شیر دهی کمتری نسبت به مادران شاهد دارند. همچنین فرزندان ماده رت‌ها از نظر پاداش و رفتار نسبت به تحریکات مورفین آسیب پذیرتر هستند (۲۱و۱۵،۱۱). در یک نتیجه‌گیری کلی می توان گفت مورفین سبب تاخیر در تکوین طبیعی حباب‌های مغزی پروزنسفال و رومبنسفال در جنین‌های ده روزه رت‌های نژاد ویستار در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتیجه‌گیری کلی یافته های ما از این تحقیق با استفاده از مورفین خوراکی نشان داد که مورفین سبب تاخیر در تکوین طبیعی حباب‌های مغزی، مغز خلفی و مغز قدامی در جنین‌های ۱۰ روزه می‌شود. همچنین نشست مورفین روی گیرنده‌های پروتئینی واقع در سلول‌های عصبی قشر، مغزی سبب تکوین غیر طبیعی سلول‌های قشری می‌شود و این نقص به صورت افزایش ضخامت قشر مغزی کاملا مشهود است. این نقص تکوین، می‌تواند منشا بروز ناهنجاری‌های عصبی متعدد در زمان تولد در نوزاد باشد، به‌همین علت نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله

(عج) انجام گرفت. بدین وسیله از زحمات و همکاری این عزیزان قدردانی می‌شود.

References

1- Kazemi1 M, Sahraei H, Azarnia M, Dehghani L, Bahadoran H, Tekieh E. The effect of morphine consumption on plasma corticosteron concentration and placenta development in pregnant rats. *Iranian Journal Reproductive Medicine J*. 2011; 9: 71-76.

2- Nasiraei Moghadam S, Sahraei H, et al. Effects of maternal oral morphine consumption on neural tube development in wistar rats. *Brain Res Dev*. 2005; 159: 12-7

3- Kazemi M, Sahraei H, Azarnia M, Bahadoran. Effect of oral morphine consumption on ependym cells of choroid plexus in development of Central Nervous System among wistar rat embryos. *J Mazandaran Uni Med Sci*. 2010; 20: 15-22.

4- Kazemi1 M, Sahraei H, Azarnia M, Dehghani L, Bahadoran H. Effect of oral morphine consumption in female rats on development of brain cavities, central canal and choroid plexus of their embryos. *Yakhteh*. 2011; 12: 489-94.

5- Kazemi M, Sahraei H, Azarnia M, Bahadoran H, Salehy M. Oral morphine consumption delayed choroid plexus and ventricle 4th development in fourteen Wistar rats embryos. *Gom Med J*. 2010; 89: 3-9.

6- Bierczynska-Krzysik A, Bonar E, Drabik A, Noga M, Suder P, Dylag T. Rat brain proteome in morphine dependence. *Neurochemistry International*. 2006; 49: 401-6.

7- Borday C, Wrobel L, Fortin G, Champagnat J, Thaëron-Antôno C, Thoby-Brisson M. Developmental gene control of brainstem function: views from the embryo. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2004; 48: 89-106.

8- Ling-YW, Jain-Fang C, Pao-Luh T, Eagle H. Attenuation by dextromethorphan on the higher liability to morphine-induced reward, caused by prenatal exposure of morphine in rat offspring. *J Biomed Sci*. 2009; 25: 106-27.

9- Nock B, Cicero TJ, Wich M. Chronic exposure to morphine decreases physiologically active corticosterone in both male and female rats but by different mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 286: 875-82.

10- Thomas SW. Central nervous system. Shakor M, chehreh A. Longman Medical Embryology. Tehran: chehreh; 2004.

11- Kirby ML. Effects of Morphine on spontaneous activity of 18-day rat fetus. *Dev Neurosci*. 1979; 2: 238-44.

12- Janina Skipor J, Thiery JC. The choroid plexus. cerebrospinal fluid system: Undervaluated pathway of neuroendocrine signaling into the brain. *Acta Neurobiol Exp*. 2008; 68: 414-28.

13- Sargeant TJ, Day DJ, Miller JH, Steel RW. Acute in utero morphine exposure slows G2 / M phase transition in radial glial and basal progenitor cells in the dorsal telencephalon of the

E15.5 embryonic mouse. *Eur J Neurosci*. 2008: 28: 1060-7.

14- Fang J, Wang Z, Ning W, Hai Y, In L. Effects of aquaporin4 deficiency on opioid receptors characteristics in naive and chronic morphine-treated mice. *Neurosci Lett.* 2009; 457: 111-4.

15- Zhu H, Barr GA. Opioid withdrawal during development: are NMDA receptors indispensable? *Trends Pharmacol Sci*. 2001; 22: 404-8.

16- Fabian G, Bozo B, Szikszay M, Horvath G, Coscta CJ, Szucs M. Chronic morphine-induced changes in μ-opioid receptors and G proteins of different subcellular loci in rat. *Brain J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302: 774-80.

17- Collins LR, Hall RW, Dajani NK, Wendel PJ, Lowery CL, Kay HH. Prolonged morphine exposure in utero causes fetal and placental vasoconstriction: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005; 17: 417-21.

18- Kazemi M, Sahraei H, Azarnia M, Bahadoran H. Effect oral morphine consumption on amniotic and chronic cavities development in the embryo wistar rat. *J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci*. 2011; 18; 444-50.

19- Kazemi M, Sahraei H, Azarnia M, Bahadoran H, Salehy M. Effect oral morphine consumption on lacunas development in ten day placenta pregnant wistar rats. *J Zanjan Uni Med Sci*. 2010; 18; 29-36.

20- Fürst S, Hosztafi. The chemical and pharmacological importance of mo rphine analogues. *Acta Physiol Hung*. 2008: 95: 3-44.

21- Behravan I, Piduette-Miller M, Drug transport across the placenta, role of 1the ABC drug efflux transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007; 3: 819-30.

22- USA Consulting LLC The effects of morphine on cell proliferation. *Prog Drug Res*. 2000; 55: 33-80.

23-Kazemi M, Sahraei H. The Effect of oral morphine consumption on ependymal duct and spinal cord development in wistar rats embryos. *Iranin South Med J*. 2011; 14: 16-9.

24- Khalili M, Semnanian S, Fatholahi Y. Caffeine increases paragigantocellularis neuronal firing rate and induces withdrawal signs in morphine dependent rats. *Eur J pharmacol*. 2001; 412: 239-45.

Effect of Oral Morphine Consumption on the Development of Prosencephslon and Rhombencephal Brain Vesicles in Rat Embryos

Kazemi M[1], Sahraei H[1]

[1]Dept. of Physiology and Biophysics, Faculty of Medicine, Applied Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Kazemi M, Dept. of Physiology and Biophysics, Faculty of Medicine, Applied Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

E-mail: mkazemih@yahoo.com

Received: 14 Aug 2011 **Accepted:** 31 Dec 2011

Background and Objective: Previous studies have shown that morphine consumption during pregnancy may delay the embryo development and/or cause abnormal nervous system function. The present study focused on the effects of maternal morphine consumption on the brain vesicles Prosencephslon and Rhombencephal development in Wistar rat embryos.

Material and Methods: A total of 12 female Wistar rats (170-200g) were used in this study. After pregnancy, each rat in the experimental group (n= 6) received 0.05 mg/ml of morphine by tap water, while the animals in the control group received water only. On the 10^{th} day of pregnancy, the pregnant animals were anesthetized by chloroform and the embryos were removed surgically. The embryos were then fixed in 10%formalin for one week, followed by tissue processing, sectioning, and staining with hematoxylin and eosin (H&E) for each embryo. The sections were examined for primary brain Rhombencephal and Prosencephslon vesicles, and the brain layer development or thickness was examined by light microscopy and MOTIC software.

Results: A severe reduction of the area for Rhombencephal and Prosencephslon was observed in the experimental group compared to the control group. Furthermore, the increase in the brain layer thickness was significantly more apparent in the experimental groups in comparison to the control group ($P<0.05$).

Conclusion: Our results show that oral morphine consumption causes a decrease in the primary brain vesicles. This defect may be the cause of abnormal central neuron system function and development observed in the fetuses born from opioid addicted women.

Keywords: Rhombencephal vesicles, Prosencephslon vesicles, Morphine, Rat, Development