

Morphine delays fovea development in the eyes of Wistar rat embryos; possible involvement of corticosterone

Mina Ramazany¹, Elaheh Tekyeh², Homeira Zardooz³, Hossein Bahadoran⁴, Hedayat Sahraei^{5*}

1. Department of Biology, School of Science, Islamic AZAD University, Ashtian Branch

2. Department of Biology, School of Science, Payame-Noor University

3. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

4. Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Behavioral Sciences Research Center,
Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences

5. Department of Physiology and Biophysics, Faculty of Medicine and Applied Neuroscience Research Center,
Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran .Iran

Received: 13 Oct 2009

Accepted: 9 Dec 2009

Abstract

Introduction: Visual system have been considered as among important sensory system in animals' life span and their survival is closely related to normal visual system functioning. Since in previous studies it have been revealed that morphine consumption during pregnancy could lead to defect and delay in nervous system development in the embryos, in the present study, changes induced by morphine in Fovea area in the ayes of embryos whom their mothers received oral morphine during pregnancy period were studied.

Methods: Female Wistar rats (250-300 g) were used in this study. 24 hours after mating with male rats, the females were separated and their vaginal smear was obtained for sperm detection. This day was considered as embryonic day zero (E0). The females then were divided randomly into experimental or control group. Controls received tap water where as experiments received morphine (0.05 mg/ml) in their waters. On the E13 blood samples were collected from the retro-orbital sinus of all animals for plasma corticosterone detection. On the E17, the animals were killed by chloroform over dose and their embryos were taken out surgically. The embryos were fixed in formalin 10% for 30 days. Their length and weight were determined by digital scale and kalper respectively. At this time, the embryos head was removed for tissue processing, cutting and Hematoxylin -Eosin (H&E) staining. The samples were evaluated using light microscope and MOTIC soft ware.

Results: Our data indicated that plasma corticosterone level was dramatically increased in experimental group. Interestingly, neither weight nor the length of the embryos did not statistically differ in experimental compare with controls. In addition, the Fovea area was thinner in experimental group and there was space between cells.

Conclusion: This results indicated that oral morphine consumption during pregnancy may induces defect or delay in Fovea development and at least a part of this defect may be due to an increase in plasma corticosterone level in experimental group.

Keywords: Visual System, Fovea, Morphine, Corticosterone, Rat.

*Corresponding author e-mail; h.sahraei@bmsu.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

مورفین تکامل ناحیهی فوآ در چشم جنین موش‌های آزمایشگاهی بزرگ نژاد ویستار را به تاخیر می‌اندازد، دخالت احتمالی کورتیکوسترون

مینا رمضان^۱، الهه تکیه^۲، حمیرا زردوز^۳، حسین بهادران^۴، هدایت صحرانی^{۵*}
۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آشتیان
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴. گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۵. گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

پذیرش: ۱۸ آذر ۸۸

دریافت: ۲۱ مهر ۸۸

چکیده

مقدمه: سیستم بینایی یکی از سیستم‌های حسی مهم در طول زندگی جانوران است و حیات اکثر جانوران به عملکرد صحیح این سیستم بستگی دارد. با توجه به اینکه در تحقیقات قبلی مشخص شده است که مصرف مورفین در طول بارداری، می‌تواند باعث ایجاد نقص و تاخیر در تکامل دستگاه عصبی جنین شود، در این مطالعه تغییرات ناحیهی فوآ چشم جنین مادرانی که در دوران بارداری مورفین خوراکی دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: در این آزمایش موش‌های ماده بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. پس از حصول اطمینان از بارداری (روز صفر جنینی، E0)، موش‌های ماده به دو گروه آزمایش و شاهد تقسیم شدند. گروه شاهد در طول آزمایش آب شرب شهری و گروه آزمایش آب شرب شهری حاوی مورفین (۰/۰۵mg/ml) دریافت کردند. در روز ۱۳ بارداری (E13) از گوشه‌ی چشم موش‌های ماده بارداری به منظور تعیین سطح کورتیکوسترون پلاسما خون‌گیری به عمل آمد. کورتیکوسترون پلاسما با استفاده از کیت کورتیکوسترون و به روش الایزا تعیین شد. در روز ۱۷ بارداری (E17) موش‌ها با استفاده از کلروفرم کشته شده و جنین‌ها طی عمل جراحی از بدن حیوان خارج شد. جنین‌ها به مدت یک ماه در محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰٪ قرار گرفتند، وزن جنین‌ها و طول قدامی - خلفی آنها به عنوان معیاری از طول جنین اندازه‌گیری شد. سپس سر جنین‌ها جدا و مراحل پردازش بافتی، برش‌گیری و رنگ آمیزی به روش هماتوکسیلین - ائوزین انجام شد و بوسیله‌ی میکروسکوپ نوری و نرم افزار موتیک (MOTIC) ناحیهی فوآ آنها تحت بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: سطح کورتیکوسترون پلاسما در نمونه‌های خونی مربوط به گروه آزمایش در مقایسه با گروه شاهد افزایش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد. وزن و طول جنین‌ها تفاوت معناداری در دو گروه نداشت. قطر ناحیهی فوآ در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد بسیار کمتر بود و فضای خالی بین سلول‌ها مشاهده می‌شد. **نتیجه‌گیری:** این نتایج نشان می‌دهد که مصرف مورفین در زمان بارداری باعث ایجاد نقص و تاخیر در تکوین ناحیه فوآی چشم جنین شده و ممکن است قسمتی از این اثر به دلیل افزایش غلظت کورتیکوسترون پلاسما در گروه آزمایش باشد.

واژه‌های کلیدی: سیستم بینایی، ناحیهی فوآ، مورفین، کورتیکوسترون، موش بزرگ آزمایشگاهی.

مقدمه

با محیط اطراف را دارند. برای ایجاد این ارتباط اندام‌های حسی به دلیل اینکه گیرنده‌های تحریکات بیرونی هستند، یک نقش اساسی و مهم را ایفا می‌کنند [۶ و ۱۰]. سیستم بینایی یکی از مهمترین سیستم‌های حسی است که زندگی اکثر موجودات زنده به عملکرد صحیح آن وابسته است [۲۲]. سیستم بینایی یک ساختار پیچیده‌ای است که از چندین نوع بافت و سلول متفاوت

همه موجودات زنده برای زنده ماندن نیاز به برقراری ارتباط

ssemnan@modares.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

در عملکرد کلی سیستم بینایی داشته باشد. در قسمت دیگری از این تحقیق، سطح پلاسمائی هورمون کورتیکوسترون نیز در روز ۱۳ بارداری سنجیده شد تا احتمال افزایش این هورمون در اثر تجویز مورفین بررسی شود.

مواد و روش‌ها

در این آزمایش تعداد ۲۰ سر موش ماده بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار (با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم، خریداری شده از انستیتو پاستور ایران) مورد استفاده قرار گرفتند (دو موش در هر قفس). حیوانات در درجه حرارت محیط (24 ± 1 درجه سانتیگراد) با دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. بعد از ۲۴ ساعت جفت شدن حیوانات با موش‌های نر و حصول اطمینان از بارداری (مشاهده اسپرم در گسترش واژنی)، موش‌های نر جدا شده و روز صفر بارداری (روز صفر جنینی -E0) تعیین شد. سپس موش‌های باردار به دو گروه شاهد و آزمایش تقسیم شدند. گروه شاهد در مدت تیمار آب شرب شهری و گروه آزمایش آب شرب شهری حاوی مورفین (0.5 mg/kg) دریافت کردند [۱۶].

در روز ۱۳ بارداری (E13) از گوشه چشم Retro-orbital Sinus) موش‌های هر دو گروه خونگیری به عمل آمد. نمونه‌های خون در لوله‌های اپندورف حاوی سیترات سدیم ۵٪ جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون سانتریفیوژ شده و پلاسمای جدا شده در دمای -20 درجه سانتیگراد نگهداری شده و بوسیله کیت الایزای کورتیکوسترون، میزان سطح هورمون کورتیکوسترون پلاسمای در هر دو گروه تعیین شد.

در روز ۱۷ بارداری موش‌ها با استفاده از دوز بالای کلروفورم کشته شده و جنین آنها به همراه رحم توسط جراحی از بدن خارج شد. جنین‌ها به مدت یک ماه در محلول فرمالین ۱۰٪ فیکس شدند. سپس جنین‌ها از رحم جدا و وزن آنها بوسیله ترازوی دیجیتالی با دقت 0.001 گرم و طول قدامی - خلفی آنها به عنوان معیاری از طول جنین با کولیس با دقت 0.5 میلی‌متر اندازه‌گیری شد.

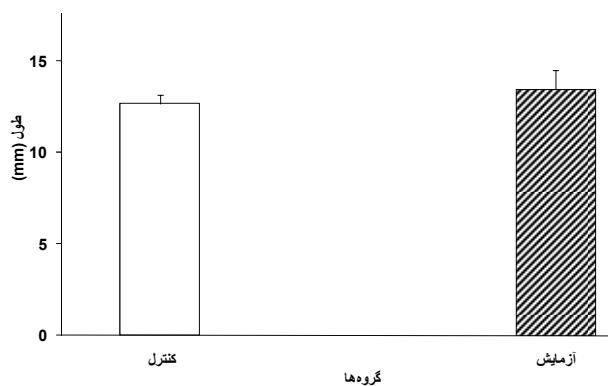
سر جنین‌ها جدا و پس از گذراندن مرحله پردازش بافتی و تهیه برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون به روش هماتوکسیلین-ئوزین رنگ‌آمیزی شدند [۲]. سپس نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده بوسیله میکروسکوپ نوری متصل به رایانه و نرم افزار موتیک مورد بررسی قرار گرفتند. برای محاسبات آماری از آزمون تی

تشکیل شده است. تداخل و ارتباط این بافت‌ها در تشکیل یک سیستم کامل با عملکرد صحیح الزامی است، و ایجاد نقص در هر مرحله از تکامل هریک از این قسمت‌ها باعث ایجاد نقص در کل سیستم می‌شود [۱۹].

اگر در هنگام تکامل سیستم بینایی، جنین در معرض مواد خارجی غیرطبیعی قرار بگیرد ممکن است دچار نقص و یا تاخیر در تکوین سیستم بینایی شود. یکی از مواد که می‌تواند به راحتی از سد جفت عبور کرده و به جنین برسد، مورفین است [۱۲]. آزمایش‌های قبلی انجام شده در مورد اثرات مورفین برروی تکامل جنین موش‌های بزرگ آزمایشگاهی اثبات کرده‌اند که مصرف مورفین می‌تواند باعث ایجاد تاخیر در تکامل صفحه عصبی [۱۶]، لوله عصبی [۱۵]، و قشر مخ [۲۰] در جنین‌ها شود.

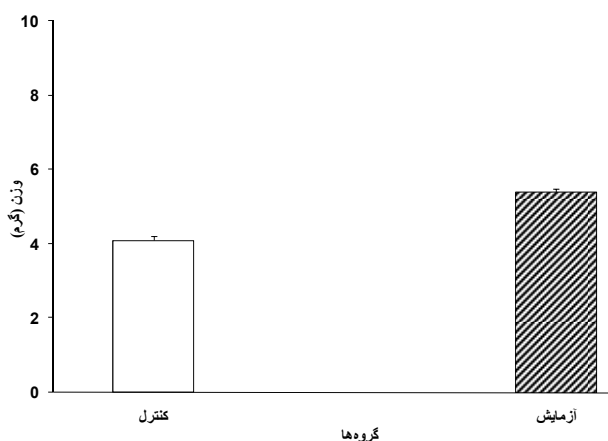
از سوی دیگر، وجود گیرنده‌های اوبیوئیدی هم در هیپوتالاموس و هم برروی کورتکس آدرنال در چندین آزمایش به اثبات رسیده است [۱۷]. و نیز نشان داده شده است که تجویز مورفین می‌تواند به افزایش سطح پلاسمائی کورتیکوسترون منجر شود [۲۴ و ۲۵]. براساس مطالعات قبلی انجام شده هر گونه افزایش در سطوح کورتیکوسترون پلاسمای خون مادر می‌تواند باعث افزایش بیشتر سطح این هورمون در جنین شود که این می‌تواند باعث ایجاد نقص و یا تاخیر در تکامل آن گردد. کورتیکوسترون دارای اثرات بسیار گسترده‌ای بر تکوین، تکثیر و مهاجرت سلول‌هاست. کورتیکوسترون باعث تکثیر بیش از حد سلول‌ها و اختلال در رشد آنها می‌شود، همچنین این هورمون باعث به تاخیر افتادن مهاجرت سلول‌ها در طی تکامل جنین می‌شود [۳ و ۸].

در تحقیق حاضر توجه ما بیشتر بر روی اثر مورفین در ناحیه فوآ معطوف شده است. ناحیه فوآ در مرکز شبکیه قرار دارد و برای دید دقیق و تشخیص جزئیات اهمیت ویژه‌ای دارد [۲۲]. این ناحیه منحصر از سلول‌های مخروطی باریک تشکیل شده و برخلاف نواحی دیگر شبکیه فاقد رگهای خونی، سلول‌های لایه‌ی هسته دار داخلی و لایه‌های دیگر شبکیه است و از این نظر دارای یک ویژگی بسیار منحصر به فرد در شبکیه است [۲۲]. به همین دلیل، ایجاد هرگونه اختلال و نقص در تکامل این ناحیه احتمالاً می‌تواند باعث ایجاد اختلال در دید دقیق و تشخیص جزئیات در چشم شود، و نقش مهمی در ایجاد اختلال

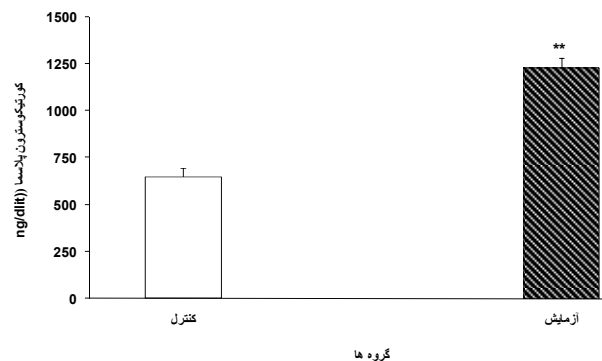


شکل ۳- نمودار طول جنین‌ها در گروه کنترل و آزمایش. همچنانکه در شکل پیداست، تجویز مورفین خوراکی با دوز مورد استفاده در این تحقیق، اثری را بر طول جنین‌ها ندارد.

گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد ($P < 0.1$) (شکل ۲ و ۳ و ۴). اندازه کلی ناحیه ی فوآ در گروه آزمایش در مقایسه با گروه شاهد کاهش مشخصی را نشان می‌دهد (شکل ۵). همانگونه که در شکل مشخص است، ضخامت قسمت مرکزی ناحیه ی فوآ که به عصب بینایی متصل می‌شود در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بسیار کمتر بوده و بعلاوه، ضخامت عصب بینایی نیز در گروه آزمایش در مقایسه با گروه شاهد کمتر است (شکل ۶). در مطالعه میکروسکوپی این ناحیه به نظر می‌رسد که اولاً تعداد و اندازه سلول‌ها در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد کمتر است و ثانیاً احتمالاً به دلیل اشکال در ماتریکس بین سلولی در گروه آزمایش، فضاهای خالی بین سلول‌ها نیز در این گروه دیده می‌شود. همچنین در ناحیه فوآ گروه آزمایش تعدادی



شکل ۴- نمودار وزن جنین‌ها در گروه کنترل و آزمایش. همچنانکه در شکل پیداست، تجویز مورفین خوراکی با دوز مورد استفاده در این تحقیق، اثری را بر وزن جنین‌ها ندارد.

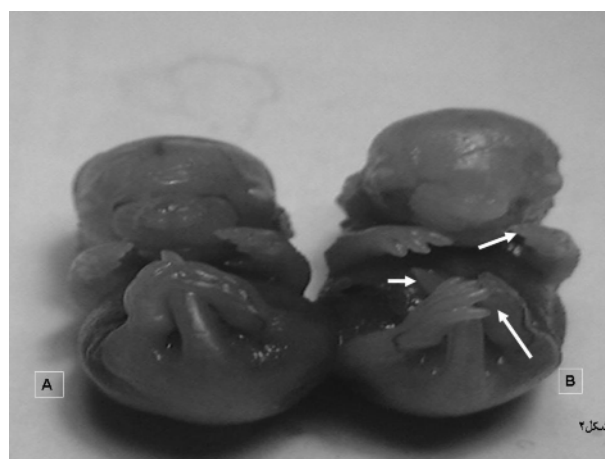


شکل ۱- تاثیر تجویز خوراکی مورفین بر غلظت کورتیکوسترون پلاسما در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده باردار. خونگیری از گوشه چشم حیوانات در روز ۱۳ جنینی به روشی که در متن گفته شده است انجام شد. همانطور که در شکل پیداست تجویز مورفین خوراکی باعث افزایش غلظت کورتیکوسترون پلاسما در گروه آزمایش شده است ($P < 0.01$).

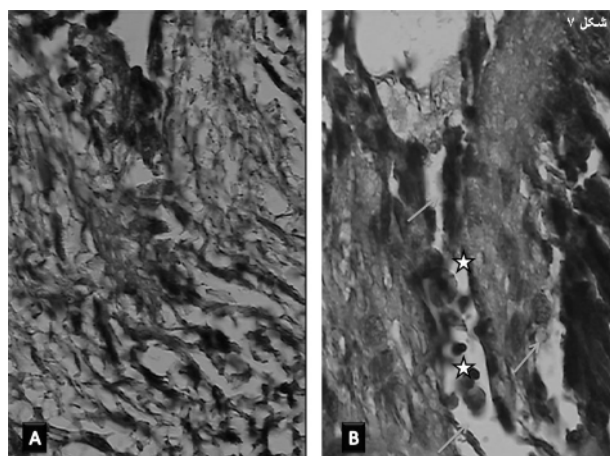
غیرمزدوج (Un-paired t-test) استفاده شد. اطلاعات بصورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شدند. $P < 0.05$ سطح معنی‌دار بدون اختلافات در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اندازه‌گیری سطح کورتیکوسترون پلاسما در گروه آزمایش در مقایسه با گروه شاهد نشان دهنده افزایش قابل ملاحظه غلظت کورتیکوسترون در گروه آزمایش بود که این افزایش از نظر آماری کاملاً معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.01$) و (شکل ۱). بررسی‌های ماکروسکوپی (اندازه‌گیری طول و وزن جنین‌ها) نشان دادند که وزن و طول جنین‌ها در گروه آزمایش نسبت به



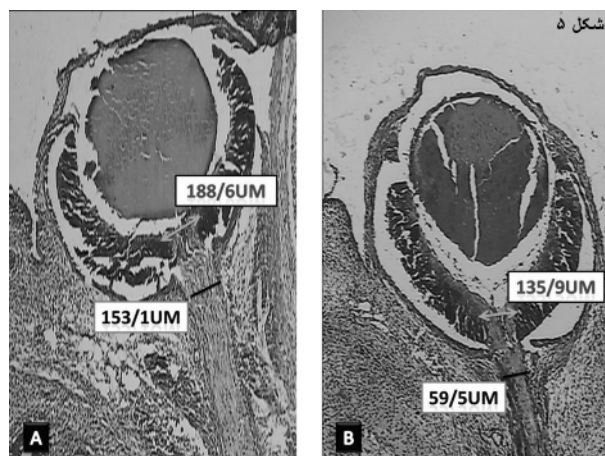
شکل ۲- تصویر جنین ۱۷ روزه موش بزرگ آزمایشگاهی در گروه‌های کنترل (A) و آزمایش (B). بجز ناهنجاری ظاهری در جنین گروه آزمایش (عدم تقارن اعضاء و دم)، جنین‌ها از نظر اندازه تفاوت زیادی با هم ندارند.



شکل ۷- تصویر ناحیه فوآ با بزرگنمایی ۱۰۰. A: گروه شاهد، B: گروه آزمایش. در گروه آزمایش ارتباطات سلولی دچار اختلال شده و انسجام ناحیه فوآ از بین رفته است (با پیکان نشان داده شده است)، ورود سلول‌های خونی به ناحیه فوآ در گروه آزمایش با ستاره نشان داده شده است.

نیز قابل مشاهده بود. همچنین، تحقیقات ما نشان داد که تجویز خوراکی مورفین به موش‌های باردار باعث افزایش سطح کورتیکوسترون پلاسما می‌گردد. در حالیکه بر خلاف تحقیقات قبلی، تجویز مورفین باعث بروز کاهش معنی‌دار وزن و اندازه طول جنین‌ها به عنوان معیارهای کمی رشد جنین نشد.

مورفین با اتصال به مولکول‌های پروتئینی ویژه‌ای به نام گیرنده‌های اوپیوئیدی موجود بر روی غشاء سلولی اثرات خود را اعمال می‌کند. این گیرنده‌ها دارای انواع متعددی هستند که مهمترین آنها شامل گیرنده‌های مو، دلتا و کاپا می‌باشند [۹ و ۱۱]. این گیرنده‌ها پراکندگی زیادی در سلول‌های مختلف جنین دارند. مورفین به دلیل کوچکی و لیپوفیل بودن مولکول آن، به راحتی می‌تواند از سد جفتی عبور کرده و به جنین برسد و احتمالاً باعث ایجاد تغییرات در عملکرد سلول‌های آن شود [۵]. در تحقیق حاضر، تجویز مورفین باعث تغییر طول و وزن جنین‌ها در گروه آزمایش نشد که می‌تواند به معنای عدم توانایی مورفین در کاهش رشد جنین در گروه آزمایش باشد. در تحقیقات قبلی مشخص شده است که تجویز خوراکی مورفین باعث کاهش طول و وزن جنین‌ها در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌گردد [۱۵]. دلیل اینکه چرا مورفین اثربخشی لازم را در تحقیق حاضر در کاهش رشد جنین‌ها نداشته است ممکن است به دلیل دوز مصرفی کمتر مورفین در این تحقیق نسبت به تحقیقاتی بود که

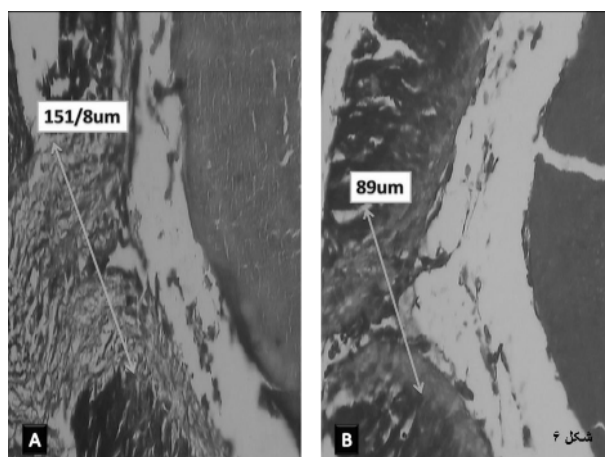


شکل ۵- برش عرضی از ناحیه چشم جنین ۱۷ روزه موش بزرگ آزمایشگاهی، ناحیه فوآ با پیکان نشان داده شده است. تصویر A نشان دهنده چشم جنین گروه شاهد و تصویر B چشم جنین گروه آزمایش است. کاهش ضخامت ناحیه فوآ و همچنین عصب بینایی (با خط نشان داده شده است) در گروه آزمایش به خوبی مشخص است. (بزرگنمایی ۱۰۰×).

سلول خونی دیده می‌شود در حالیکه این ناحیه فاقد هر نوع رگ خونی است و این ممکن است به دلیل عدم تکامل سیستم رگی این ناحیه در گروه آزمایش باشد (شکل ۷).

بحث

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که مصرف مورفین خوراکی در طی بارداری، می‌تواند منجر به تاخیر در تکامل بخش مهم سیستم بینایی جنین یعنی فوآ شود. این تاخیر در عصب بینایی



شکل ۶- تصویر برش عرضی از ناحیه فوآ. A: گروه شاهد، B: گروه آزمایش. ناحیه فوآ با پیکان نشان داده شده است. به اندازه فوآ در هر دو گروه دقت شود (بزرگنمایی ۴۰۰×).

آدرنال در چندین آزمایش به اثبات رسیده است [۱۷]. ولی آزمایش‌ها نشان داده‌اند که جایگاه اصلی فعالیت مورفین بر روی کورتکس آدرنال است که باعث افزایش ترشح کورتیکوسترون از کورتکس آدرنال می‌شود [۱۸]. براساس مطالعات قبلی انجام شده هر گونه افزایش در سطوح کورتیکوسترون پلاسمای خون مادر می‌تواند باعث افزایش بیشتر سطح این هورمون در جنین شود که این می‌تواند باعث ایجاد نقص و یا تاخیر در تکامل آن گردد. کورتیکوسترون دارای اثرات بسیار گسترده‌ای بر تکوین، تکثیر و مهاجرت سلول‌هاست. کورتیکوسترون باعث تکثیر بیش از حد سلول‌ها و اختلال در رشد آنها می‌شود، همچنین این هورمون باعث به تاخیر افتادن مهاجرت سلول‌ها در طی تکامل جنین می‌شود [۸]. در تحقیق حاضر نیز احتمال اینکه کورتیکوسترون باعث بروز تغییرات دیده شده در ناحیه فوآ باشد چندان دور از ذهن نیست. به علاوه کورتیکوسترون بر بیان ژن‌های سلول‌های هدف اثر گذاشته و هر گونه افزایش غیرطبیعی کورتیکوسترون می‌تواند باعث تغییر بیان ژن‌ها شده و تکامل سلول‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. یکی از مهمترین این ژن‌ها که در تکامل شبکیه و عدسی نقش اساسی را ایفا می‌کند، ژن PAX_6 است که هر گونه تغییر در بیان آن می‌تواند باعث اختلال در تکامل سیستم بینایی شود [۲۷]. ممکن است کورتیکوسترون با اثر بر بیان این ژن اثر خود را بر تکوین ناقص فوآ را القاء کرده باشد. البته اثبات این فرضیه نیازمند تحقیقات بیشتری می‌باشد که در آینده بایستی انجام شود.

در یک نتیجه‌گیری، تحقیق حاضر نشان داد که مورفین احتمالاً اثر خود بر کاهش تکوین ناحیه فوآ چشم در جنین موش‌های بارد را با تحریک ترشح هورمون کورتیکوسترون انجام داده است. برای اثبات بیشتر این فرضیه احتیاج به تحقیقات بیشتر در سطح مولکولی و تعیین نقش گیرنده‌های کورتیکوسترون بر روی سلول‌های مختلف جنینی، و یا بررسی تغییرات بعد از تولد تا دوران بلوغ آنها است.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام شد. بدینوسیله از حمایت مرکز مذکور قدردانی می‌شود. محققان بر خود لازم میدانند تا از زحمات سرکار خانم مولود افشار هاشم‌خانی کمال تشکر را داشته باشند.

کاهش وزن و طول جنین را گزارش کرده‌اند. از سوی دیگر، وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی بر روی جفت نیز اثبات شده ولی عملکرد آنها هنوز به طور کامل روشن نشده است. تحقیقات قبلی نشان می‌دهند که مورفین با اثر بر گیرنده‌های اوپیوئیدی جفت و انقباض عروق جفتی می‌تواند باعث کاهش خون رسانی به جنین و در نتیجه احتمالاً بروز نقص و تاخیر در تکامل تمام اندام‌های جنین شود [۱]. در همین راستا، در تحقیقات قبلی مشخص شده است که مصرف خوراکی مورفین تکوین عقده‌های قاعده‌ای را در روزهای ۱۲، ۱۴ و ۱۷ به تاخیر می‌اندازد [۲۳]. مشابه این اثر در قشر مخ نیز دیده شده است [۲۱]. همچنین تجویز خوراکی مورفین باعث ایجاد نقص و تاخیر هم از نظر زمانی و هم از نظر ساختار بافتی در لوله صفحه عصبی و لوله عصبی می‌شود [۱۵ و ۱۶]. محققان در توجیه اثر دیده شده از مورفین به این نکته تاکید کرده‌اند که ممکن است اثر دیده شده به دلیل تاثیر مستقیم مورفین بر گیرنده‌های اوپیوئیدی موجود در غشاء سلول‌های جنین و یا جفت بوده است. با این حال با توجه به میزان بسیار کم دوز مورفین از سوئی و غیرفعال بودن گیرنده‌های اوپیوئیدی جنین از سوی دیگر، به نظر می‌رسد که حداقل قسمتی از این توجیه چندان درست نباشد.

در قسمت دیگر این تحقیق، نتایج ما نشان دادند که غلظت پلاسمائی کورتیکوسترون در موش‌های گروه آزمایش که مورفین دریافت کرده بودند نسبت به گروه شاهد افزایش یافته بود. کورتیکوسترون یک گلوکوکورتیکوئید مهم در جوندگان می‌باشد که در پاسخ به استرس ترشح شده و برای عملکرد سیستم ایمنی و حفظ همئوستاز بدن نقش اساسی را ایفا می‌کند [۴]. ایجاد هرگونه تغییر غیرطبیعی در میزان سطح کورتیکوسترون پلازما باعث ایجاد اختلال سیستم اندوکرین بدن می‌شود [۷]. آزمایش‌های قبلی نشان داده‌اند که القاء استرس باعث افزایش کورتیکوسترون موش‌های بارد و در نتیجه بروز اختلال در رشد و نمو طبیعی دستگاه عصبی جنین این موش‌ها شده است [۱۴]. این عقب ماندگی رشدی در نواحی مختلف دستگاه عصبی از جمله سیستم لیمبیک [۱۳]، دستگاه حرکتی و قشر مخ [۲۶] گزارش شده است. اینکه چرا تجویز مورفین می‌تواند به افزایش ترشح کورتیکوسترون منجر شود، سوالی است که مورد تحقیق فراوان قرار گرفته است [برای مرور رجوع شود به: ۲۴ و ۲۵]. وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی هم در هیپوتالاموس و هم بر روی کورتکس

References

- [1] Ahmed MS, Schoof T, Zhou DH, Quarles C. Kappa opioid receptors of human placental villi modulate acetylcholine release. *Life Sci* 45 (1989) 2383-93.
- [2] Bancroft, J.D., Gamble, M., Theory and Practice of Histological Techniques, 5th ed. London: **Churchill Livingstone**; 2002, 125-138.
- [3] Brunton PG, Meddlr SL, Ma S, Ochodalski T, Douglas AG, Russell JA. Endogenous opioids and attenuated hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune challenge in pregnant rats. *Neuroscience* 25 (2005) 5117-26.
- [4] Derijik RH, Ron de Kloet E. Corticosteroid receptor polymorphism: Determinants of vulnerability and resilience. *Eur J Pharmacol* 583 (2007) 303-11.
- [5] Fowden AL, Forhead AG, Coan MP, Burton GJ. The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinology* 20 (2008) 1-12.
- [6] Scott, G.S. The central nervous system and cell-cell communication in development. In: SS Gilbert (Editor), *Developmental Biology*, Massachusetts: **Sinauer Associates Inc**; 2000, 143-148.
- [7] Gutteling BM, Weerth CDE, Buttelar JK. Prenatal stress and mixed-handedness. *Pediatric Research* 62 (2007) 586-590.
- [8] Jenkins SA, Muchow M, Richards MP, Mc Murtry JP, Porter TE. Administration of adrenocorticotrophic hormone during chicken embryonic development prematurely induces pituitary growth hormone cells. *Endocrinology* 148 (2007) 3914-21.
- [9] Kapas S, Purbrick A, Hinson JP. Action of opioid peptides on the rat adrenal cortex: Stimulation of steroid secretion through a specific mu opioid receptor. *J Endocrinol* 144 (1995) 503-510.
- [10] Kardong K. Vertebrate comparative anatomy function evolution. **Mc Graw Hill**; 2002, 762.
- [11] Kieffer Brigitte L, Evans Christopher J. Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. *J Neuropharmacology* 56 (2009) 205-212.
- [12] Kopcky EA, Simone C, Knie B, Koren G. Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. *Life Science* 65 (1999) 2359-71.
- [13] Meany MJ., Brake W, Gratton A. Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse. *Psychoneuroendocrinology* 27 (2002) 127-138.
- [14] Mulder EJJ, de Medina RPG, Huizink AC, Van den Bergh BRH, Buitelaar GK. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development* 70 (2002) 3-14.
- [15] Nasiraei-Moghadam S, Sahraei H, Bahadoran H, Sadooghi M, Salimi SH, Kaka GR, Imani H, Mahdavi-Nasab H, Dashtnavard H. Effects of maternal oral morphine consumption on neural tube development in Wistar rats. *Developmental Brain Research* 159 (2005) 12-17.
- [16] Nasiraei-Moghadam S, Bahadoran H, Saeedabady S, Shams J, Sahraei H. Oral administration of morphine delay neural plate development of rat embryos. *Physiology and Pharmacology* 12 (2009) 314-19.
- [17] Pascoe John E, Williams KL, Mukhopadhyay P, Rice KC, Woods JH, Ko MC. Effects of mu, kappa, and delta opioid receptor agonists on the function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 33 (2008) 478-486.
- [18] Prinik Z, Schwendt M, Jezova D. Single dose of morphine influences plasma corticosterone and gene expression of main NMDA receptor subunit in the adrenal gland but not in the hippocampus. *Endocrine Regulations* 35 (2001) 187-193.
- [19] Rossant, G., Tam, P.L.P., *Mouse Development, Patterning, Morphogenesis, and Organogenesis*. **Academic Press**, London; 2002, 520-538.
- [20] Sadraie SH, Kaka GR, Sahraei H, Dashtnavard H, Bahadoran H, Mofid M, Mahdavi-Nasab H, Jafari F. Effects of maternal oral administration of morphine Sulfate on developing rat fetal cerebrum: a morphometrical evaluation. *Brain Research* 1245 (2008) 36-40.
- [21] Sadraei SH, Kaka Gh, Dshtnavard H, Bahadoran H, Mofid M, Mahdavinab H, Sahraei H, Mirshafiei Gh. Effects of morphine administration on fetal cerebellum development in mice: a morphometric evaluation. *Hakim Research Journal* 10 (2007) 43-49.
- [22] Sefton A.J., Dreher B., Harvey A., Visual System. In: G. Paxinos (Editor), *The Rat Nervous System*, **Academic Press**, Sydney; 1995, 1083-1163.
- [23] Soleimani M, Sahraei H, Sadooghi M, Maleki P. Effects

- of prenatal morphine exposure on the basal ganglia development in rat embryo. *The Scientific Journal of Arak Medical University* 9 (2006) 53-61.
- [24] Taylor CC, Soong Y, Wu D, Jenny S. Morphine stimulates adrenocorticotropin and cortisol release in the late-term ovine fetus. *Pediatric Research* 41 (1997) 411-415.
- [25] Van den Bergh BRH, Mulder EJH, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanism, a review. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 29 (2005) 237-258.
- [26] Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 32 (2008) 1073-1086.
- [27] Wolf LV, Yang Y, Wang J, Xie Q, Brounger B, Tam ER, Zavadi J. Identification of Pax6 -dependent Gene regulatory network in the mouse lens. *Plos One* 4 (2009) e4159.