





دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته زیست شناسی - علوم جانوری

دانشکده : علوم پایه

گروه علمی : زیست شناسی

عنوان پایان نامه : تاثیر مصرف خوراکی مورفین توسط مادران باردار بر تکوین  
کمپلکس آمیگدال در جنین های موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار

استاد راهنما : سرکار خانم دکتر مینا رمضانی

استاد راهنمای همکار : جناب آقای دکتر هدایت صحرائی

نگارش : هاله عاملی

ماه و سال : اردیبهشت 1389

## تقدیم به دو ستاره درخشان آسمان قلبم

پدر و مادر نازنینم

آنان که وجودشان همه مهر است و پاک ترین معنای

عشق اند

بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است

برای بودنم

ستارگانی که برایم زندگی ، محبت و انسان بودن را معنا

کرده اند ...



## تقدیر و تشکر

سپاس بی کران یگانه عشق و هستی را که هستی مان بخشید و به طریق علم و معرفت رهنمونمان کرد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت .

صمیمانه ترین مراتب سپاس قلبی خود را به استاد ارجمند جناب آقای دکتر هدایت صحرایی که به افتخار شاگردی ایشان میبالم، تقدیم می دارم. او که بردباری و بزرگواری اش، مسیر ناهموار پیش رویم را هموار کرد و امیدواری اش ، امید به آینده را در دلم بارور ساخت. استاد فرهیخته ای که به من آموخت به جای استفاده از اندیشه دیگران خود بیانیدیشم.

سپاس فراوان از استاد بزرگوارم سر کار خانم دکتر مینا رضانی که با رهنمود های ارزنده خود ، صبورانه راهگشای این مسیر سبز بودند و افتخار شاگردیشان همواره در قلبم جاودان خواهد ماند.

والاترین سپاس را به دو ستاره زیبای آسمان قلبم ، پدر و مادر دلسوز و مهربانم تقدیم می کنم که با ایجاد محیطی امن و آرام و با مهر بی پایانشان یاریم نمودند.  
امیدوارم شایسته و قدردان زیبایی های وجودشان باشم...

با سپاس بسیار از حامی مهربانم جناب آقای وحید حکیمی گیلانی که همواره همفکری توانا ، پشتیبانی استوار و همراهی صمیمی در تمام مراحل این مسیر سبز بودند.



## چکیده :

### تاثیر مصرف خوراکی مورفین توسط مادران باردار بر تکوین کمپلکس آمیگدال در

### جنین های موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار

در این تحقیق تاثیر مصرف خوراکی مورفین در موشهای باردار را بر تکوین کمپلکس آمیگدال جنین آنها بررسی کردیم. موش های ماده بالغ نژاد ویستار (250-300 گرم) به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. پس از 24 ساعت جفت شدن حیوانات ماده با موش های نر و حصول اطمینان از بارداری موشهای ماده در قفسهای دو تائی نگهداری شدند. حیوانات گروه آزمایش روزانه مورفین ( 0/05mg/ml ) را بصورت محلول در آب خوراکی دریافت کردند. در روز 19 بارداری ، موشها با دوز بالای کلروفورم کشته شده و جنینهایشان از بدن مادر خارج و در فرمالین 10% فیکس شدند. همچنین، خون مادران برای اندازه گیری غلظت کورتیکوسترون پلازما به روش الایزا مورد استفاده قرار گرفت. قد و وزن جنینها اندازه گیری شد و مراحل تثبیت، پردازش بافتی، برش گیری و رنگ آمیزی (هماتوکسیلین-ائوزین) انجام و نمونه ها با استفاده از میکروسکوپ نوری و نرم افزار موتیک (MOTIC) مورد آنالیز قرار گرفتند. تحقیق ما نشان داد که سطح پلاسمائی کورتیکوسترون خون موشهای مادر و قد و وزن جنینهای گروه آزمایش تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت. کاهش ابعاد و مساحت کمپلکس آمیگدال در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل دیده شد. اندازه سلولها نیز در گروه آزمایش کاهش ولی تعداد آنها افزایش یافته بود. نتیجه این تحقیق نشان داد که تجویز خوراکی مورفین در دوران بارداری باعث کاهش رشد کمپلکس آمیگدال در جنین موشهای باردار میشود. از سوی دیگر، سلولهای ناحیه آمیگدال در جنینهای گروه آزمایش از نظر اندازه کوچکتر و از نظر تعداد بیشتر از گروه کنترل بودند.

## فهرست مطالب

### فصل اول : مقدمه

1-1- سیستم اویوئیدی .....	3
1-1-1- تاریخچه .....	3
2-1-1- اویوپیتین ها .....	6
3-1-1- ساختار شیمیایی و خواص مورفین .....	10
4-1-1- فارماکوکینتیک مورفین .....	11
5-1-1- انتقال، جذب و دفع مورفین .....	12
6-1-1- پیتید های اویوئیدی درون زا .....	13
7-1-1- گیرنده های اویوئیدی .....	15
8-1-1- مکانیسم عمل اویوئید ها .....	18
9-1-1- انتقال مورفین به جفت و واکنش آن با نالوکسان .....	20
10-1-1- اثرات مورفین بر اندام های مختلف .....	22
1-10-1-1- اثر بر دستگاه عصبی مرکزی .....	22
2-10-1-1- آثار محیطی .....	22
3-10-1-1- تحمل و وابستگی .....	23
4-10-1-1- تحمل .....	23
5-10-1-1- وابستگی روانی .....	24

24	1-1-10-6- وابستگی فیزیولوژیکی
25	1-2-1- کمپلکس آمیگدال
25	1-2-1- تاریخچه
27	1-2-2- تکوین کمپلکس آمیگدال
29	1-2-3- سیستم لمبیک
30	1-2-4- نوروآناتومی و نوروفیزیولوژی کمپلکس آمیگدال
34	1-4-2-1- هسته های بازولترال
36	1-4-2-2- هسته های سطحی یا کم عمق
37	1-4-2-3- هسته های سنترومدیال
38	1-4-2-4- دیگر هسته های آمیگدال
38	1-2-5- ارتباطات داخلی آمیگدال
39	1-2-6- آوران ها و وایران های آمیگدال
42	1-6-2-1- ورودی های حسی
43	1-6-2-2- ورودی های poly modal
43	1-6-2-3- وایران های آمیگدال
45	1-2-7- ارتباطات بین هسته ای آمیگدال
46	1-2-8- عملکرد کمپلکس آمیگدال
50	1-3-3- هورمون کورتیکواسترون و نقش گیرنده های اوبیوئیدی بر ترشح آن
50	1-3-1- غده فوق کلیوی

- 51 ..... 1-1-3-1- بخش قشری غده فوق کلیوی
- 52 ..... 2-1-3-1- اثرات فیزیولوژیک هورمون های قشر غده فوق کلیوی
- 53 ..... 3-1-3-1- اثرات گلوکوکورتیکوئید ها
- 55 ..... 2-3-1- تنظیم ترشح کورتیکواستروئید ها
- 56 ..... 1-2-3-1- تنظیم محور HPA
- 58 ..... 2-2-3-1- نقش گیرنده های اویپوئیدی

### فصل دوم : مواد و روش ها

- 61 ..... 1-2- نمونه مورد آزمایش
- 62 ..... 2-2- خصوصیات کلی حیوان
- 62 ..... 3-2- شرایط نگهداری و پرورش حیوان
- 64 ..... 4-2- مواد مصرفی
- 64 ..... 1-4-2- مواد مصرفی جهت بررسی ماکروسکوپی
- 64 ..... 2-4-2- مواد مصرفی جهت بررسی میکروسکوپی
- 65 ..... 5-2- وسایل
- 65 ..... 1-5-2- وسایل مورد استفاده در بررسی ماکروسکوپی
- 69 ..... 2-5-2- وسایل مورد استفاده در بررسی میکروسکوپی
- 70 ..... 6-2- طرز تهیه محلول ها و رنگ های مورد استفاده
- 70 ..... 1-6-2- طرز تهیه چسب حیاتی
- 70 ..... 2-6-2- طرز تهیه ائوزین الکلی



- 2-6-3- طرز تهیه هماتوکسیلین هاریس ..... 70
- 2-7- انتخاب روش تجویز مورفین ..... 71
- 2-8- روش کار ..... 71
- 2-9- مرحله آبگیری، شفاف سازی و آغشته شدن به پارافین ..... 76
- 2-10- مرحله بلوک گیری ..... 77
- 2-11- مرحله برش گیری ..... 78
- 2-12- مرحله رنگ آمیزی ..... 81
- 2-12-1- مرحله مونتاژ کردن با چسب انتالن ..... 82
- 2-13- چگونگی بررسی قسمتهای مورد آزمایش در دو گروه شاهد و آزمایش ..... 83
- 2-14- اندازه گیری غلظت هورمون کورتیکوسترون پلاسما ..... 85

### فصل سوم : نتایج

- 3-1- اثر تجویز مورفین خوراکی بر غلظت کورتیکوسترون پلاسما ..... 87
- 3-2- اثر تجویز مورفین خوراکی بر تغییرات ماکروسکوپیک ..... 88
- 3-3- اثر تجویز مورفین خوراکی بر تغییرات میکروسکوپیک ..... 90
- 3-4- اثر تجویز خوراکی مورفین بر تغییرات مورفومتریک ..... 102

### فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری

- 4-1- بحث و نتیجه گیری ..... 107
- 4-2- پیشنهادات برای آینده ..... 114

115.....منابع

## فهرست اشکال

### فصل اول : مقدمه

- 1-1- تصویر گل پاپاور سمنیفرم.....3
- 2-1- تصویر تیغ زدن تخمدان نارس گیاه پاپاور سمنیفرم جهت استخراج تریاک.....4
- 3-1- تصویر خروج صمغ قهوه ای رنگ تریاک از جدار تخمدان گیاه پاپاور سمنیفرم.....4
- 4-1- ساختمان مولکولی مورفین.....10
- 5-1- اویوئیدهای درون زا و پیش ساز هایشان.....14
- 6-1- تصویر ساختمان گیرنده اویوئیدی.....15
- 7-1- مکانیسم عمل گیرنده اویوئیدی.....18
- 8-1- تصویری شماتیک از سیستم لیمبیک.....30
- 9-1- ساختار کمپلکس آمیگدال.....32
- 10-1- ورودی های کمپلکس آمیگدال.....40
- 11-1- وایران های هسته های آمیگدال.....44
- 12-1- ارتباطات بین هسته ای آمیگدال.....45
- 13-1- تصویر غدد فوق کلیوی.....50
- 14-1- قشر غده فوق کلیه و 3 ناحیه تشکیل دهنده آن.....51
- 15-1- ساختمان مولکولی هورمون کورتیکوسترون.....53
- 16-1- تصویری شماتیک از ساختمان سه بعدی هورمون کورتیکوسترون.....53

17-1- تصویری شماتیک از تنظیم ترشح گلوکوکورتیکوئیدها توسط محور HPA.....55

18-1- تصویری شماتیک از محور HPA.....56

### فصل دوم : مواد و روش ها

1-2- تصویر کلی از موش رت نژاد ویستار.....61

2-2- جعبه نگهداری حیوانات در هنگام آزمایش.....63

3-2- قفسهای ویژه برای نگهداری حیوانات با ابعاد استاندارد.....66

4-2- سری وسایل تشریح.....67

5-2- میز جراحی حیوانات.....67

6-2- ترازوی دیجیتال.....68

7-2- کولیس.....68

8-2- گرمخانه.....69

9-2- تصویر اسمیر واژینال و حصول اطمینان از بارداری.....72

10-2- تصویر موش پس از بیهوشی و باز نمودن شکم حاوی جنین های داخل رحمی (گروه آزمایش)

به کمک جراحی.....73

11-2- نمایش جنین ها به همراه پوسته رحمی در روز 19 بارداری.....74

12-2- تصویر موش پس از بیهوشی و باز نمودن شکم به کمک جراحی و نمایش جنین های داخل

رحمی (گروه کنترل).....75

13-2- تصویر دستگاه پردازشگر بافتی.....76

14-2- تصویر دستگاه ذوب پارافین برای قالب گیری.....77

- 15-2- تصویر قالب ها و بلوک های بافتی آماده شده.....78
- 16-2- تصویر دستگاه برش گیری.....79
- 17-2- تصویر تخته های حاوی برش های آماده شده 7 میکرومتری.....80
- 18-2- تصویر دستگاه حمام آبی (بن ماری).....80
- 19-2- تصویر دستگاه لام خشک کن.....81
- 20-2- سری رنگامیزی H&E.....82
- 21-2- تصویر سری لام های آماده شده.....83
- 22-2- میکروسکوپ متصل به رایانه و نرم افزار موتیک.....84
- 23-2- اپندورف های حاوی نمونه خون.....85
- 24-2- کیت الایزا.....85

### فصل سوم : نتایج

- 1-2-3- تصویر جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی در گروه های شاهد و آزمایش.....89
- 1-4-3- تصویر برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی گروه شاهد.....92
- 2-4-3- تصویر برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی گروه آزمایش.....93
- 1-5-3- تصویر برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی در گروه شاهد.....95

3-5-2- تصویر برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی ،

گروه آزمایش .....96

3-6-1- تصویر برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی در

گروه کنترل.....98

3-6-2- تصویر برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی ،

گروه آزمایش .....99

3-7-1- برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی در گروه

شاهد.....101

3-7-2- تصویر برش فرونتال از ناحیه کمپلکس آمیگدال جنین 19 روزه موش بزرگ آزمایشگاهی در

گروه آزمایش .....102

3-8-1- تراکم سلول ها در ناحیه آمیگدال گروه شاهد.....104

3-8-2- تراکم سلول ها در ناحیه آمیگدال گروه آزمایش .....104

## فهرست نمودار ها

### فصل سوم : نتایج

- 3-1- نمودار تاثیر مصرف مورفین خوراکی بر غلظت کورتیکوسترون پلاسما در جنین های موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار (گروه شاهد و آزمایش).....87
- 3-2- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین بر اندازه طول محور سری - دمی جنین ها در دو گروه شاهد و آزمایش.....88
- 3-3- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین بر تغییرات وزن جنین ها.....90
- 3-4- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین بر تغییرات قطر کمپلکس آمیگدال.....91
- 3-5- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین بر تغییرات قطر کمپلکس آمیگدال.....94
- 3-6- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین بر تغییرات قطر کمپلکس آمیگدال.....97
- 3-7- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین بر تغییرات مساحت کلی کمپلکس آمیگدال در دو گروه شاهد و آزمایش.....100
- 3-8- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین را بر تغییرات تعداد سلول ها در کمپلکس آمیگدال در دو گروه شاهد و آزمایش.....103
- 3-9- نمودار تاثیر مصرف خوراکی مورفین بر تغییرات اندازه سلول ها در کمپلکس آمیگدال در دو گروه شاهد و آزمایش.....105

---

# فصل اول

مقدمه



## 1-1- سیستم اویونیدی

### 1-1-1- تاریخچه



1-1- تصویر گل پاپاور سمنیفرم (Backer et.al;1995)

300 سال پیش از میلاد مسیح ، Theophrastus ، تریاک یا اپیوم را شناسایی کرد. این ماده در ضمن پژمرده شدن گلبرگ های گونه خاصی از گیاهان گروه خشخاش به نام پاپاور سومنیفرم (شکل 1-1) و با تیغ زدن به تخمدان نارس آن ، به صورت عصاره شیری رنگی از آن خارج می شود (شکل 2-1) و اگر تقریباً یک شبانه روز در مجاورت هوا قرار گیرد، با تبخیر تدریجی به صورت صمغی قهوه ای رنگ درآمده و در

---

جدار خارجی تخمدان باقی می ماند که با تراشیدن آن از جدار تخمدان ، تریاک به دست می آید  
(شکل 1-3) (Backer et.al;1995) .



2-1- تصویر تیغ زدن تخمدان نارس گیاه پاپاور سمینفرم جهت استخراج تریاک (Backer et.al;1995)



3-1- تصویر خروج صمغ قهوه ای رنگ تریاک از جدار تخمدان گیاه پاپاور (Backer et.al;1995)

---

تریاک یکی از قدیمی ترین داروهای شناخته شده توسط انسان است که در حدود صدها سال است که از آن برای اهداف پزشکی استفاده می کنند و به عنوان یک ماده موثر در ایجاد سرخوشی ، ضد دردی و خواب آوری مطرح می باشد. در اوایل قرن نوزدهم ، Sertorner ، ماده قلیایی فعالی به نام مورفین را از تریاک استخراج کرد که بسیاری از خواص تریاک را به آن نسبت می دهند. در طی همین قرن الکلونیدهای دیگری نظیر کدئین و پاپاورین نیز از اپیوم استخراج شد. شیر تریاک حاوی حدود 20 نوع الکلونید می باشد.

از نظر داروشناسی<sup>1</sup> ، الکلونیدهای تریاک را به دو دسته شیمیایی تقسیم می کنند.

- 1- مشتقات بنزوکینولین مثل پاپاورین (شل کننده عضلات صاف) و نوسکاپین (ضد سرفه)
- 2- مشتقات فنانترون مثل مورفین و کدئین (ضد درد و مخدر) (Goodman et al;2001) . اصولا اعتیاد<sup>2</sup> ، حالت مزمنی است که طی آن مواد مخدر به طور اجباری و خارج از کنترل مصرف می شود. مهمترین نتیجه جدی آن ، مصرف تکرار شونده از مواد مخدر<sup>3</sup> می باشد. اگرچه شمار مواد مخدر شناخته شده که وابستگی ایجاد می کنند رو به افزایش است اما توجه کمی به مکانیسم های سلولی و مولکولی اعتیاد شده است. تریاک از گیاه خشخاش به دست می آید که حاوی حداقل 20 الکلونید است. یکی از الکلونیدهای اصلی آن ، مورفین می باشد که 10% آن را تشکیل می دهد. تریاک ، مخدر سنتی است و مانند سایر مخدر ها از طریق گیرنده های مخدر<sup>4</sup> اثر می گذارد. این گیرنده ها در سیستم لیمبیک (آمیگدال و هیپوکمپ) و تالاموس و هیپوتالاموس پراکنده اند و در بیضه ها نیز وجود دارند (Shahramian I;2004. Thomas JA;1975) .

---

1-pharmacology  
2-addiction  
3-opiate  
4-opiate receptors

---

مورفین اگرچه در نخستین تجویز ، تحمل را ایجاد می کرد ، اما در اثر مصرف زیاد همراه با انقباض مردمک ها ابتدا خواب همراه با رویا (REM) و سپس نشاط ، شادی ، سرخوشی غیر طبیعی و سرانجام حرص و ولع روحی یا همان وابستگی روانی را به دنبال می آورد.

در واقع اگرچه در روزگاران باستان ، مورفین دارویی موثر برای التیام آلام بشر بوده و امروز نیز به عنوان دارویی موثر در تسکین دردهای مزمن به کمک انسان می آید ، ولی با گذشت زمان این ماده شفافبخش خود منشا یکی از بزرگ ترین معضلات اجتماعی بشر یعنی همان اعتیاد شده است (James W kalat;1995).

### 1-1-2- اوپیوئیدها (EOP)

اصطلاح اوپیوئیدها واژه ای است که امروزه برای ترکیبات پتیدی درون زا با خواص شبه تریاک به کار می رود. این ترکیبات دارای صفات مشترک بسیاری از نظر فارماکولوژی با اوپیوئیدها هستند. وجود این ترکیبات در شیر انسان و گاو ، مایع مغزی - نخاعی انسان و نیز عصاره های بافت مغزی مشاهده شده است (Bardo et al;1995) .

وجود مورفین در گیاهان مختلفی نظیر یونجه و کاهو به اثبات رسیده است. تصور می شود که منشا مورفین در شیر را بتوان با تغذیه از مواد گیاهی توجیه نمود.

در شرایط معمولی وقتی بشر از انجام دادن کاری لذت ببرد و به عبارتی دیگر پاداش بگیرد، از مناطق پایینی مغز او موادی به اسم دوپامین و نوراپی نفرین ترشح می شود و بر روی قشر و سایر مراکز حیاتی آن اثر می کند و احساس لذت و پاداش به او دست می دهد و سعی در تکرار آن عمل دارد. یکی از آثار مهم مواد مخدر فعال کردن همین سیستم است. بنابراین کسانی که یک بار با این مواد آشنا می شوند چون سیستم پاداش در مغز آنها تقویت شده، تمایلی شدید به تکرار مصرف آنها پیدا می کنند. از بین مواد مخدر هروئین