Archive of SID

مقاله پژوهشی

تأثیر مصرف خوراکی مورفین در دوران بارداری بر تکامل عضو زبان جنین موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار

مینا رمضانی[1]؛ وحید حکیمی گیلانی[2]؛ هاله عاملی[2]؛ حسین بهادران[3]؛ هدایت صحرائی[4]*

چکیده

زمینه: مصرف مورفین در دوران بارداری می‌تواند باعث ایجاد نقص و تأخیر در تکامل دستگاه عصبی جنین شود. در این مطالعه، تکامل زبان جنین موش‌های بارداری که در دوران بارداری، مورفین خوراکی دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: موش‌های ماده نژاد ویستار (300-250 گرم)، پس از بارداری به‌طور تصادفی به گروه‌های شاهد و آزمایش تقسیم شدند. گروه شاهد، آب شرب شهری و گروه آزمایش، آب حاوی مورفین (0/05mg/ml) دریافت کردند. در روز 19 بارداری، موش‌ها با تجویز دوز بالای کلروفوم کشته شده و جنین‌ها از بدن حیوان خارج و در فرمالین 10 درصد فیکس شدند. در ضمن خون موش‌ها برای تعیین سطح کورتیکوسترون، مورد استفاده قرار گرفت. وزن و طول جنین‌ها اندازه‌گیری شد و سپس مغز حیوانات را درآورده و مراحل پردازش بافتی، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین- ائوزین انجام شد. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری و نرم‌افزار موتیک مورد بررسی قرار گرفتند و نیز شمارش سلول‌ها در آن‌ها انجام شد. اطلاعات با روش آزمون تی غیرمزدوج مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تفاوت معناداری در سطح کورتیکوسترون پلاسما و طول و وزن جنین‌ها در گروه آزمایش و شاهد دیده نشد. قطر بزرگ زبان در گروه آزمایش، کاهش اما قطر کوچک زبان در دو گروه تفاوتی نداشت. تعداد سلول‌های زبان در گروه آزمایش، افزایش اما اندازه آن‌ها کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری: کاهش در قطر بزرگ زبان و افزایش تعداد و کاهش اندازه سلول‌ها، نشان‌دهنده تأثیر تجویز مورفین در دوران بارداری بر نقص در تکوین زبان در جنین‌ها می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: تکامل زبان، مورفین، موش بزرگ آزمایشگاهی

«دریافت: 1388/11/9 پذیرش: 1389/2/28»

1. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آشتیان

2. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران

3. گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

4. گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

***عهده‌دار مکاتبات:** نیاوران، سه راه اراج، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)،

صندوق پستی: 6558-19395، تلفاکس: 021-26127257،

Email: h.sahraei@bmsu.ac.ir

مقدمه

همه موجودات زنده برای زنده ماندن نیاز به برقراری ارتباط با محیط اطراف دارند. برای ایجاد این ارتباط، اندام‌های حسی به‌دلیل این‌که گیرنده‌های تحریکات بیرونی هستند، نقش اساسی و مهم را ایفا می‌کنند (1). در این میان، سیستم چشایی با ایجاد ارتباط بین محرک‌های خارجی مرتبط با تغذیه و دستگاه عصبی و به‌طور موازی ایجاد ارتباط با سایر سیستم‌های حسی، به‌خصوص حس

www.SID.ir

Archive of SID

بویایی و نیز عصب سه قلو، نقش مهمی را در حفظ حیات موجود زنده بازی می‌کند (2). در این میان، زبان به‌دلیل قرار گرفتن گیرنده‌های حس چشایی، نقش ویژه را در عملکرد صحیح این حس بازی می‌کند و تکامل صحیح آن اثر مهمی را در بهبود عملکرد حس چشایی در آینده دارد (2). اگر در هنگام تکامل زبان (در زندگی جنینی)، جنین در معرض مواد خارجی غیرطبیعی قرار بگیرد ممکن است دچار نقص و یا تأخیر در تکوین زبان و در نتیجه عملکرد غیرطبیعی سیستم چشایی شود. یکی از موادی که می‌تواند به راحتی از سد جفت عبور کرده و به جنین برسد، مورفین است (3). پژوهش‌های قبلی ثابت کرده‌اند که مصرف مورفین می‌تواند باعث ایجاد تأخیر در تکامل صفحه عصبی (4)، لوله عصبی (5) و قشر مخ (6) در جنین موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شود. با توجه به این‌که در جوامع انسانی به‌خصوص کشور ما مشکل مصرف مواد مخدر حاوی مورفین (مانند هروئین یا تریاک) نسبتاً شایع است (7)، به‌نظر می‌رسد که عوارض مصرف این‌گونه داروها علاوه بر آن‌که متوجه فرد می‌باشد، به فرزندان و خانواده فرد ضرر می‌رساند. با توجه به این‌که همسران باردار این‌گونه افراد به‌طور مستقیم در معرض دوزهای نسبتاً کم مورفین قرار دارند (استنشاق دود این مواد)، احتمال تأثیرپذیری جنین این مادران از دوزهای پایین مورفین بسیار زیاد است. همان‌طور که اشاره شد در تحقیقات قبلی تأثیر دوزهای کم مورفین بر تکوین بخش‌های متفاوت دستگاه عصبی در موش آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است. باتوجه به اهمیت تکامل صحیح زبان در عملکرد طبیعی سیستم چشایی و حفظ بقای فرد و ارتقای زندگی او، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر دوزهای کم مورفین خوراکی تجویز شده به موش‌های باردار بر تکوین زبان در جنین‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این آزمایش تعداد 20 سر موش ماده بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار (با میانگین وزنی 300-250 گرم، خریداری شده از انسیتو پاستور ایران) مورد استفاده قرار گرفتند (دو موش در هر قفس). حیوانات در درجه حرارت محیط (1±24 درجه سانتیگراد) با دوره نوری 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. 24 ساعت بعد از 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 (0/05mg/ml) دریافت کردند (4).

در روز 19 بارداری موش‌ها با استفاده از دوز بالای کلروفرم کشته شده و جنین آن‌ها به همراه رحم، توسط جراحی از بدن خارج شد. نمونه‌های خونی از موش‌های گروه آزمایش، جمع‌آوری و در لوله‌های اپندورف حاوی 0/1cc سیترات سدیم 5 درصد به‌مدت یک‌ماه در فریزر در دمای 20- درجه نگه‌داری شدند. سپس این نمونه‌ها پس از گرم شدن، در دور 3000 به‌مدت 5 دقیقه در سانتریفوژ یخچال‌دار در دمای 4 درجه سانتریفوژ شده و محلول رویی آن‌ها برای سنجش غلظت کورتیکوسترون پلاسما با استفاده از کیت الایزای کورتیکوسترون رت مورد استفاده قرار گرفت. جنین‌ها به‌مدت یک‌ماه در محلول فرمالین 10 درصد فیکس شدند. سپس جنین‌ها از رحم جدا و وزن آن‌ها به‌وسیله ترازوی دیجیتال با دقت 0/0001 گرم و طول سری–دمی آن‌ها به‌عنوان معیاری از طول جنین با کولیس با دقت 0/05 میلی‌متر اندازه‌گیری شد.

سر جنین‌ها جدا و به‌صورتی در داخل پارافین قرار گرفت که پوزه جنین در زاویه 90 درجه نسبت به خط افق قرار داشت. پس از گذراندن مرحله پردازش بافتی و تهیه برش‌هایی با ضخامت 5 میکرون، به‌روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شدند (8). سپس نمونه‌های رنگ‌آمیزی‌شده به‌وسیله میکروسکوپ نوری متصل به رایانه و نرم‌افزار موتیک مورد بررسی قرار

www.SID.ir

Archive of SID

گرفتند. در این مطالعه طول و عرض عضله زبان مورد ارزیابی قرار گرفت. برای این منظور، برش‌هایی از عضله زبان که در فاصله 1 میلی‌متری از خط وسط فرق سر قرار داشت بررسی شد. طول و عرض عضله زبان از زیر ناحیه اپی‌تلیوم مورد سنجش قرار گرفت. در شمارش سلولی نیز تنها سلول‌های عضلانی مورد شمارش قرار گرفت. تعداد و مساحت سلول‌های زبان (با بزرگنمایی X1000) مورد بررسی میکروسکوپی با میکروسکوپ نوری و نرم‌افزار موتیک قرار گرفت. لازم به توضیح است که این نرم‌افزار قادر به تعیین اندازه (طول) و مساحت تصاویر بر اساس بزرگنمایی مشخص شده می‌باشد. برای بررسی تعداد سلول‌ها از روش شمارش تصادفی (تعداد سلول‌ها در 5 مربع 2X2 سانتی‌متری در یک مساحت 10X10 سانتی‌متری) در تصاویری با بزرگنمایی X400 استفاده شد. به این منظور پس از تثبیت تصویر و مربع بزرگ‌تر، تعداد سلول‌ها شمارش شد. برای محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS آزمون تی غیرمزدوج (Un-paired t-test) استفاده شد.

یافته‌ها

اندازه‌گیری سطح کورتیکوسترون پلاسما در گروه آزمایش با استفاده از روش الایزا در طول موج 450 نانومتر نشان داد که سطح این هورمون در خون حیوانات گروه شاهد، تقریباً مشابه سطح آن در گروه آزمایش بود (P> 0/05) (تصویر 1).

بررسی ماکروسکوپی اندازه‌گیری طول و وزن جنین‌ها، شاخص‌های طول و وزن در حیوانات گروه شاهد و آزمایش نشان داد که وزن و طول جنین‌ها در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد تفاوت معناداری نداشت (P> 0/05) (تصویر 2A و 2B).

بررسی‌های میکروسکوپی نشان دادند که مساحت زبان در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد کاهش معناداری را نشان می‌دهد. در بررسی برش‌های سهمی (ساجیتال) به‌صورت بیضوی، دیده شد که زبان دارای دو قطر بلند و کوتاه است. قطر بلند زبان در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد کاهش یافته اما قطر کوتاه تغییری نکرده بود. بر همین اساس مساحت زبان در گروه

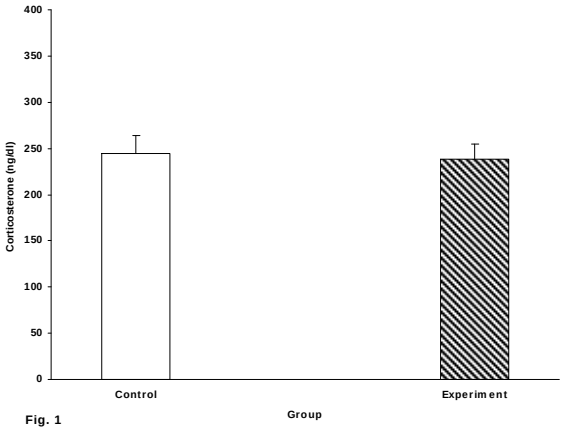


Fig. 1

تصویر 1- تغییرات غلظت کورتیکوسترون پلاسما در خون مادران باردار گروه کنترل و آزمایش در روز نوزدهم بارداری.

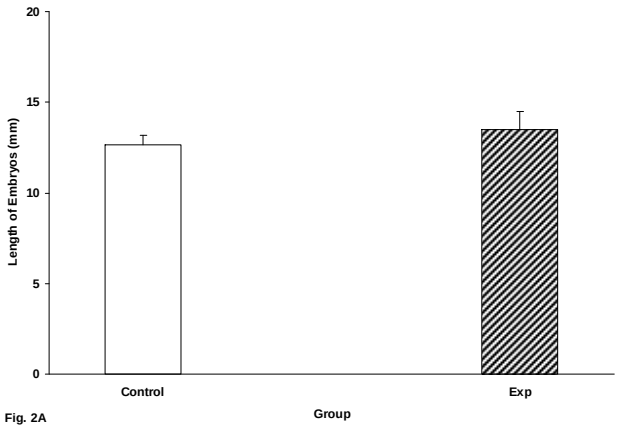


Fig. 2A

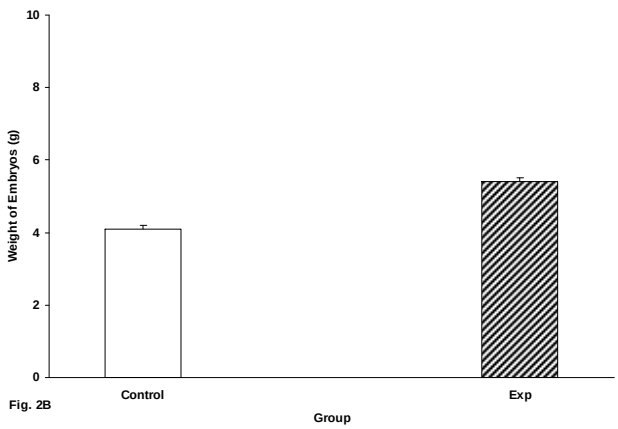
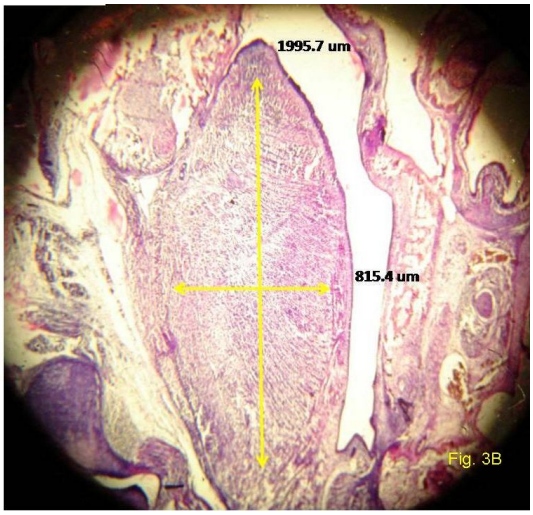


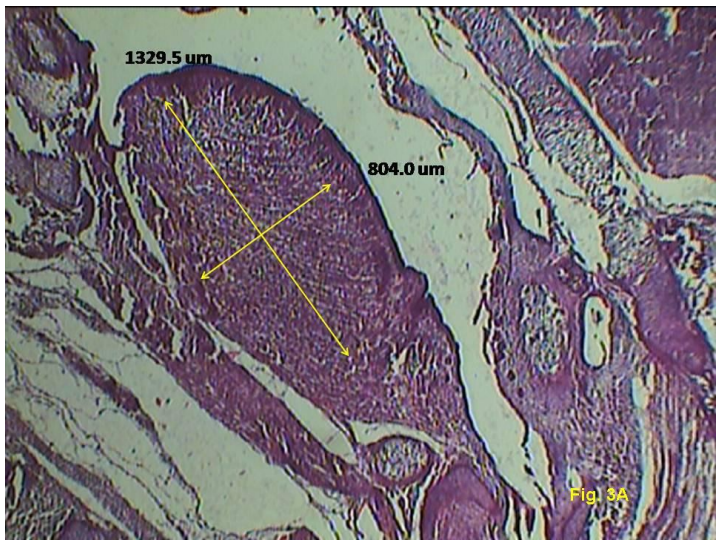
Fig. 2B

تصویر 2A و 2B: تغییرات اندازه طول سری-دمی (A) و وزن (B) جنین‌های گروه آزمایش و کنترل.

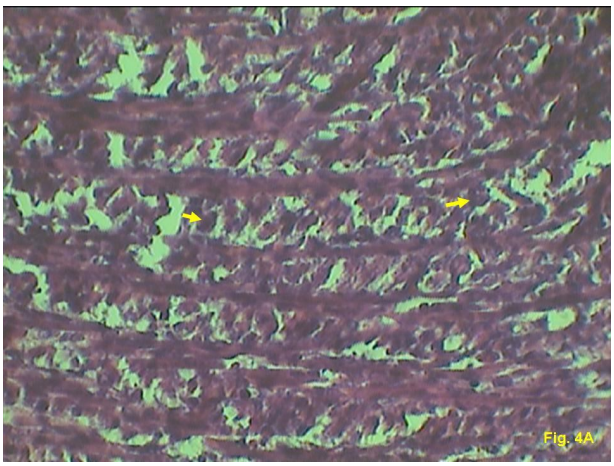
www.SID.ir

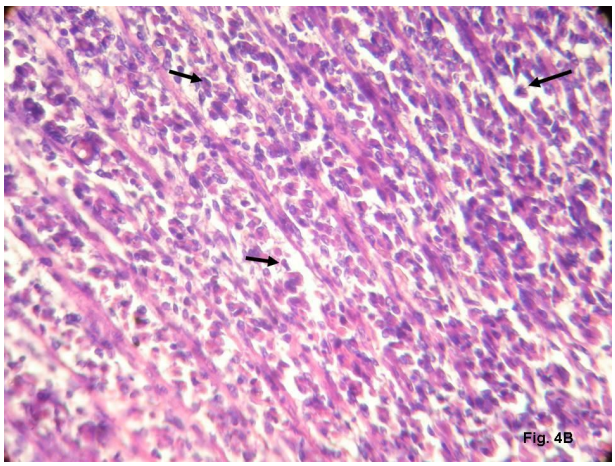
Archive of SID





تصویر 3A و3B- تغییرات قطر بزرگ و کوچک زبان در گروه آزمایش (A) و کنترل (B).





تصویر 4A و4B - تعداد سلول‌های زبان در گروه آزمایش (A) و کنترل (B).

آزمایش نسبت به گروه شاهد کاهش معناداری یافته بود **(P< 0/05)** (تصویر 3A و 3B). همچنین تعداد سلول‌های ناحیه زبان در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد افزایش، ولی از نظر اندازه کاهش نشان می‌داد (تصویر 4A و 4B).

بحث

نتایج به‌دست‌آمده از پژوهش حاضر نشان می‌دهد که مصرف مورفین خوراکی در طی بارداری، می‌تواند منجر به تأخیر در تکامل سیستم چشایی شود. برخلاف تحقیقات قبلی، تجویز مورفین باعث کاهش معنادار وزن و اندازه طول جنین‌ها به‌عنوان معیارهای کمی رشد جنین نشد.

در تحقیق حاضر، تجویز مورفین باعث تغییر طول و وزن جنین‌ها در گروه آزمایش نشد که می‌تواند به معنای عدم توانایی مورفین در القای 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 (5). مورفین با اتصال به مولکول‌های پروتئینی ویژه‌ای به نام

www.SID.ir

Archive of SID

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 (9). این گیرنده‌ها پراکندگی زیادی در سلول‌های مختلف جنین دارند. مورفین به‌دلیل کوچکی و لیپوفیل بودن مولکول آن، به‌راحتی می‌تواند از سد جفتی عبور کرده و به جنین برسد و احتمالاً باعث ایجاد تغییرات در عملکرد سلول‌های آن شود (10). وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی بر روی جفت نیز به اثبات رسیده است ولی نقش آن‌ها هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. تحقیقات قبلی نشان می‌دهند که مورفین با اثر بر گیرنده‌های اوپیوئیدی جفت و انقباض عروق جفتی می‌تواند باعث کاهش خون‌رسانی به جنین و در نتیجه احتمالاً بروز نقص و تأخیر در تکامل تمام اندام‌های جنین شود (11). درحالی‌که حداقل در تحقیق حاضر، وزن و اندازه جنین‌های گروه آزمایش با گروه شاهد تفاوت معناداری نداشته است. در تحقیقات قبلی مشخص شده است که مصرف خوراکی مورفین، تکوین عقده‌های قاعده‌ای را در روزهای 12، 14 و 17 به تأخیر می‌اندازد (12) و همچنین باعث ایجاد نقص و تأخیر هم از نظر زمانی و هم از نظر ساختار بافتی در لوله صفحه عصبی و لوله عصبی می‌شود (4 و 5). محققان در توجیه اثر دیده‌شده از مورفین به این نکته تأکید کرده‌اند که ممکن است این اثر به‌دلیل تأثیر مستقیم مورفین بر گیرنده‌های اوپیوئیدی موجود در غشاء سلول‌های جنین و یا جفت بوده است. ممکن است در تحقیق حاضر نیز همین اثر اعمال شده باشد. با این حال با توجه به میزان بسیار کم دوز مورفین از سویی و غیرفعال بودن گیرنده‌های اوپیوئیدی جنین از سوی دیگر، به‌نظر می‌رسد که حداقل قسمتی از این توجیه چندان درست نباشد. آزمایشات متعدد نشان داده‌اند که مورفین توانایی القای ترشح کورتیکوسترون از قشر غده فوق کلیوی موش را دارد و این اثر بیشتر به دلیل تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی موجود بر روی سلول‌های این غده است. نتایج ما نشان دادند که غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در موش‌های گروه آزمایش که مورفین دریافت کرده بودند نسبت به گروه شاهد تغییر معناداری را نشان نمی‌دهد. همچنین آزمایشات متعدد نشان داده‌اند که کورتیکوسترون، یک گلوکوکورتیکوئید مهم در جوندگان است که در پاسخ به استرس ترشح شده و برای عملکرد سیستم ایمنی و حفظ همئوستاز بدن، نقش اساسی را ایفا می‌کند (13). ایجاد هرگونه تغییر غیرطبیعی در میزان سطح کورتیکوسترون پلاسما باعث ایجاد اختلال سیستم اندوکرین بدن می‌شود (14). آزمایش‌های قبلی نشان داده‌اند که القاء استرس باعث افزایش کورتیکوسترون موش‌های باردار و در نتیجه بروز اختلال در رشد و نمو طبیعی دستگاه عصبی جنین این موش‌ها شده است (15). این عقب‌ماندگی رشدی در نواحی مختلف دستگاه عصبی از جمله سیستم لیمبیک (16)، دستگاه حرکتی و قشر مخ (17) گزارش شده است. وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی هم در هیپوتالاموس و هم بر روی کورتکس آدرنال در چندین آزمایش به اثبات رسیده است (18). ولی آزمایش‌ها نشان داده‌اند که جایگاه اصلی فعالیت مورفین بر روی کورتکس آدرنال است که باعث افزایش ترشح کورتیکوسترون از کورتکس آدرنال می‌شود (19). براساس مطالعات قبلی انجام‌شده، هرگونه 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 تأخیر 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 تأخیر افتادن مهاجرت سلول‌ها در طی تکامل جنین می‌شود (20). درحالی‌که در تحقیق ما خونی که از مادران باردار در روز نوزدهم بارداری گرفته شد تغییر معناداری را در غلظت این هورمون‌ها بین گروه شاهد و آزمایش نشان نداد. به‌همین دلیل شاید به‌نظر برسد که مورفین در القاء

www.SID.ir

Archive of SID

ترشح کورتیکوسترون در آزمایش ما ناتوان بوده است. اما 3 دلیل برای توجیه این عدم تفاوت وجود دارد: اول آن‌که مادران باردار در معرض دوز بالای کلروفرم کشته می‌شدند که این افزایش می‌تواند منجر به افزایش کورتیکوسترون در هر دو گروه شده، به نحوی که تأثیر مورفین در القای ترشح کورتیکوسترون پوشیده شده باشد. دلیل دوم آن است که در روزهای پایانی بارداری، ترشح کورتیکوسترون هم توسط مادر و هم توسط جفت و هم توسط قشر غده فوق کلیه افزایش می‌یابد تا تکامل نهایی برخی دستگاه‌های حیاتی بدن مانند ریه‌ها انجام گیرد، به‌همین دلیل ممکن است تأثیر مورفین پوشیده شده باشد. دلیل سوم آن است که ممکن است که در غده فوق کلیه مادر و جنین و یا در جفت، نسبت به اثر مورفین، نوعی تحمل به وجود آمده باشد. به هر حال تحمل به اثرات مختلف مورفین، امری شناخته‌شده است و ممکن است در آزمایش ما این تحمل صورت گرفته باشد. بایستی در نظر داشت که تحریک ترشح کورتیکوسترون توسط مورفین در موش‌های باردار در روزهای 12، 13 و 14 بارداری دیده شده است و ممکن است کاهش این اثرات منطبق با توجیه آخر که همانا القای تحمل به اثرات مورفین است صحیح باشد.

با توجه به مطالب مذکور به‌نظر می‌رسد که مورفین در روزهای آغازین بارداری با ترشح کورتیکوسترون، اثر منفی خود را بر تکامل جنین القا میکند اما به دلیل بروز تحمل یا دلایل دیگر، این امر در روزهای پایانی بارداری فقط در نواحی حساس مانند دستگاه عصبی مرکزی به‌خوبی قابل مشاهده است.

نتیجه‌گیری

تأثیر مورفین بر تکوین دستگاه عصبی، تأثیری همه‌جانبه است. با توجه به تحقیقات قبلی و پژوهش حاضر، خطر مصرف اپیوئیدها به‌خصوص مورفین، هرچند در دوزهای بسیار کم برای مادران باردار و جنین‌های آن‌ها وجود دارد. توجه به این‌که بیشترین داروی مصرفی در کشور ما استامینوفن کدئین است و کدئین در بدن، تبدیل به مورفین شده و اثرات خود را القاء می‌کند این نکته مهم بیشتر برجسته می‌شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام شد.

References

1. Kardong K. Vertebrate comparative anatomy function evolution. Mc Graw Hill 2002; 762.
2. Lundy RFjr, Norgren R. Gustatory. In: Paxinos G. The Rat Nervous System. 1sted. New York: Academic Press 1995; 891-921.
3. Kopcky EA, Simone C, Knie B, Koren G. Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. Life Sci 1999; 65(22): 2359-71.
4. Nasiraei-Moghadam S, Bahadoran H, Saeedabady S, Shams J, Sahraei H. [Oral administration of morphine delay neural plate development of rat embryos (Persian)]. Physiology and Pharmacology 2009; 12(4): 314-19.
5. Nasiraei-Moghadam S, Sahraei H, Bahadoran H, Sadooghi M, Salimi SH, Kaka GR, et al. Effects of maternal oral morphine consumption on neural tube development in Wistar rats. Dev Brain Res 2005; 159(1): 12-7.
6. 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 Res 2008; 1245: 36-40.
7. Iranian Drug Control Headquarter. [The Year Book of Iranian Drug Control Headquarter (Persian)]. 1sted. Tehran: NAJA Publisher 2007; 12-3.
8. Chan K, Lowe J. Techniques in neuropathology: In: Bancroft JD, Gamble M. Theory and practice of histological techniques. 5thed. Sidney: Churchill Livingstone Publishers 2002; 371-414.
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 1995; 144(3): 503-10.

www.SID.ir

Archive of SID

10. Fowden AL, Forhead AG, Coan MP, Burton GJ. The placenta and intrauterine programming. J Neuroendocrinol 2008; 20(4): 439-50.
11. Ahmed MS, Schoof T, Zhou DH, Quarles C. Kappa opioid receptors of human placental villi modulate acetylcholine release. Life sci 1989; 45(25): 2383-93.
12. Soleimani M, Sahraei H, Sadooghi M, Maleki P. [Effects of prenatal morphine exposure on the basal ganglia development in rat embryo (Persian)]. The Scientific Journal of Arak Medical University 2006; 9: 53-61.
13. Derijik RH, de Kloet ER. Corticosteroid receptor polymorphism: determinants of vulnerability and resilience. Eur J Pharmacol 2007; 583(2-3): 303-11.
14. Gutteling BM, Weerth CDE, Buttelaar JK. Prenatal stress and mixed-handedness. Pediatr Res 2007; 62(5): 586-90.
15. Mulder EJH, de Medina RPG, Huizink AC, Van den Bergh BRH, Buitelaar GK. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. Early Hum Dev 2002; 70(1-2): 3-14.
16. Meany MJ, Brake W, Gratton A. Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse. Psychoneuroendocrinology 2002; 27(1-2): 127-38.
17. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. Neurosci Biobehav Rev 2005; 29(2): 237-58.
18. Pascoe John E, Wiliams 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 2008; 33(4): 478-86.
19. 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 2001; 35(4): 187-93.
20. Jenkins SA, Muchow M, Richards MP, Mc Murtry JP, Porter TE. Adminis tration of adrenocorticotropic hormone during chicken embryonic development prematurely induces pituitary growth hormone cells. Endocrinology 2007; 148(8): 3914-21.

www.SID.ir