



Alterations in dopamine related behavior of the offspring of pregnant Wistar rats exposed to noise pollution stress

Tayebbeh Hassanvand¹, Mohammad Balooch¹, Mahnaz Azarnia¹, Homeira Zardooz², Marjan Erfani³, Seyedeh Yasaman Hosseini³, Hedayat Sahraei^{3*}

1. Dept. Biology, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Dept. Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 22 Dec 2011

Accepted: 3 Mar 2012

Abstract

Introduction: Effects of stress on nervous system activity and development are well defined. In the present study, the effects of maternal stress on dopamine-related behavior in the offspring were studied.

Methods: Female pregnant Wistar rats (200 g) were randomly exposed to the noise pollution stress (125 db) for 14 days (5 min/day). The time of exposure was random in order to avoid adaptation. The offspring were nursed by their mothers until the adolescence (200 g-3 months of age). These animals were examined for their seeking behavior including rearing, sniffing and locomotion using open field method. Twenty four hours later, they received subcutaneous administration of the dopamine D₂ receptor antagonist, sulpiride (5 mg/kg) for evaluation of dopamine receptor sensitization.

Results: Our results showed that sniffing was reduced ($P < 0.01$), but both rearing ($P < 0.05$) and locomotion (statically non significant) activity in the F₂ of stress group was increased. Injection of sulpiride reduced animals activity (sniffing, rearing and locomotion) in both groups but the reduction was more pronounced in the stress group ($P < 0.001$).

Conclusion: It could be concluded that dopamine-related behavior differed in the experimental group, which was exposed to stress during intra-uterine life. In addition, the experimental group showed a pronounced response to sulpiride, which may be due to alteration in brain dopamine system activity in these animals.

Key words: Noise Pollution Stress, D₂ Dopamine Receptors, Sniffing, Rearing, Locomotion

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

تغییر در رفتارهای وابسته به دوپامین در فرزندان موشهای ویستار باردار مواجه شده با استرس آلودگی صوتی

طیبه حسوند^۱، محمد بلوچ^۱، مهناز آذرنیا^۱، حمیرا زردوز^۲، مرجان عرفانی^۳، سیده یاسمن حسینی^۳، هدایت صحرایی^{۳*}

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

۳. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران

پذیرش: ۱۵ فروردین ۹۱

دریافت: ۱ دی ۹۰

چکیده

مقدمه: اثرات استرس بر عملکرد و تکوین دستگاه عصبی به خوبی مشخص شده است. در این تحقیق تأثیر استرس آلودگی صوتی در موشهای ماده باردار بر رفتارهای وابسته به دوپامین در فرزندان آنها بررسی شده است.

روش ها: موش های بزرگ آزمایشگاهی ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ گرم پس از بارداری تا روز چهاردهم هر روز به مدت ۵ دقیقه بصورت تصادفی در معرض آلودگی صوتی (شدت ۱۲۵ دسی بل) قرار گرفتند. فرزندان بعد از تولد توسط مادران نگهداری شدند تا به سن بلوغ (۲۰۰ گرم-سه ماهگی) رسیدند. رفتار جستجو در این حیوانات شامل ایستادن، بو کشیدن، و حرکت در مدل میدان باز مورد بررسی قرار گرفت. بیست و چهار ساعت بعد همین حیوانات پس از تزریق زیر جلدی آنتاگونیست گیرنده های D_2 دوپامینی یعنی سولپیراید (۵ mg/kg) به منظور بررسی حساسیت گیرنده های دوپامینی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج ما نشان دادند که رفتار بو کشیدن کاهش ($P < 0.01$) ولی رفتار ایستادن ($P < 0.05$) و حرکت (از نظر آماری بی معنی) در نسل دوم گروه استرس افزایش یافته بود. تمامی رفتارهای وابسته به دوپامین پس از دریافت سولپیراید کاهش چشمگیری را از خود نشان داد اما این کاهش در گروه آزمایش بسیار بیشتر بود ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: از این آزمایشها نتیجه می گیریم که رفتارهای وابسته به دوپامین در گروه آزمایش که در زندگی درون رحمی با استرس مواجه شده بودند به نحو قابل ملاحظه ای نسبت به گروه کنترل تغییر یافته بود. همچنین، گروه آزمایش پاسخ شدیدتری را به سولپیراید از خود نشان داد که این نیز می تواند دلیل دیگری بر تغییر در عملکرد سیستم دوپامینی مغز در این حیوانات باشد.

واژه های کلیدی: استرس آلودگی صوتی، گیرنده های D_2 دوپامینی، بو کشیدن، ایستادن، حرکت

مقدمه

(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal-HPA) می تواند

باعث رهاسازی هورمونهای ضد استرس یعنی کورتیزول در انسان و کورتیکوسترون در جوندگان شده و همچنین با فعال کردن سیستم سمپاتیک باعث افزایش غلظت پلاسمائی هورمون نوراپینفرین گردد. همه این هورمونها باعث افزایش کارائی سیستم زنده در مقابل عامل استرس زا و در نتیجه مهار عواقب استرس می شوند [۶]. آزمایشها نشان داده اند که

مطالعات در مورد اثر استرس نشان داده اند که استرس با تحریک مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه

h.sahraei@bmsu.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

هورمونهای بخش قشری غده فوق کلیوی می‌توانند به راحتی از سد جفتی گذشته و بر فعالیت سلولهای جنین اثر بگذارند. کاهش سرعت مهاجرت سلولهای مغز جنین و نیز افزایش سرعت تکثیر آنها تنها قسمتی از اثرات مخرب کورتونها بر مغز جنین در حال تکوین است [۷]. تحقیقاتی وجود دارند که نشان دهنده کاهش فعالیت و تکوین سیستم دوپامینی دستگاه مزوکورتیکو لیمبیک مغز جنودگان در اثر استرس در دوران بارداری است [۱]. از آنجا که این سیستم نقش مهمی در زندگی دوران بزرگسالی فرد داشته و نقص در عملکرد آن می‌تواند به بروز مشکلات متعدد از جمله تمایل به مصرف داروهای اعتیادآور منجر شود [۸]، در این تحقیق تأثیر استرس آلودگی صوتی (یک استرس روانی) در دوران زندگی درون رحمی را بر عملکرد سیستم دوپامینی پس از بلوغ در موشهای بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دادیم. عملکرد سیستم دوپامینی مزولیمبیک با بررسی رفتارهای وابسته به دوپامین از جمله بو کشیدن، ایستادن و حرکت، هنگامی که حیوان در یک محیط ناآشنا قرار گرفت و نیز اثر آنتاگونیست گیرنده های D_2 دوپامینی در تغییر این رفتارها به عنوان معیاری از فعالیت این سیستم مورد ارزیابی قرار گرفتند [۸].

مواد و روش ها

موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور ایران، در قفسهای ۲ تایی نگهداری شدند. دمای محیط نگهداری (21 ± 3) درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد، سیکل نوری شبانه‌روزی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و غذای حیوانات به صورت قرص‌های خوراکی آماده از شرکت دام و طیور پارس تهیه شده، به همراه آب لوله‌کشی شهری تهران در اختیار حیوانات قرار گرفت. در این تحقیق موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده به ۲ گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. گروه کنترل شامل ۱۰ سر حیوان ماده بود که در ۵ قفس نگهداری می‌شدند. پس از جفت شدن با موشهای نر، و حصول اطمینان از جفت‌گیری (مشاهده تشکیل پلاک واژنی و مشاهده اسپرم در گسترش واژنی) روز صفر بارداری تعیین شد و موش‌های نر از موشهای ماده جدا شدند. این گروه در شرایط

استاندارد آزمایشگاهی و در محیط بی سر و صدا نگهداری شدند و به آن‌ها اجازه داده شد تا مراحل بارداری را طی کرده و پس از دوره ۲۳-۲۱ روزه نوزادان خود را به دنیا آورند. پس از رسیدن نوزادان به وزن ۱۲۰ گرم (۶ هفته‌گی) نوزادان از مادر جدا شده و نوزادان نر و ماده تا رسیدن به وزن ۲۰۰ گرم (سه ماهگی) بصورت جداگانه نگهداری شدند. لازم به توضیح است که به دلیل آنکه نوزادان در زمانهای مختلف به دنیا می‌آمدند، همه نوزادان در یک زمان و با هم به این وزن نرسیدند. در گروه آزمایش (۱۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده) مانند گروه کنترل مراحل جفت‌گیری و شروع بارداری طی شد اما از روز بعد حیوانات به مدت ۱۴ روز و هر روز به مدت ۵ دقیقه تحت استرس آلودگی صوتی با شدت ۱۲۵ دسی‌بل (دستگاه Car Alarm ساخت کره جنوبی) قرار گرفتند. برای جلوگیری از تطابق (سازش) با این نوع استرس، استرس در روزهای مختلف، در ساعات مختلف اعمال شد. برای این منظور، موش‌های صحرایی باردار در فاصله ۱ متری از دستگاه Car Alarm قرار می‌گرفتند (منبع آزاد). به این دلیل که از روز دوازدهم بارداری کورتیکوسترون پلازما در خون موشهای باردار شروع به افزایش می‌کند و این ممکن بود در کار ما تداخل ایجاد کند [۱۰]، در روز دوازدهم از گوشه چشم موشها خونگیری شد (۰/۵ میلی‌لیتر) و به منظور تعیین کورتیکوسترون پلازما به روش الایزا (کیت کورتیکوسترون موش بزرگ آزمایشگاهی ساخت DRG-آلمان) مورد استفاده قرار گرفت. از روز چهاردهم بارداری القاء استرس متوقف شده و با این گروه نیز مانند گروه کنترل رفتار شد. پس از رسیدن موش‌های نوزاد به وزن ۲۰۰ گرم، مطالعات رفتاری شروع شد. به این صورت که هر حیوان جداگانه در جعبه پلکسی گلاس به ابعاد ۵۰×۵۰×۵۰ cm (طول، عرض، ارتفاع) که کف آن با رسم خطوط عرضی به هشت قسمت مساوی تقسیم شده بود قرار داده شد و رفتار آن به مدت ۲۰ دقیقه فیلمبرداری شد. ده دقیقه اول به عنوان زمان تطابق با محیط در نظر گرفته شد و تغییرات رفتاری در ده دقیقه دوم ثبت شد. این فیلم‌ها سپس توسط فردی که به حیوان نا آشنا بود مورد بازبینی قرار گرفته و رفتارهای هر حیوان شمارش شد. داروی سولپیراید (۵ mg/kg) به عنوان آنتاگونیست گیرنده های D_2 دوپامینی در یک قطره کوچک اسیداستیک گلاسیال حل شده و پس از به حجم

از نرم افزار SPSS ویرایش ۹/۰۱ استفاده شد.

یافته ها

نتایج حاصل از استرس آلودگی صوتی بر کورتیکوسترون پلازما در شکل ۱ آمده است. همچنان که در این شکل

رسیدن بصورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از قرار گرفتن حیوانات در محیط نا آشنا به آنها تزریق شد.

همه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد ارائه شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون t-test غیر مزدوج استفاده شد. در تم امی موارد $p < 0.05$ به عنوان مرز معنی دار بودن تفاوت ها در نظر گرفته شد. در محاسبات آماری

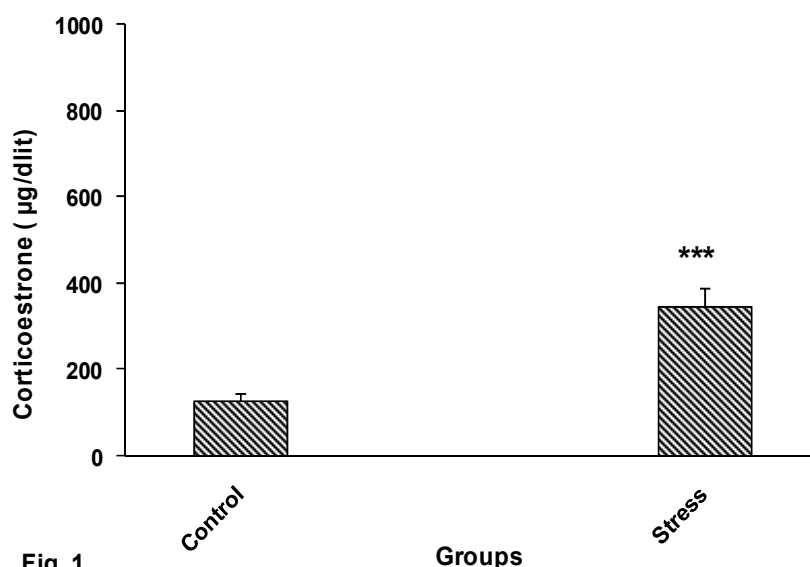


Fig. 1

شکل ۱- تاثیر استرس آلودگی صوتی بر ترشح کورتیکوسترون در موشهای ماده باردار در روز چهاردهم بارداری. همانطور که در نمودار پیداست، میزان ترشح این هورمون در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. هر نقطه بیانگر میانگین \pm انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر موش است. $***P < 0.001$

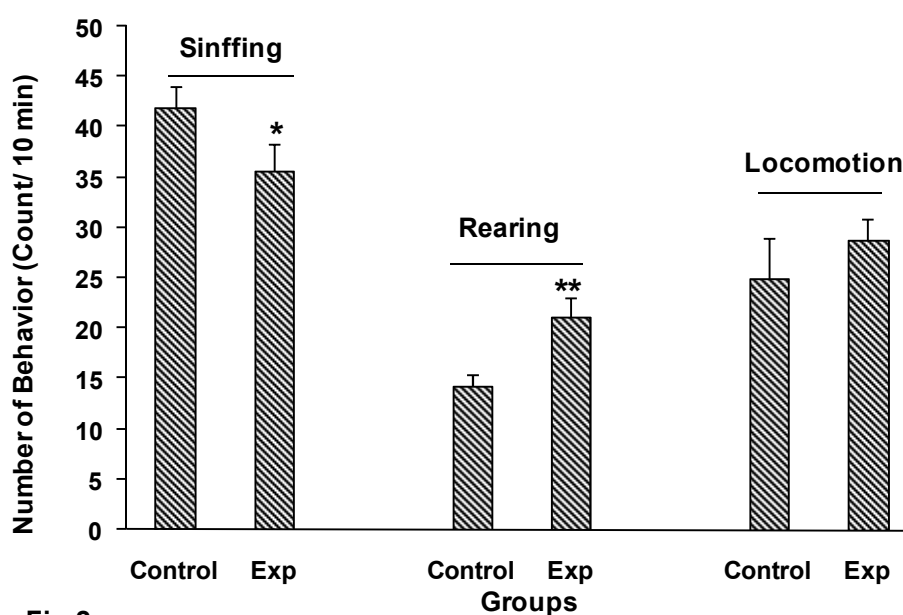


Fig.2

شکل ۲- میزان بروز رفتارهای جستجوگرانه (بو کشیدن، ایستادن، و حرکت) در حیوانات نسل دوم گروه آزمایش و گروه کنترل پس از مواجهه با یک محیط بیگانه. در گروه آزمایشی رفتار بو کشیدن کاهش، ولی رفتارهای ایستادن و حرکت افزایش یافت. هر نقطه بیانگر میانگین \pm انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر موش است. $*P < 0.05$ و $**P < 0.01$

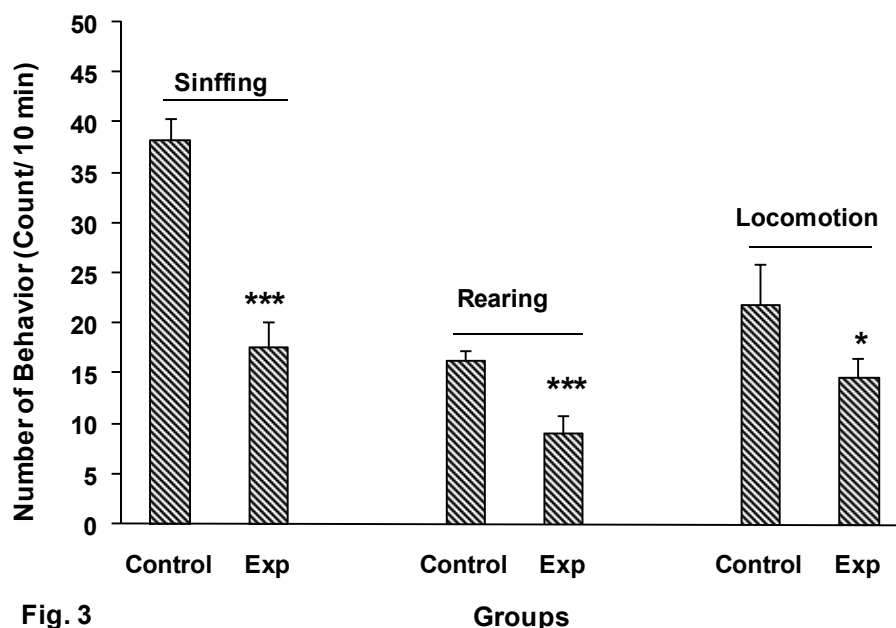


Fig. 3

Groups

شکل ۳- میزان بروز رفتارهای جستجوگرانه (بو کشیدن، ایستادن، و حرکت) در حیوانات نسل دوم گروه آزمایش و گروه کنترل پس از دریافت آنتاگونیست گیرنده های D_2 دوپامینی یعنی سولپیراید (۵ mg/kg). در گروه آزمایشی پس از دریافت سولپیراید همه رفتارها (بو کشیدن، ایستادن و حرکت) کاهش یافت. هر نقطه بیانگر میانگین \pm انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر موش است. $P < 0.05$ و $***P < 0.001$.

(بو کشیدن، ایستادن و حرکت) در هر دو گروه کنترل و آزمایش شد (شکل ۳). این کاهش در مورد گروه آزمایش بسیار شدیدتر بود (شکل ۳ و $P < 0.001$).

بحث

تحقیق حاضر نشان دهنده اثر استرس آلودگی صوتی در دوران بارداری بر عملکرد یکی از مهمترین بخشهای دستگاه عصبی یعنی دستگاه دوپامینی مغز می باشد. این اطلاعات نشان می دهند که اولاً استرس آلودگی صوتی باعث افزایش غلظت کورتیکوسترون پلازما در حیوانات گروه آزمایش می شود. ثانیاً، فرزندی که از این مادران به دنیا آمده اند فعالیت غیرطبیعی محیط نا آشنا دارند که ممکن است به دلیل فعالیت غیرطبیعی سیستم دوپامینی مغز باشد چرا که با تجویز سولپیراید این اثرات از بین رفتند. امروزه آلودگی صوتی به عنوان یکی از انواع مهم استرس روانی شناخته شده است که می تواند باعث بروز خسارات جبران ناپذیری بر سیستم عصبی افرادی که در معرض این آلودگی قرار دارند، شود [۱۰]. از مهم ترین این تأثیرات می توان به تخریب قسمتهای مختلف سیستم شنوایی و نیز سیستم تعادل اشاره کرد [۳]. مشاهدات نشان داده اند که

پیداست، القاء استرس صوتی باعث افزایش شدید و از نظر آماری معنی دار غلظت پلاسمائی کورتیکوسترون در موشهای باردار شده است ($P < 0.001$). از آنجا که افزایش غلظت پلاسمائی کورتیکوسترون به عنوان معیار مهمی در القاء استرس می باشد، می توان گفت که روش استفاده شده در این تحقیق برای القاء استرس کارائی خوبی را از خود نشان داده است. هنگامی که موشها در محیط جدید و ناشناخته ای قرار می گیرند، رفتارهای وابسته به دوپامین در آنها افزایش می یابد. از مهم ترین این رفتارها می توان به بو کشیدن، ایستادن و حرکت اشاره کرد. آزمایش ما نشان داد که موشهایی که در زندگی درون رحمی در معرض غلظت بالای هورمون کورتیکوسترون قرار گرفته اند، تغییرات عمده ای در این رفتارها را از خود نشان می دهند. به این معنی که رفتار بو کشیدن کاهش و در عوض رفتارهای ایستادن و حرکت، افزایش داشته اند (شکل ۲) و $P < 0.01$. این تغییرات می تواند به معنای تغییر در عملکرد سیستم دوپامینی مزولیمبیک که محل اصلی برای ساماندهی آنها محسوب می شوند، باشد. تجویز داروی سولپیراید (۵ mg/kg) به عنوان مهارگر گیرنده های D_2 دوپامینی ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایشها به حیوانات گروه کنترل و آزمایش، باعث کاهش همه رفتارهای اندازه گیری شده در این آزمایش

قرار گرفتن در معرض آلودگی صوتی می‌تواند به کاهش توانایی‌های شناختی (حافظه)، تغییر در نوروترانسمیترهای هیپوکمپ (استیل کولین) و کاهش فسفوریلاسیون پروتئین تائو (Tau) در هیپوکمپ منجر می‌شود [۳]. تغییرات شدید فیزیولوژیک هم مانند افزایش فشار خون و ضربان قلب و نیز تغییر فعالیت شناختی در میمونهای ماکاکی که در معرض آلودگی صوتی قرار داشته‌اند دیده شده است [۱۲]. نظیر این تغییرات در انسانهای ساکن در مسیرهای راه آهن و یا اتوبانها نیز گزارش شده است [۱۱]. نکته مهم آن است که تأثیر این نوع آلودگی بر عملکرد مغز نوزادان کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. تحقیق ما نشان داد که القاء استرس صوتی توانست باعث افزایش غلظت پلاسمائی هورمون کورتیکوسترون در موشهای باردار شود. لازم به توضیح است که تحقیقات قبلی بیان می‌کنند که استرس صوتی می‌تواند باعث افزایش کورتیکوسترون پلاسما به عنوان اولین و مهمترین سد هورمونی دفاع در مقابل استرس در موشهای نر شود [۳]. با این حال گزارشهایی نیز وجود دارند که از عدم تغییر غلظت کورتیکوسترون پلاسما پس از مواجهه با استرس صوتی حکایت دارند [برای مرور رجوع شود به: ۱۰]. یافته ما نشان می‌دهد که استرس القاء شده به اندازه کافی قوی بوده است که فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) را فعال کرده و در ضمن برخلاف روشهای معمول القاء استرس که نوعی تطابق پس از چند بار مواجهه در حیوانات دیده می‌شود [برای مرور مراجعه شود به: ۲]، پس از ۱۴ روز استرس هنوز تطابق با استرس دیده نمی‌شود. از سوی دیگر، تحقیقات در مورد تطابق با استرس در موشهای نر انجام شده است و حال آنکه در تحقیق ما موشهای باردار ماده در معرض استرس قرار گرفتند و تفاوت جنسی نیز ممکن است در بروز پاسخ متفاوت در تحقیق ما با سایر تحقیقات نیز موثر باشد.

در قسمت دوم تحقیق، حیواناتی که در زندگی درون رحمی استرس دیده بودند، پاسخ متفاوتی نسبت به قرار گرفتن در محیط تازه را از خود نشان دادند. از همه مهمتر اینکه میزان بو کشیدن هدفمند در این حیوانات کاهش یافت و این نشان دهنده تأثیر غیر مستقیم استرس دوران جنینی در این حیوانات است. باید دانست که بو کشیدن هدفمند یکی از عملکردهای مهم مجموعه آمیگدال می‌باشد که نشان دهنده رفتار

جستجوگرانه حیوانات در محیط تازه است [۱۳]. اگر این رفتار افزایش یابد نشان دهنده افزایش جستجوی حیوان و یا به عبارت بهتر افزایش فعالیت سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک است که به آمیگدال ختم می‌شود. کاهش میزان این رفتار پس از تجویز آنتاگونیست گیرنده های D_2 دوپامینی نیز موید همین نکته است. در تحقیقات قبلی نیز نشان داده شده بود که تکامل سیستم دوپامینی مزولیمبیک در اثر استرس دوران نوزادی کاهش می‌یابد [۱]. این امر در تحقیق حاضر نیز به وقوع پیوسته است و حیوانات گروه آزمایش رفتار بوکشیدن کمتری را از خود نشان دادند که با مهار گیرنده های D_2 دوپامینی از بین رفت. جالب آنکه مهار این گیرنده‌ها باعث کاهش بیشتری در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل شد. از سوی دیگر، رفتار ایستادن نیز که از مهمترین رفتارهای دوپامینی می‌باشد، در حیوانات گروه استرس پس از مواجهه با محیط تازه افزایش یافت. تا کنون این دو رفتار با هم مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند ولی در تحقیق جدیدی ما نشان داده‌ایم که تغییرات این دو رفتار (بو کشیدن هدفمند و ایستادن) در جهت مخالف هم می‌باشد. یعنی اگر یکی از این دو نوع رفتار افزایش یابد، رفتار دیگر کاهش می‌یابد [۱۳]. افزایش این رفتار که محل جمع بندی آن در استریاتوم پشتی می‌باشد، نشان دهنده افزایش فعالیت این بخش از سیستم مزولیمبیک بوده و ممکن است موید این نکته باشد که بخشهای مختلف سیستم دوپامینی مغز که حتی خارج از سیستم استرسی و پاداش هستند نیز در اثر استرس درون رحمی بطور متفاوتی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. همچنین، در تحقیق ما میزان حرکت حیوانات در گروه آزمایش افزایش یافت که این نیز از نشانه های تغییر عملکرد دوپامینی مغز است و با توجه به جمع بندی این رفتار در استریاتوم شکمی [۴]، به نظر می‌رسد که سیستم دوپامینی مغز به نحوی تحت تأثیر استرس درون رحمی قرار می‌گیرد که عملکرد آن افزایش می‌یابد و با توجه به مهار این رفتار توسط سولپیراید، به نظر می‌رسد که گیرنده های دوپامینی D_2 نقش مهمی در این رابطه بازی می‌کنند.

تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که بین استرس و تمایل به مصرف داروهای اعتیادآور رابطه تنگاتنگی وجود دارد و در این میان، رابطه نزدیکی بین استرس درون رحمی و مصرف داروهای اعتیادآور از جمله هروئین و الکل دیده می‌شود [۹].

نگرفته است، اما شاید بتوان نتایج مشابه را برای آن متصور شد. با این حال، می‌توان گفت که تغییر عملکرد سیستم دوپامینی مغز در نتیجه استرس درون رحمی و نقشی که این سیستم در بروز و تداوم وابستگی دارویی ایفا می‌کند، خطرات ناشی از یک استرس مهم محیطی یعنی آلودگی صوتی را در بروز رفتارهای ناهنجار مشخص می‌سازد که بایستی در تحقیقات مختلف مربوط به پیشگیری از اعتیاد مد نظر قرار گیرد.

سپاسگزاری

این کار با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام گرفت.

References

- [1] Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A, Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neurosci* 19 (2004) 1863–74.
- [2] Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress, *Eur J Pharmacol* 463 (2003) 235–72.
- [3] Cui B, Wu M, She X, Liu H, Impulse noise exposure in rats causes cognitive deficits and changes in hippocampal neurotransmitter signaling and tau phosphorylation. *Brain Res* 1427 (2011) 35–43.
- [4] Del Rosario CN, Pacchioni AM, Cancela LM, Influence of acute or repeated restraint stress on morphine-induced locomotion: involvement of dopamine, opioid and glutamate receptors. *Bahv Brain Res* 21 (2002) 229–38.
- [5] Ghoshooni H, Payandeh Mehr P, Salimi SH, Golmanesh L, Dehpour AR, Sahraei H, Milled stress reduces morphine-induced locomotion in F₂ NMRI mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 10 (2011) 347–354.
- [6] Habib KE, Gold PW, Chrousos GP, Neuroendocrinology of stress. *Endocrin Metab Clin North AM* 30 (2001) 695–728.

تحقیق ما نیز نشان داد که رفتارهای وابسته به دوپامین در حیواناتی که استرس درون رحمی آلودگی صوتی را داشته‌اند، تغییر می‌کند. تحقیقات قبیل ما نشان داده‌اند که استرس بی حرکتی در دوران زندگی درون رحمی می‌تواند به افزایش پاسخ حیوان به مورفین منجر شود [۵].

باید اشاره شود که سولپیراید یک آنتاگونیست گیرنده های D₂ دوپامینی است. اما با توجه به اینکه دوز مورد استفاده بسیار کمتر از دوز مورد استفاده برای مهار کامل گیرنده های D₂ دوپامینی طبیعی است (به عمد از این دوز استفاده شده است تا حساسیت گیرنده‌ها مشخص شود)، فلذا در گروه کنترل تغییر در رفتارهای وابسته به دوپامین دیده نمی‌شود.

در یک جمع بندی، هرچند در این تحقیق تغییر فعالیت سیستم اویپوئیدی و نیز گیرنده های آن مورد بررسی قرار

- [7] Kato H, Nakamura S, The effects of prenatal stress the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience* 92 (1999) 1079–88.
- [8] Kreek MJ. Opioids, dopamine, stress, and the addictions. *Dialogues Clin Neurosci* 9 (2007) 363–78.
- [9] Mandal, M.K.; Bhushan, B.; Kumar, A.; Gupta, R, Side-bias in alcohol and heroin addicts. *Alcohol and Alcoholism* 35 (2000) 381–383.
- [10] Seidman MD, Standing RT, Noise and quality of life. *Int J Environ Res Public Health* 7 (2010) 3730–8.
- [11] Sørensen M, Hvidberg M, Hoffmann B, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Lillelund KG, Jakobsen J, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Exposure to road traffic and railway noise and associations with blood pressure and self-reported hypertension: a cohort study. *Environ Health* 28 (2011) 10–92.
- [12] Westlund K, Fernström AL, Wergård EM, Fredlund H, Hau J, Spångberg M, Physiological and behavioral stress responses in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) to noise associated with construction work. *Lab Anim* 46 (2011) 51–8.
- [13] Yanga J, Lia W, Liub X, Lia Z, Lib H, Yang G, Xua J, Lia J, Enriched environment treatment counteracts enhanced addictive and depressive-like behavior induced by prenatal chronic stress. *Brain Res* 1125 (2006) 132–7.