جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

بررسی اثر مهاری نیکوتین بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش سوری

هدایت صحرائی[1]*، اعظم غلامی[2]، حسن قشونی[3]، علی حائری روحانی[4]، حمیرا زردوز[5]

۱- استادیار گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۲- استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران
۳- مربی گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)
۴- استاد گروه زیست شناسی، دانشکده علوم دانشگاه تهران
۵- دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

هدف: در مطالعه حاضر، تأثیر نیکوتین بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش سوری بررسی شد.

مواد و روشها: در این مطالعه از موشهای سوری نر در محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد و ترجیح مکان شرطی شده به روش Carr در موشها القاء شد.

نتایج: نتایج نشان می‌دهد که تجویز زیر جلدی مورفین با دوز ۵mg/kg سبب القاء ترجیح مکان شرطی شده معناداری در حیوانات می‌شود. تزریق داخل صفاقی (۰/۰۰۲۵mg/kg، ۰/۰۰۵ و ۰/۰۱) یا داخل بطن مغزی (۰/۰۳ng/mice ، ۰/۱ و ۰/۳) نیکوتین به طور معناداری بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را کاهش داد. این در حالی بود که نیکوتین به تنهایی در هیچ یک از دوزهای مورد اشاره در بالا دارای آثار سرخوشی آور یا تنفرزا نبود. چنین به نظر می‌رسد که پیش درمانی داخل بطن مغزی با هگزامتونیوم (آنتاگونیست محیطی گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین) (۰/۰۳µg/mice و ۰/۱ دو دقیقه قبل از تجویز نیکوتین) اما نه تجویز محیطی آن (۱mg/kg، ۵ و ۱۰ سی دقیقه قبل از تجویز نیکوتین) سبب کاهش اثر مهاری نیکوتین بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین می‌شود. این نتایج با تجویز داخل صفاقی و داخل بطن مغزی آتروپین (آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین) به دست نیامد. داروهای آنتاگونیست به تنهایی اثر سرخوشی‌آور یا تنفری نداشتند و همچنین بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین بی تأثیر بودند.

بحث و نتیجه‌گیری: در جمع‌بندی به نظر می‌رسد که مکانیسم (یا مکانیسمهای؟) مرکزی گیرنده‌های نیکوتینی ممکن است در بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین نقش داشته باشند.

کلید واژگان: مورفین، نیکوتین ،ترجیح مکان شرطی شده، موش سوری، آتروپین، هگزامتونیوم

---

*نشانی مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، گروه فیزیولوژی بیوفیزیک، صندوق پستی: ١٩٣٩٥-٦٥٥٨

جهت تهیه فایلWORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

۱- مقدمه

نیکوتین مهمترین جزء فعال فارماکولوژیک ترکیبات تنباکو است [۱]. این ماده اثرات فارماکولوژیک متعددی را در دستگاه عصبی بر جای می‌گذارد. بسیاری از این اثرات احتمالاً به توانایی نیکوتین در القاء رها شدن نوروترانسمیترهای مختلف برمی‌گردد [۳،۲]. پس از تزریق نیکوتین، انواع اوپیوییدهای آندوژن مانند انکفالینها نیز در مغز رها می‌شوند که نشانه تداخل نیکوتین با اوپیوییدها در دستگاه عصبی مرکزی است [٤-٦]. در سطح سلولی نیکوتین سبب افزایش بیان ژن اوپیوییدها در هسته‌های مختلف مغزی و سلولهای کرومافین فوق کلیوی [٤، ٦] می‌شود. ممکن است به این دلیل باشد که نیکوتین تداخل عمل زیادی را با اوپیوییدها از خود نشان می‌دهد. برای مثال تجویز نیکوتین می‌تواند سندروم قطع مصرف دارو را در موشهای وابسته به مورفین کاهش دهد [۷، ۸]. همچنین نیکوتین با فعال ساختن گیرنده های نیکوتینی و اوپیوییدی سبب القاء بی‌دردی در موش می‌شود [۸]. بعلاوه، مورفین می‌تواند عوارض سندروم قطع مصرف دارو را در موشهای وابسته به نیکوتین مهار کند [۸]. مطالعات نشان داده‌اند که تجویز داخل نخاعی نیکوتین سبب تقویت بی‌دردی ناشی از تجویز مورفین و بتا- اندروفین در موش می‌گردد [۱۰،۹]. وجود این تداخل وسیع بین نیکوتین و مورفین امکان وجود تداخل نیکوتین در خواص سرخوشی آور مورفین را تقویت می‌کند. با توجه به اینکه نیکوتین [۱۲،۱۱] و مورفین [۱٤،۱۳] هر دو توانایی القاء خود- تجویزی و ترجیح مکان شرطی شده را در موشهای بزرگ آزمایشگاهی و موشهای سوری دارند و این خاصیت به توانایی این داروها در القاء وابستگی روانی به علت تحریک رها شدن دوپامین در دستگاه مزولیمبیک می‌باشد [۱۵، ۱٦]، این فرضیه منطقی به نظر می‌رسد. بنابراین با توجه به این مطالب، در این تحقیق آثار تجویز محیطی و مرکزی نیکوتین بر بیان مکان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش سوری نر بررسی شد.

۲- مواد و روشها

۲-۱- حیوانات

موشهای سوری نر نژاد سوئیس- ویستر با وزن ۲۰-۲۵gr در این آزمایشها مورد استفاده قرار گرفت (۱۰ سر در هر آزمایش). شرایط نگهداری موشها به صورت سیکل شبانه روزی طبیعی بود و غذا و آب کافی به جز در هنگام انجام آزمایش در دسترس حیوانات قرار داشت. در هر قفس ٥ سر موش نگهداری می شد و دمای محیط C° ۲۱-۲۵ بود.

۲-۲ داروهای مورد استفاده

از مورفین سولفات (تماد- ایران)، نیکوتین هیدروژن تارتارات، هگزامتونیوم هیدروکلراید و اتروپین سولفات (از شرکت سیگما- امریکا) در این تحقیق استفاده شد. داروها در نرمال سالین یا مایع مغزی- نخاعی مصنوعی حل می‌شدند و به صورت داخل صفاقی، زیر جلدی یا داخل بطن مغزی به حیوانات تزریق می‌شدند. حجم نهایی داروها ۱۰ml بود که به صورت ۰/۱ml /۱۰gr (داخل صفاقی یا زیر جلدی) یا ۱µl/mice (تزریق داخل بطن مغزی) به حیوانات تزریق می‌شد. محلول نیکوتین در سالین تهیه می‌شد و PH آن با استفاده از اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال به ۷/۲ می‌رسید.

۲-۳- جراحی

حیوانات به وسیله تزریق داخل صفاقی محلول پنتوباربیتال سدیم (٦۰mg/kg) بیهوش شدند. به کمک دستگاه استریوتاکسی یک عدد کانول راهنما (سر سوزن شماره ۲۱) به طول ۲/٥mm به صورت یک طرفه در داخل جمجمه آنها قرار گرفت و به وسیله دو عدد پیچ و آکریل دندانپزشکی در جای خود محکم شد. مشخصات محل کارگزاری کانول A=۰/۹ mm از برگما، L=۱/۲ mm از خط وسط و V=۲/۲ mm از سطح جمجمه بود [۱۷]. تزریق به وسیله یک سرنگ هامیلتون ٥µl که با یک رابط پلی اتیلنی به یک سرسوزن شماره ۲۷ وصل بود انجام شد. طول سرسوزن طوری انتخاب شده بود که ۰/٥mm از سر کانول راهنما بیرون بزند. پس

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

از جراحی به حیوانات ۵ روز برای بهبود فرصت داده شد و سپس آزمایشها شروع شد. تزریق به صورت دستی و با سرعت ۰/۲μl/min انجام شد و پس از انجام تزریق، کانول به مدت سه دقیقه اضافی در محل باقی ماند و پس از آن با سرعت mm/min ۰/۲ از سر حیوان خارج شد.

۲-٤- روش کار

به منظور ایجاد ترجیح مکان شرطی شده در موشها از دستگاهی استفاده شد که دارای دو قسمت است که یک قسمت کاملاً به رنگ سفید و قسمت دیگر کاملاً به رنگ سیاه رنگ آمیزی شده و دارای ابعاد ٤٥×۳۰×۳۰cm است که با دیواره ای از هم جدا شده‌اند. این دو قسمت به وسیله یک راهرو کناری قرمز رنگ به ابعاد ۱۸×۳۰×۳۰cm به هم مرتبط می‌شوند. بین این دو راهرو و دو قسمت دیگر یک دریچه کشویی قرار دارد که ارتباط آنها را فراهم می‌کند [۱۸]. آزمایشهای اولیه نشان داد که در این دستگاه حیوانات تمایلی برای سپری کردن زمان زیادی در یکی از دو قسمت را ندارند، لذا آزمایشها به روش Un Biased انجام شد. هر دوره آزمایش ٦ روز به طول انجامید. ابتدا حیوانات به دو گروه پنج تایی تقسیم شده و به نام گروههای سفید و سیاه نامیده شدند. روز اول آزمایش به عنوان روز آشنایی بود که در این روز درب کشویی برداشته شد و ارتباط دو قسمت دستگاه از طریق راهرو کناری برقرار شد؛ به هر حیوان اجازه داده شد که به مدت ۱۰ دقیقه، در محوطه دستگاه آزادانه گردش کند تا با محیط آشنا شود. روزهای دوم تا پنجم روزهای یادگیری بودند. در این چهار روز درب کشویی بسته شد و هر قسمت دستگاه از قسمت دیگر مجزا شد. در روزهای ۲ و ٤ حیوانات دارو دریافت کردند و در یکی از قسمتهای سفید یا سیاه (بسته به گروهی که در آن قرار داشتند) به مدت ۳۰ دقیقه قرار گرفتند. در روزهای ۳ و ۵ حیوانات حلال دارو دریافت کردند و در قسمت مخالف طرفی که دارو گرفته بودند قرار گرفتند. در روز ششم که روز آزمایش بود، درب کشویی برداشته شد و ارتباط دو قسمت برقرار شد؛ هر حیوان اجازه داشت که به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه حرکت کند. مدت زمانی که حیوان در یکی از دو بخش سفید یا سیاه صرف کرد ثبت شد و مدت زمان صرف شده در بخشی از دستگاه که حیوان سالین دریافت کرده بود از مدت زمان صرف شده در بخشی از دستگاه که مورفین دریافت کرده بود کم شد. عدد به دست آمده (نمره شرطی شدن[1]) [۱۹]، به عنوان نمادی از ترجیح مکان شرطی شده (CPP) در نظر گرفته شد.

۲-۵- گروه بندی دارویی

به منظور بررسی اثر نیکوتین بر پایداری (بیان) ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین، این دارو در روز تست به حیواناتی که در روزهای آموزش مورفین دریافت کرده بودند، تزریق شد. برای بررسی اثر آنتاگونیستها بر کار نیکوتین، این داروها در روز تست، ۱۰ (برای آتروپین) یا ۳۰ (برای هگزامتونیوم) دقیقه قبل از تزریق نیکوتین به صورت داخل صفاقی و ۲ دقیقه قبل از تجویز نیکوتین به صورت داخل بطن مغزی به حیوانات تزریق شد.

۲-٦- تجزیه و تحلیل آماری

نمره شرطی شدن به عنوان معیاری از ترجیح یا تنفر مکان در نظر گرفته شد و نتایج به صورت Mean±SEM برای ۱۰ سر حیوان بیان شد. برای تعیین اختلاف گروههای مختلف با گروه شاهد از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. بین گروههایی که اختلاف معناداری وجود داشت، از آزمون توکی برای بررسی اختلاف استفاده شد. در تمام حالات اختلاف $p<۰/۰۵$ معنادار تلقی شد.

۳- نتایج

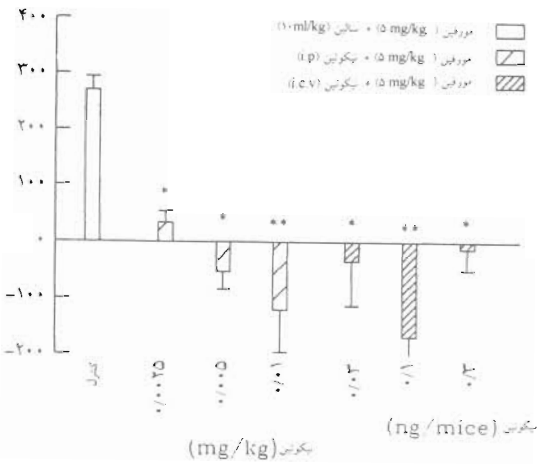
تجویز زیر جلدی سولفات مورفین (۵mg/kg) به موشها سبب افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت مورفین نسبت به مکان دریافت سالین گردید که این به معنای القاء ترجیح مکان شرطی شده است (۳۱۱±٤۰ ثانیه). در حالی که تجویز زیر جلدی سالین به

---

[1] Conditioning Score

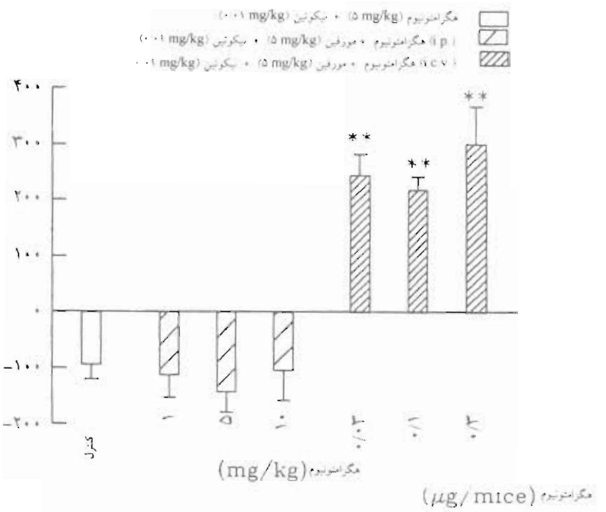
عنوان شاهد به گروه دیگری از موشها در هر دو قسمت قفس، هیچگونه ترجیح یا تنفر مکانی را نسبت به این مکانها القاء نکرد (۳٤±۱۰ ثانیه) [$t^{۷}=۷/۸۲$، $P<۰/۰۰۰۱$].

وقتی که در روز هشتم آزمایش (روز تست) نیکوتین داخل صفاقی (۰/۰۰۲۵mg/kg ، ۰/۰۰۵ و ۰/۰۱) یا داخل بطن مغزی (۰/۰۳ng/mice، ۰/۱ و ۰/۳) ۲ دقیقه قبل از شروع تست به حیواناتی که در روزهای آموزش مورفین سولفات با دوز ۵mg/kg دریافت کرده بودند، تزریق شد، کاهش معناداری در ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین مشاهده شد [p<۰/۰۰۰۱ ، F(۳۵،٤)=۱۲] و [p< ۰/۰۰۰۱ ، ۱۲=(٤;۳۵) F] (شکل ۱).



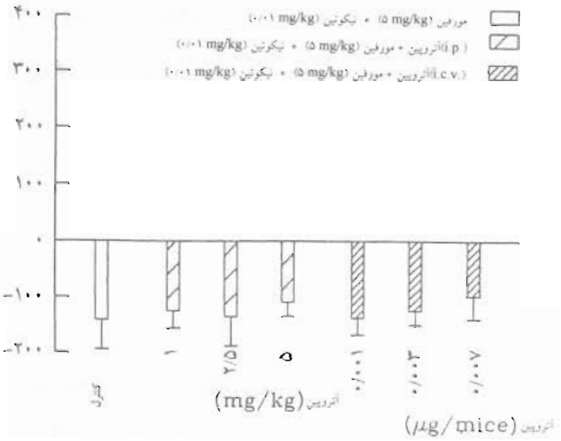
شکل ۱ اثر دوزهای متفاوت نیکوتین بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین. حیوانات دوزهای مختلفی از نیکوتین را (۰/۰۰۲۵mg/kg، ۰/۰۰۵ و ۰/۰۱، داخل صفاقی) ۲ دقیقه قبل از شروع آزمون در روز هشتم آزمایش و یا (۰/۰۳ng/mice، ۰/۱ و ۰/۳، داخل بطن مغزی) ۲ دقیقه قبل از شروع آزمون در روز هشتم آزمایش دریافت کرده‌اند. هر نقطه بیانگر Mean±SEM برای ۱۰ سر موش می‌باشد. $P< ۰/۰۵$ * و $P<۰/۰۱$** اختلاف از گروه کنترل است.

تجویز داخل صفاقی (۰/۰۰۲۵mg/kg و ۰/۰۰۵ و ۰/۰۱) یا داخل بطن مغزی (۰/۰۳ng/mice و ۰/۱ و ۰/۳) نیکوتین به تنهایی توانایی القاء ترجیح یا تنفر مکانی شرطی شده‌ای را در مقایسه با گروه شاهد که سالین دریافت کرده بودند نداشت. در حالی که تجویز داخل بطن مغزی هگزامتونیوم (آنتاگونیست محیطی گیرنده های نیکوتینی استیل کولین) در دوزهای ۰/۰۳μg/mice، ۰/۱ و ۰/۳، در روز تست و ۲ دقیقه قبل از تجویز نیکوتین کاهش معناداری را بر کار نیکوتین از خود نشان داد [$P< ۰/۰۵$ ، ۳/۲۳ =(۳،۲۸) F]. تزریق داخل صفاقی این دارو در دوزهای ۱mg/kg، ۵ و ۱۰، ۳۰ دقیقه قبل از تجویز نیکوتین در روز تست بر مهار ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین به وسیله نیکوتین اثری نداشت [$P< ۰/۰۵$ ، ۱/۰۲ =(۳،۲۸) F] (شکل ۲). تجویز هگزامتونیوم به تنهایی هیچگونه اثر ترجیحی یا تنفری از خود بروز نداد.



شکل۲ تأثیر آنتاگونیست گیرنده های نیکوتینی استیل کولین (هگزامتونیوم) بر اثر مهاری نیکوتین بر بیان CPP ناشی از مورفین. حیوانات دوزهای مختلف هگزامتونیوم (۱mg/kg، ۵ و ۱۰) سی دقیقه قبل از نیکوتین یا (۰/۰۳μg/mice ، ۰/۱ و ۰/۳) را ۲ دقیقه قبل از تجویز نیکوتین دریافت کرده‌اند. هر نقطه بیانگر Mean±SEM برای ۱۰ سر موش می‌باشد. $P< ۰/۰۰۵$ * و $P<۰/۰۰۱$** اختلاف از گروه کنترل است.

در آزمایش بعدی، تجویز آتروپین (آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین) نه به صورت مرکزی (۰/۰۰۱µg/mice، ۰/۰۰۳ و ۰/۰۰۷) و نه بصورت داخل صفاقی (۱mg/kg، ۲/۵ و ۵) ۱۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین، بر مهار ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین به وسیله نیکوتین اثر معناداری نداشت [P< ۰/۰۵ ، F(۲۸،۳) =۰/۹۸] (تزریق داخل بطن مغزی) و [P<۰/۰۵، F(۲۸،۳) =۰/۵٦] (برای تزریق داخل صفاقی) (شکل ۳). این در حالی بود که تجویز آتروپین به تنهایی نیز در القاء ترجیح یا تنفر مکانی از خود اثر معناداری نشان نداد.



شکل ۳ تأثیر آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی استیل کولین (آتروپین) بر اثر مهاری نیکوتین بر بیان CPP ناشی از مورفین. حیوانات دوزهای مختلف آتروپین (۱mg/kg، ۲/۵ و ۵) را ۱۰ دقیقه قبل از نیکوتین یا (۰/۰۰۱µg/mice، ۰/۰۰۳ و ۰/۰۰۷) را ۲ دقیقه قبل از تجویز نیکوتین دریافت کرده‌اند. هر نقطه بیانگر Mean±SEM برای ۱۰ سر موش می‌باشد.

٤- بحث

مطالعه حاضر نشان داد که حیوانات برای محیطی که با تجویز مورفین جفت شده بود ترجیح زیادی از خود نشان می‌دهند. این مطالعه با تحقیقات قبلی در این زمینه همخوانی دارد [۱۹،۱۳] و بیان می‌کند که اثرات پاداشی آگونیستهای گیرنده های اوپیوییدی می‌توانند محرکهای غیر شرطی محیطی را که با تجویز آنها همراه شده‌اند به محرکهای شرطی تبدیل کنند [۱۹،۱۳]. بعلاوه، نتایج این تحقیق نشان داد که هم تزریق داخل صفاقی و هم تزریق داخل بطن مغزی نیکوتین در روز آزمون به حیواناتی که در روزهای آموزش با مورفین شرطی شده‌اند، سبب کاهش ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در این حیوانات می‌شود. این یافته بدان معناست که نیکوتین قادر به کاهش بیان ترجیح مکان شرطی شده القاء شده توسط مورفین است، بنابراین ممکن است که مکانیسم وابسته به گیرنده‌های نیکوتینی در این کار نیکوتین دخالت داشته باشد. تداخل بین نیکوتین و دستگاه اوپیوییدی در رابطه با تحریک رها شدن اوپیوییدهای درون زاد مانند انکفالینها و اندروفینها [۳-٦] به وسیله نیکوتین دیده شده است. این نتایج فرضیه‌ای را تقویت می‌کند که مطابق آن نیکوتین ممکن است رها شدن اوپیوییدهای درونزاد را تحریک کرده و از این طریق باعث فعالیت بیشتر گیرنده‌های اوپیوییدی شود [۲۰]. لازم به توضیح است که فعالیت اوپیوییدهای درون‌زاد به عنوان مکانیسمی برای پاداش اوپیوییدی در نظر گرفته شده است [۲۲،۲۱]. بنابراین نیکوتین ممکن است از این طریق سبب کاهش اثرات مورفین شده باشد. از سوی دیگر، گیرنده‌های نیکوتینی بر روی پایانه های دوپامینرژیک در هسته اکومبنس شناسایی شده است [۲۳] و فعال شدن این گیرنده‌ها منجر به رها شدن دوپامین از این پایانه‌ها می‌شود [۲۳،۱٦]. بنابراین شاید بتوان نتیجه‌گیری کرد که نیکوتین با فعال کردن گیرنده‌های نیکوتینی موجود در هسته اکومبنس و تحریک رها شدن دوپامین با عملکرد مورفین تداخل کرده است. لازم به توضیح است که طبق نظرات جدید پدیده ترجیح مکان شرطی شده نمایانگر رفتار جستجوی دارو است [۲۲]. آزمایشها نشان می‌دهند که در هنگام بروز رفتار جستجوی دارو، سطح دوپامین در هسته اکومبنس کاهش می‌یابد [۲۲]. از سوی دیگر طبق یافته‌های قبلی، تجویز نیکوتین سبب

افزایش دوپامین در هسته مذکور می‌شود [١٦]. بنابراین، شاید به دلیل افزایش دوپامین در این هسته به دنبال تجویز محیطی یا مرکزی نیکوتین، در موشهایی که نسبت به مورفین شرطی شده‌اند پدیده جستجوی دارو به وجود نمی‌آید؛ در نتیجه کاهش زمان صرف شده در محل دریافت مورفین دیده می‌شود. به هر حال مکانیسم دقیق کار نیکوتین باید در تحقیقات بعدی مورد مطالعه واقع شود. نتایج حاضر همچنین نشان می‌دهند که تجویز داخل بطن مغزی هگزامتونیوم (آنتاگونیست محیطی گیرنده های نیکوتینی) قبل از تجویز نیکوتین، با اثرات نیکوتین در کاهش بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین مقابله کرده و آن را به مقدار اولیه برمی‌گرداند. این نتیجه خود شاهد دیگری بری اثر نیکوتین بر گیرنده های نیکوتینی است. آزمایشهای قبلی نشان داده‌اند که نیکوتین قادر به تحریک رها شدن استیل کولین در نواحی مختلف مغز است [٢] و بنابراین احتمال دخالت سایر زیر گروههای گیرنده‌های استیل کولین نظیر گیرنده‌های موسکارینی نیز در اثرات مشاهده شده از نیکوتین وجود دارد. از سوی دیگر مهار علائم سندروم قطع مصرف دارو در موشهای معتاد به وسیله آتروپین نیز این فرضیه را تقویت می‌کند [٢٤،٢٥]. در تحقیق حاضر برای بررسی نقش گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین در کاهش بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین به وسیله نیکوتین، از آتروپین استفاده شد اما همچنانکه در نتایج مشخص است استفاده از این دارو اثری بر کارکرد نیکوتین نداشت. معنی دیگر این نتایج آن است که فقط گیرنده‌های نیکوتینی در کار مورفین تداخل دارند و نقش گیرنده‌های موسکارینی در این پدیده منتفی است. در نهایت، این تحقیق اهمیت گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین را در بیان خواص پاداشی مورفین نشان داد. پس این گیرنده‌ها باید به عنوان یک هدف برای درمان اعتیاد به اوپیوئیدها مد نظر قرار گیرند.

٥- تقدیر و تشکر

این کار با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم رفتاری و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام گرفت. بدین وسیله از زحمات این عزیزان قدردانی می شود.

٦- منابع

[1] Benowitz NL. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. New Eng J Med 1985; 319: 1318-26.

[2] Balfour DJK. The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. Pharmacol Ther 1982; 16: 269-273.

[3] Davenport KE, Houdi A A, Van Loon G R. Nicotine protects against mu-opioid receptor antagonism by bet- fulantrexamine: evidence for nicotine- induced release of endogenous opioids in brain. Neuroscience Letters 1990; 113: 40-46.

[4] Haudi AA, Pierzchala K, Marson L, Palkovits M, Van Loon GR. Nicotine-induced alteration in Tyr- Gly- Gly and Met-enkephaline in dicerte nuclei reflects altered enkephalin neuron activity. Peptides 1990; 12: 161-8.

[5] Piezchala K, Haudi AA, Van Loon GR. Nicotine- induced alteration in brain regional concentration of native and cryptic met- and leu- enkephalin. Peptides 1987; 8: 1035-43.

[6] Roswcrans JA, Hendry JS, Hong JS. Biphasic effects of chronic nicotine treatment

on hypothalamic immunoreactivebeta-endorphin in the mouse. Pharmacol BiochemBehave 1984; 23: 141-6.

[7] Zarrindast MR, pazuki M, Nassiri- Rad S. Involvement of cholinergic and opioid receptor mechanisms in nicotine- induced antinociceptin. Pharmacol and Toxicol 1997; 81:209-13.

[8] Zarrindast MR, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone- induced jumping behavior in morphine- dependent mice. Eur J Pharmacol 1996; 298: 1-6.

[9] Suh HW, Song DK, Choi SR, Chung KM, Kim YH. Nicotine enhances morphine- and beta- endorphin- induced antinociception at the supraspinal level in the mouse. Neuripeptides 1996; 30: 479-84.

[10] Suh HW, Hudson PM, McMillan MK. Long term stimulation of nicotinic receptors in required o increase proenkephalin A mRNA levels and the delayed secretion of [Met5}-enkephalin in bovine adrenal medullary chromaffin cells. J Pharmacol Exp Thre 1995; 275: 1663-70.

[11] Donny EC, Caggiula AR, Knopf S. Brown C. Nicotine self- administration in rats. Psychopharmacology- Berl 1995; 122: 390-94.

[12] Risinger FO, Oakes RA. Nicotine induced conditioned place aversion in mice. Pharmacol Biochem Behave 1994; 51: 457-61.

[13] Mucha RF, Iversen SD. Reinforcing properties of morphine and naloxone revealed by conditioned place refiences: a proceduralexamination. Psychopharmacoligy 1984; 82: 241-7.

[14] Sahraei H, Motamedi F, Khoshbaten A, Zarrindast MR. Adenosine A2 receptors inhibit morphine self- administration in rats. Eur J Pharmacol 1999; 383: 107-13.

[15] Di Chiara G, Imperato A. Drugs of abused inn preferentially stimulate dopamine release in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 5277-8.

[16] Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus acumbens and similarity to those of addictive drugs. Nature 1996. 382: 255-7.

[17] Zarrindast MR, Mousa- Ahmadi E. Effects of GABAergic system on naloxone- induced jumping in morphine- dependent mice. Eur J Pharmacol 1999; 381: 129-33.

[18] Carr GD, White NM. Conditioned place reference from intra- accumbens but not intra- caudate amphetamine injection. Life Sci 1983; 33: 2551-7.

[19] Zarrindast MR, Faraji N, Rostami P, SahraeiH, Ghoshouni H. Cross- tolerance between morphine- and nicotine- induced