یک ویژگی فارماکولوژیک جدید برای مینوسایکلین: کاهش علائم سندرم محرومیت مرفین در موش صحرایی

بهلول حبیبی اصل، امید صادق امیری، محمد چرخ‌پور و کامبیز حسن زاده*

دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۱۰ ، تاریخ پذیرش:۸۷/۱۰/۲۱

A novel pharmacological role for minocycline: attenuating the withdrawal syndrome of morphine in rat.

Habibi Asl B., Sadegh amiri O., Charkhpour M., Hassanzadeh K.*

Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 1 Aug. 2008, Accepted: 10 Jan. 2009

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of minocycline on morphine withdrawal syndrome in male rat. **Methods:** male wistar rats (225 – 275 g) were selected (n=8) randomly and divided in to six groups: In order to evaluate the effect of minocycline on morphine withdrawal syndrome. Morphine was administered subcutaneously for nine days: Day 1: 5mg/kg/12h, Day 2,3: 10 mg/kg/12h, Day 4,5: 15 mg/kh/12h, Day 6,7: 20 mg/kg/12h, Day 8,9: 25 mg/kg/12h. On ninth day only the morning dose of morphine and minocycline were injected. Minocycline was injected just before the morphine injection twice a day, on ninth day an hour after the last dose of morphine, naloxone (4 mg/kg, ip) injected and the withdrawal signs (Jumping, Rearing, Genital Grooming, Abdomen Writhing and Wet Dog Shake) were recorded for 60 minutes. Animals received saline (1 ml/kg/12h, ip) or {saline (1ml/kg/12h, ip) + morphine (10 mg/kg/12h, sc) } or {minocycline (10,20,40 mg/kg/12h,ip) + morphine (10 mg/kg/12h,sc) }. **Result:** Results showed that minocycline decreased withdrawal syndrome significantly ($p<0.001$). Conclusion: minocycline decreased the withdrawal syndrome of morphine and the possible mechanism is related to inhibition of Nitric oxide / N – methyl D – aspartat pathway.

Key words: *morphine, minocycline, withdrawal syndrome, dependency, nitric oxide.*

زمینه و هدف: هدف ازاین مطالعه بررسی اثر مینوسایکلین بر علائم سندرم محرومیت مرفین در موش صحرایی نرمی باشد. **روشها:** موشهای صحرایی نر سفید در محدوده وزنی ۲۲۵–۲۷۵ گرم به طور تصادفی انتخاب و رژیم‌های دارویی سالین (۱ml/kg, i.p.) یا سالین (۱ml/kg, i.p.) + مرفین (۱۰mg/kg, i.p.) یا مینوسایکلین (۱۰،۲۰،٤۰ mg/kg, i.p.) + مرفین (۱۰mg/kg, i.p.) را به مدت ۹ روز (هر۱۲ ساعت) دریافـــــــت کردند. جهت ایجاد وابستگی به مرفین حیوانات طی ۹ روز(روز اول:mg/kg ۵، روز دوم و سوم: mg/kg ۱۰ ، روز چهارم و پنجم: mg/kg ۱۵، روز ششم و هفتم : mg/kg ۲۰، روز هشتم و نهم: mg/kg ۲۵) دو بار در روز (هر ۱۲ ساعت) به شکل زیر جلدی دریافت کردند، که روز نهم فقط دوز صبحگاهی تجویز شد. برای القاء سندرم محرومیت یک دوز نالوکسان (mg/kg ٤) به صورت داخل صفاتی ۱ ساعت بعد از دوز صبحگاهی مرفین در روز نهم تزریق می‌شود و علائم سندرم محرومیت (Jumping , Rearing ،Genital Grooming, Abdomen Writhing ، Wet Dog Shake) که نشانگر وابستگی هستند ، جهت ارزیابی به مدت ٦۰ دقیقه ثبت گردید. **یافته ها:** بررسیها نشان دادند در گروههایی که مینوساکلین + مرفین دریافت کرده بودند میزان وابستگی به مرفین و علائم سندرم محرومیت به صورت معنی‌داری کاهش یافت. **نتیجه گیری:** مینوسایکلین سبب کاهش علایم سندرم محرومیت مرفین شده است و احتمالا اثر آن برمسیر نیتریک اکساید و گلوتامات در این نقش موثر است.

واژه های کلیدی: *مرفین، مینوسایکلین، سندرم محرومیت، وابستگی، نیتریک اکساید.*

*نویسنده مسئول کامبیز حسن زاده، دانشجوی دوره Ph.D، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۳۳۷۲۲۵۰–۰٤۱۱، نمابر ۳۳٤٤۷۹۸–۰٤۱۱

**Corresponding Author: Kambiz Hassanzadeh, PhD Student, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical sciences, Tabriz, Iran.*
Tel: +984113372250; Fax: +984113344798;
E-mail: Hassanzadehk@tbzmed.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir

١- مقدمه

وابستگی دارویی به اپیوییدها منجر به ایجادیک سطح تطابقی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد اپیوئیدی در سیستم عصبی می شود و در صورت عدم مصرف ماده مذکور، چون این سطح تطابقی به هم می خورد، حالت محرومیت و یا ترک ایجاد می شود که با مصرف ماده اپیوئیدی از بین می رود. وابستگی ایجاد شده دارای علائم جسمی (وابستگی جسمی) و روانشناختی (وابستگی روانی) می باشد.

وابستگی به مرفین خصوصاً اثرات ضد دردی مرفین یکی از مشکلات و عوامل محدودکننده مصرف این داروها در بیماران مبتلا به دردهای حاد و مزمن است. از دیرباز جهت کاربرد مزمن این داروها روشهای متعددی بکار گرفته شده اند. مطالعات مختلف در زمینه داروها و عواملی که بتواند تحمل و وابستگی را کاهش دهند صورت گرفته و همگی بیان کننده این هستند که جهت کاهش این علایم شناخت مکانیسمهای دخیل در تحمل و وابستگی ضروری است.

در بررسیهای قبلی نقش رسپتورهای اسیدآمینه‌های تحریکی (EAA) در مکانیسمهای نورونی اثرات ضددردی اپیوئید، تحمل و وابستگی به آنها و همچنین علائم ترک ناشی از مصرف مزمن اپیوئیدها(withdrawal) به اثبات رسیده است. شواهد قابل توجهی بیان میکنند که رسپتورهای EAA خصوصاً رسپتورهای NMDA در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها نقش دارند (٤-١) آنتاگونیستها رسپتورهای NMDA و مهار کننده های نیتریک اکساید (NO) سنتاز تحمل و وابستگی به اپیوئیدها را کاهش میدهند. مصرف توام مرفین به همراه یک آنتاگونیست NMDA سبب کاهش تحمل و وابستگی نسبت به مرفین می شود (١٣-٥) از طرفی مطالعات قبلی عنوان کرده اند که ماینوساکلین از طریق مهار نیتریک اکساید سنتاز تولید نیتریک اکساید را کاهش می دهد. نیتریک اکساید خود منجر به رها شدن گلوتامات در نورونهای محیطی، افزایش فعالیت NMDA ودیگر رسپتورهای گلوتامات می شود (١٦-١١). تحریک ایجاد شده توسط گلوتامات در بیان رفتارهای همراه با تحمل و وابستگی وعلائم (withdrawal) سهیم است. بدیهی است ماینوسایکلین با مهار سیستم NO/NMDA اثرات نوروتوکسیک ناشی از تحریک گیرندههای N-متیل-D-آسپارتات (NMDA) را مهار می کند (١٧).

با توجه به مطالب فوق، مطالعه حاضر به بررسی نقش ماینوسایکلین بر میزان وابستگی وعلایم سندرم محرومیت از مرفین می پردازد. تا در صورتیکه این دارو بتواند این علایم را کاهش دهد از مصرف توام آن با مرفین در کاهش وابستگی و علایم قطع مصرف مرفین سود برد.

٢- مواد و روش کار

٢-١: حیوانات

در این مطالعه ١٣٦ موش صحرایی نر از نژاد ویستار در ٥ گروه ٩ تائی (٢٢٥-٢٧٥ گرم) مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفس های جداگانه با درجه حرارت تنظیم شـــده ٢٢±٣ °C در سیکل شبانه روزی ١٢ ساعت روشنایی و ١٢ ساعت تاریکی در شرایطی نگهداری شدند که آب و غذا به اندازه کافی در اختیارشان باشد. مطالعات بر روی حیوانات، بر اساس دستورالعمل کمیتهٔ اخلاق منطقه ای دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد.

٢-٢: مواد

داروهای مورد استفاده شامل سولفات مرفین (شرکت داروپخش ایران)، ماینوسایکلین (Sigma -Aldrich) و نالوکسون (تولید دارو -ایران. سولفات مرفین و ماینوسایکلین در حلال ایزوتونیک نرمال سالین ٠,٩٪ حل کرده و بصورت داخل صفاقی در حجم تزریق ٢٥٠ میکرولیتری تزریق می شد

٢- ٣: روش ایجاد وابستگی

جهت ایجاد وابستگی به مورفین روش دوزهای فزاینده بکارگرفته شد به شکلی که حیوانات طی ٩ روز دوزهای زیراز مورفین را دو بار در روز(هر ١٢ ساعت) به شکل زیر جلدی (s.c.) دریافت کردند:

روزاول: ٥ mg/kg، روزهای دوم وسوم: ١٠ mg/kg، روزهای چهارم وپنجم: ١٥ mg/kg، روزهای ششم وهفتم: ٢٠mg/kg، روزهای هشتم ونهم: ٢٥ mg/kg (که روز نهم فقط دوز صبحگاهی تجویز شد) (١٨).

٢-٤: روش القاء سندرم ترک

برای مشخص ساختن میزان وابستگی یک دوز نالوکسان (٤ mg/kg, i.p.) بطور داخل صفاقی ١ ساعت بعد از آخرین دوز مرفین درروز ٩ تزریق می شود و علایم سندرم ترک:

Abdomen Grooming , Jumping, Rearing, Wet Dog Shake Writhing, Genital که نشانگر ما جهت ارزیابی وابستگی هستند به مدت ٦٠ دقیقه ثبت گردیدند.

٢-٥: بررسی اثر ماینوسایکلین در پیشگیری از بروز علایم قطع مصرف مرفین

جهـــــت ارزیابی اثر ماینـــــــوساکلین حیوانات سالین (s.c. و١ ml/kg) یا سالین (١ ml/kg, i.p.) + مورفین

Archive of SID

www.SID.ir

يا مينوسايكلين (.mg/kg, i.p ١٠،٢٠،٤٠) + مورفين روزی ٢ بار(هر١٢ ساعت) بطور داخل صفاقی درست قبل از تجويز مورفين دريافت كردند.

٣- نتايج

٣-١: ايجاد وابستگی و القاء سندرم تر

همانگونه كه در نمودارهای شماره ٥-١ نشان داده شده مصرف مزمن مرفين با دوزهای فزاينده طبق روش گفته شده منجر به ايجاد وايستگی شده وتجويز نالوكسان سبب القاء سندرم ترک و بروز علايم اين سندرم شده است. كه در همه نمودارها به جز شماره ٢ گروه مصرف كننده سالين در مقايسه با گروهی كه سالين ومرفين را با هم دريافت كرده (با ٠/٠٠١ >p) اختلاف معنی دار دارند.

٣-٢: اثر دوزهای مختلف مينوسايكلين بر تعداد ايستادن روی پاها (Rearing)

همانطور كه در نمودار شماره ١ ديده می شودمصرف همزمان مينوسايكلين به همراه مرفين تعداد ايستادن روی پاها را كه يكی از علامتهای سندرم ترک می باشد به طورمعنی دار كاهش داده است.

٣-٣: اثر دوزهای مختلف مينوسايكلين بر تعداد پرش (Jumping)

همانطور كه در نمودار شماره ٢ ديده می شودمصرف همزمان مينوسايكلين به همراه مرفين تعداد پرش را كه يكی از علامتهای سندرم ترک می باشد كاهش داده است اما اين كاهش معنی دار نيست.

٣-٤: (Genital Grooming) اثردوزهای مختلف مينوسايكلين برمدت زمان تيمار آلت تناسلی

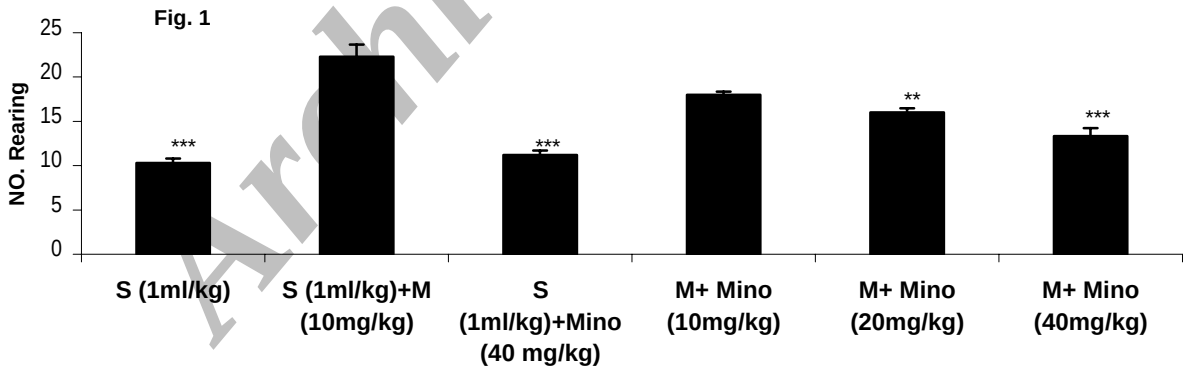
همانطور كه در نمودار شماره ٣ ديده می شود مصرف همزمان مينوسايكلين به همراه مرفين به طور وابسته به دوز مدت زمان تيمار آلت تناسلی را كه يكی از علامتهای سندرم ترک می باشد بطور معنی داركاهش داده است.

٣-٥: Abdomen Writhing اثردوزهای مختلف مينوسايكلين برتعداد كشيدن بدن روی زمين

همانطور كه در نمودار شماره ٤ ديده می شودمصرف همزمان مينوسايكلين به همراه مرفين دردوزهای ٢٠و از علامتهای سندرم ترک را بطور معنی داركاهش داده است

٣-٦: (Wet Dog Shake) اثردوزهای مختلف مينوسايكلين برتعداد حركات شبه سگ خيس

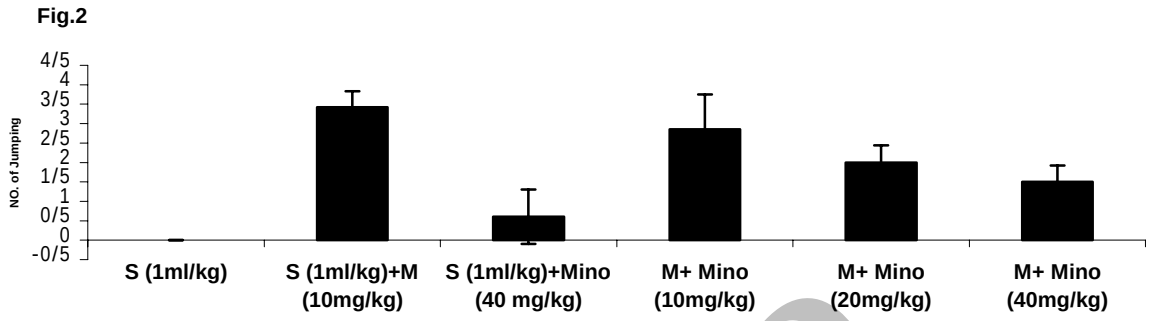
همانطور كه در نمودار شماره ٥ ديده می شودمصرف همزمان مينوسايكلين به همراه مرفين در دوزهای ٢٠ و ٤٠ بطور معنی دار تعداد حركات شبه سگ خيس راكه يكی از علامتهای سندرم ترک می باشد mg/kg كاهش داده است.



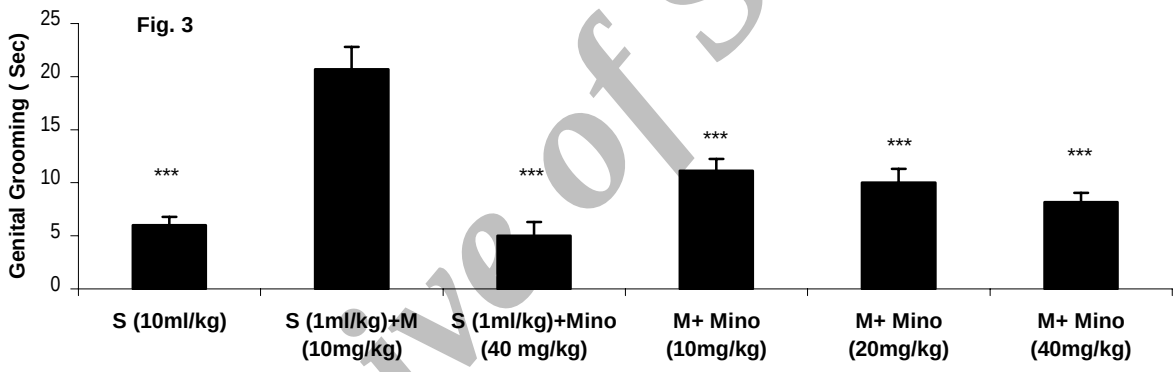
نمودار ١. تعداد ايستادن روی دو پا در گروههای دريافت كنندهٔ سالين +مرفين (.mg/kg, s.c ١٠) و مينوسايكلين + مرفين (.mg/kg, s.c ١٠) به مدت نه روز كه در روز نهم ١ ساعت بعد از تجويز آخرين دوز مرفين، نالوكسان (.mg/kg, i.p ٤) تجويز شده وعلامت سندرم به مدت ١ ساعت ثبت شد. هر ستون بيانگر .Mean±S.E.M برای نه رت است. تفاوتهای آماری نسبت به گروه سالين + مرفين بصورت ٠/٠٠١ >p*** و ٠/٠١ >p** نشان داده شده است. Mino=Minocycline ، M=Morphine ، S=Saline

Archive of SID

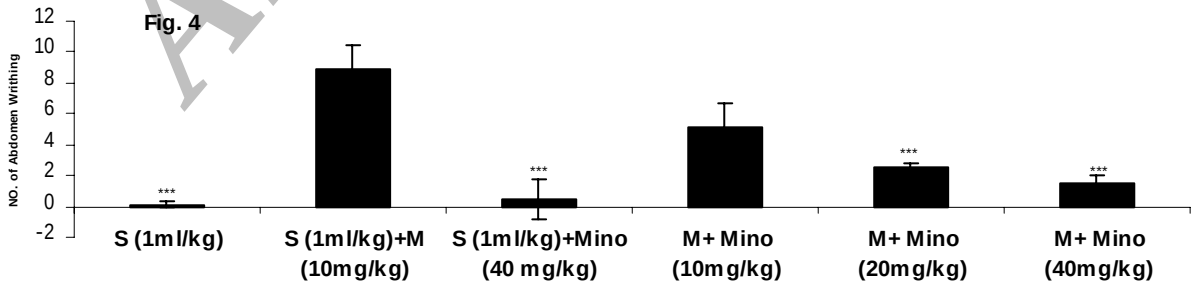
www.SID.ir



نمودار۲. مقایسهٔ تعداد پرش در گروههای دریافت کنندهٔ سالین +مرفین (.mg/kg, s.c ۱۰) و ماینوسایکلین + مرفین (.mg/kg, s.c ۱۰) به مدت نه روز که در روز نهم ۱ ساعت بعد از تجویز آخرین دوز مرفین، نالوکسان (.mg/kg, i.p ٤) تجویز شده وعلامت سندرم به مدت ۱ ساعت ثبت شد. هر ستون بیانگر .Mean±S.E.M برای نه رت است. S=Saline ، M=Morphine ، Mino=Minocycline



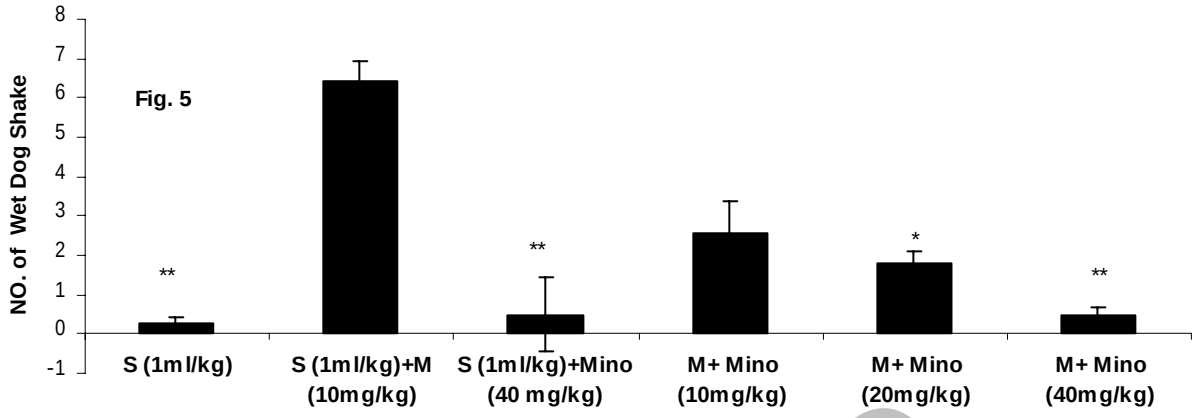
نمودار ۳. مدت زمان تیمار آلت تناسلی در گروههای دریافت کنندهٔ سالین +مرفین (.mg/kg, s.c ۱۰) و ماینوسایکلین + مرفین (.mg/kg, s.c ۱۰) به مدت نه روز که در روز نهم ۱ ساعت بعد از تجویز آخرین دوز مرفین، نالوکسان (.mg/kg, i.p ٤) تجویز شده وعلامت سندرم به مدت ۱ ساعت ثبت شد. هر ستون بیانگر .Mean±S.E.M برای نه رت است . تفاوتهای آماری نسبت به گروه سالین + مرفین بصورت ۰/۰۰۱ >p*** نشان داده شده است. S=Saline ، M=Morphine ، Mino=Minocycline



نمودار ٤. تعداد کشیدن بدن روی زمین در گروههای دریافت کنندهٔ سالین +مرفین (.mg/kg, s.c ۱۰) و ماینوسایکلین + مرفین (.mg/kg, s.c ۱۰) به مدت نه روز که در روز نهم ۱ ساعت بعد از تجویز آخرین دوز مرفین، نالوکسان (.mg/kg, i.p ٤) تجویز شده وعلامت سندرم به مدت ۱ ساعت ثبت شد. هر ستون بیانگر .Mean±S.E.M برای نه رت است . تفاوتهای آماری نسبت به گروه سالین + مرفین بصورت ۰/۰۰۱ >p*** نشان داده شده است. S=Saline ، M=Morphine ، Mino=Minocycline

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار ٥. تعداد حرکات شبه سگ خیس در گروههای دریافت کنندهٔ سالین +مرفین (١٠ mg/kg, s.c.) و مایِنوسایکلین + مرفین (١٠ mg/kg, s.c.) به مدت نه روز که در روز نهم ١ ساعت بعد از تجویز آخرین دوز مرفین، نالوکسان (٤ mg/kg, i.p.) تجویز شده وعلامت سندرم به مدت ١ ساعت ثبت شد. هر ستون بیانگر Mean±S.E.M. برای نه رت است. تفاوتهای آماری نسبت به گروه سالین + مرفین بصورت ٠/٠١ >p** و ٠/٠٥ >p* نشان داده شده است. Mino=Minocycline ، M=Morphine ، S=Saline

٤- بحث

تجویز مزمن اپیوئیدها منجر به ایجاد وابستگی روانی و جسمانی نسبت به اثرات ضد دردی و افوریاتیک آنها می شود. مکانیسمهای بسیار زیاد و پیچیدهای در این زمینه مطرح است اما هیچکدام بطور کامل راه حل مناسبی جهت پیشگیری از وابستگی یا کاهش علایم قطع مصرف را عنوان نکرده اند. در تفسیر نتایج حاصل لازم است که مکانیسم‌های بیوشیمیایی، سلولی و فیزیولوژیکی بروز وابستگی را مرور کنیم. یک مکانیسم بیوشیمیایی که به عنوان یک اصل مسلم در بروز وابستگی و تحمل به مرفین پذیرفته شده نقش سیستم گیرنده های اسیدهای آمینه تحریکی ان-متیل-د-آسپارتات(NMDA) و سیستم نیتریک اکساید است که درسالهای اخیرمطالعات زیادی در رابطه با آنها صورت گرفته است (١٦-٥). در مطالعهٔ حاضر مایِنوسایکلین به عنوان مهارکنندهٔ نیتریک اکساید سنتاز و به تبع آن کاهندهٔ نیتریک اکساید استفاده شده است.

نتایج حاصل از مطالعهٔ حاضر نشان داده است که تجویز مرفین به مدت ٩ روز طبق روش کار مندرج به صورت به(4mg/kg, ip) صورت معنی‌داری سبب ایجاد وابستگی به مرفین و متعاقب آن تجویز نالوکسان معنی‌داری باعث ایجاد علائم سندرم محرومیت می‌شود. در بخش دیگری از مطالعه حاضر مایِنوسایکلین به عنوان مهارکنندهٔ نیتریک اکساید سنتاز اثر معنی‌داری بر وابستگی به مرفین داشته و در دوزهای (٢٠،٤٠ mg/kg, i.p.) به غیر از رفتار پرش (Jumping) سایر رفتارهای تحت مطالعه را به طور معنی‌داری کاهش داده است.

مطاعات قبلی حاکی از اثرات نوروپروتکتیو مایِنوسایکلین در مقابل آسیبهای سیستم عصبی در مدلهای حیوانی (٢٢-١٧،١٩)، بیماری هانتینگتون(٢٣)، آلزایمر (٢٤) و بیماری پارکینسون(٢٥) می باشند.مکانیسمهای احتمالی برای اثرات نوروپروتکتیو مایِنوسایکلین، مختلف و شامل اثرات آنتی اکسیدان (٢٦)، مهار سیستم تولید نیتریک اکساید(٢٧) و اثرات ضد التهابی (٢٨) این دارو می باشد.همچنین اخیرا مطالعه ای عنوان کرده است که مایِنو سایکلین می تواند ریلیز گلوتامات و به تبع آن نوروتوکسیسیته ناشی از گلوتامات را کاهش دهد (٢٢).

در رابطه با مکانیسم نوروپروتکتیو مایِنوسایکلین مطالعه جالبی نشان داده است که مرگ سلول های عصبی به واسطه گیرنده های NMDA با پرولیفراسیون و فعال شدن میکروگلیال سلها همراه است که مایِنوساکلین از این پرولیفراسیون و فعال شدن جلوگیری می کند (١٧).

همانگونه که در ابتدا به نقش مهم گیرنده های گلوتامات در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها اشاره شد باید عنوان نمود که مطالعات پیشین نقش آنتاگونیستهای گیرندههای NMDA در کاهش تحمل و وابستگی به اپیوئیدها را به اثبات رسانیده اند (١٠-٥).

نتایج مطالعه حاضرمؤید نتایج حاصل از مطالعات دیگری است که با استفاده از سایر مهارکننده‌های نیتریک اکساید

Archive of SID

www.SID.ir

سنتاز (مثل L-NAME)صورت گرفته است که نشان می‌دهد که کاهش تولید NO در بدن وابستگی و علائم سندرم محرومیت از مرفین را کاهش می‌دهد (۱۵،۲۹،۳۰).

نتایج حاصل از ارزیابی اثرات قطع مصرف ماینوسایکلین به تنهایی نشان داد که این دارو درغیاب مرفین تاثیری برعلایم قطع مصرف ندارد به گونه ای که اگر حیوانات ماینوسایکلین به تنهایی مصرف کنند با تجویز نالوکسان در روز نهم تفاوت معنی داری بین گروه دریافت کننده سالین و ماینوساکلین و گروه سا لین به تنهایی وجود ندارد.

جهت درک مکانیسم‌ها و عوامل دخیل در اثر این داروها (مهار کننده‌ای NOS) لازم است مکانیسم‌های پیشنهادی ایجاد تحمل و وابستگی به مرفین را در این زمینه مرور کنیم.

NO در دستگاه عصبی مرکزی به عنوان یک ناقل عصبی و یا یک تنظیم‌کننده گیرنده‌های با دریچه لیگاندی و یا هر دو ایفای نقش می‌کند (٤) همانطور که پیشتر گفته شد افزایش تولید NO در بدن از طریق مکانیسمهای زیر و نیز به واسطه افزایش Ca^{++} داخل سلولی سبب افزایش تحمل و وابستگی به مرفین می‌شود:

۱- آزاد شدن گلوتامات از قسمت پیش سیناپسی (۲۹-۳۰)

۲- افزایش cGMP (۳۱ و۳۲)

۳- فعال‌سازی PKC (۳۰)

٤- تولید پراکسی نیتریت ($ONOO^-$)

همانطور که گفته شد NO تولیدی از طریق مکانیسمهای فوق‌الذکر در نهایت منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش تحریک‌پذیری سلول و نتیجتاً افزایش پاسخ‌دهی به درد، اینترنالیزاسیون و down-regulation گیرنده‌های اپیوئیدی، فسفریلاسیون برخی پروتئینهای کلیدی و مهار پاسخهای فیزیولوژیک شده که در نهایت همه این عوامل منجر به کاهش اثرگذاری مرفین بر سلول شده و تحمل و وابستگی به مرفین را افزایش می‌دهد (٦،۳۱،۳۳).

ماینوساکلین با مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) از فعالیت این آنزیم و تبدیل L-Arginine به L-Citroline و نهایتاً تولید NO در بدن جلوگیری می‌کند (۲۷،۲۲-۱۹). از طرفی دیگر نیتریک اکساید می‌تواند با فعال نمودن آنزیمهای هسته‌ای اختلات عملکردی در نورونها را سبب شود (۱). بدیهی است ماینوسایکلین از این طریق اثرات نوروتوکسیک ناشی از تحریک گیرنده‌های N ـ متیل ـD ـ آسپارتات (NMDA) را مهار می‌کند (۲۲).

در این مطالعه دوز ۲۰mg/kg موثر واقع نشده است که نشنگراین است که احتمالا این دارو در این دوز اثر مهاری موثری بر سیسم نیتریک اکساید نداشته است.

۵- نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که ماینوسایکلین با دوزهای بکار رفته توانسته است که علائم سندرم محرومیت را (به جز Jumping) به طور معنی‌داری کاهش دهد اما جهت ارزیابی دقیق و استفاده کاربردی از دارو بررسی مکانیسمهای و مسیرهای اثر دارو و مطالعات تکمیلی مورد نیاز است.

Archive of SID

References:

1. Mayer D.J., Mao J., Holt J., Price D.D. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions, Proc. Natl. Acad. Sci., 1999, 96: 7731–36.
2. Trujillo K.A. Cellular and molecular mechanisms of opioid tolerance and dependence: progress and pitfalls, Pain, 1999, 8: 29– 33.
3. Zhu H., Barr G.A. Inhibition of morphine withdrawal by the NMDA receptor antagonist MK-801 in rat is age dependent, Synapse, 2001, 40: 282–93.
4. Noda Y., Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-d-aspartate receptors. European Journal of Pharmacology, 2004, 500: 121– 128.
5. Bespalov A.Y., Balster R.L., Beardsley PM. N-methyl-d-aspartate receptor antagonists and the development of tolerance to the discriminative stimulus effects of morphine in rats, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, 290: 20–27.
6. Hamdy M.M., Noda Y., Miyazaki M., Mamiya T., Nozaki A., Nitta A., Sayed M., Assi A., Gomaa A., Nabeshima T.

www.SID.ir

Molecular mechanisms in dizocilpine-induced attenuation of development of morphine dependence: an association with cortical Ca^{2+}/calmodulin dependent signal cascade, Behavior Brain Research, 2004, 152: 263–270.
7. Habibi Asl B., Hassanzadeh K. Effects of ketamine and midazolam on morphine induced dependence and tolerance in mice, DARU, 2004, 12: 101-105.
8. Habibi Asl B., Hassanzadeh K., Moosazadeh S. Effects of ketamine and magnesium on morphine induced tolerance and dependence in mice, DARU, 2005, 13:110-15.
9. Trujillo KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? a review of preclinical studies, Psychopharmacol., 2000, 151: 121–141.
10. Trujillo K.A. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanism of NMDA receptor-dependence synaptic plasticity, Neurotoxicological Research., 2002, 4: 373-91.
11. Lue W.M., Su M.T., Lin W.B., Tao P.L. The role of the nitric oxide in the development of morphine tolerance in rat hippocampal slices, European Journal of Pharmacology., 1999, 383: 129-135.
12. Adams M.L., Kalicki J.M., Meyer E.R., Cicero T.J. Inhibition of the morphine withdrawal syndrome by Nitric Oxide synthase inhibitor, N-nitro-L-Arginine methyl ester, Life Science., 1993, 52: 245-249.
13. Cha E.Y., Harris J.R. Nitroglycerin inhibits the development of morphine tolerance and dependence in rats, Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2003, 74: 551-557.
14. Dunbar S., Yaksh T.L. Effect of spinal infusion of L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, on spinal tolerance and dependence induced by chronic intrathecal morphine in the rat, Neuroscience Letters, 1996, 207: 33-36.
15. Heinzen E.L., Pollack E.M. Pharmacodynamics of morphine-induced neuronal Nitric Oxide production and antinociceptive tolerance development, Brain Research, 2004, 1023: 175-184.
16. Gabra B.H., Elham A. The Role of the NO/NMDA pathway in the development of morphine withdrawal induced by naloxane in vitro, Pharmacological Research, 2005, 51: 319-327.
17. Tikka T.M., Koistinaho J.E. Minocycline provides neuroprotection against N-Methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia, Journal of Immunology, 2001, 166: 7527–33.
18. Charkhpour M., Mohajjel Naebi A. Evaluation of the effect of 5-HT_2 receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat, Pharmaceutical sciences, 2006, spring: 33-40.
19. Stirling D.P., Khodarahmi K., Steeves J.D., Tetzlaff W. Minocycline as neuroprotective agent, Neuroscientist, 2005, 11: 308–322.
20. Maria D., Carlos M. Neuroprotection by tetracyclines, Trends in Pharmacological Sciences, 2004, 25: 609-612.
21. Jordan J., Fernandez G.F.J., Ramos M., Ikuta I., Aguirre N., Galindo M.F. Minocycline and cytoprotection: shedding new light on a shadowy controversy, Current Drug Delivery, 2007, 4: 225–31.
22. Jose C.G., Javier E., Marıa C.G., Francisco J., Fernandez G., Jose S.P., et al. Neuroprotectant minocycline depresses glutamatergic neurotransmission and Ca2+ signalling in hippocampal neurons, European Journal of Neuroscience, 2007, 26: 2481–95.
23. Yrja N.J., Keina R.N., Pellikka M., kfelt T.H., Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia, Proc. Natl. Acad. Sci., 1998, 95: 157-69.
24. Hunter C.L., Quintero E.M., Gilstrap L., Bhat N.R., Granholm A. Minocycline protects basal forebrain cholinergic neurons from mu p75-saporin immunotoxic lesioning, European Journal of Neuroscience, 2004, 19: 3305–16.
25. He Y., Appel S., Le W. Minocycline inhibits microglial activation and protects nigral cell after 6-hydroxydopamine injection into mouse striatum, Brain Research, 2001, 909: 187–93.
26. Kraus R.L., Pasiweczny R., Lariosa W.K., Turner M.S., Jiang A., Trauger J.W. Antioxidant properties of minocycline. Neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity, Journal of Neurochemistry, 2005, 94: 819–27.
27. Sadowski T., Steinmeyer J. Minocycline inhibits the production of inducible nitric oxide synthase in articular chondrocytes, Journal of Rheumatology, 2001, 28: 336–40.
28. Yrja N.J., Tikka T., Keina nen R., Goldsteins G., Chan PH., Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window, Proc. Natl. Acad. Sci., 1999, 96: 13496-500.
29. Hemendra N.B. Attention of tolerance to, and physical dependence on, morphine in the rat by inhibition of Nitric Oxide synthase, Gen. pharmacy, 1995, 26: 1049-53.
30. Pasternak G.W., Kolesnikov Y.A., Babey A.M. Perspectives on the N-Methyl-D-Aspartate Nitric Oxide Cascade and Opioid Tolerance, Neuropsychopharmacology, 1995, 13: 309-13.

Archive of SID

www.SID.ir

31. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, McGraw-Hill, New York, 2004, 403-410, 626-647.
32. Moncada S., Higgs E.A. The L-Arginine-Nitric Oxide pathway, New Engl. J. Med., 1993, 12: 329-31.
33. Liang D., Li X., Clark J.D. Increased expression of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II alpha during chronic morphine exposure, Neuroscience, 2004, 123: 769– 75.

Archive of SID

www.SID.ir