مجله علوم پایه پزشکی ایران، جلد ۹، شماره۲، تابستان ۱۳۸۵، ۱۰۶-۹۶
تاریخ دریافت: ۸۵/۲/۳، تاریخ پذیرش: ۸۵/٤/۱۵

ارزیابی اثر سیستم رنین-آنژیوتانسین بر تمایل به مرفین در موش صحرایی

*[1]محمود حسینی، [2]حجت الله علایی، محمد رضا شریفی، محمدرضا جعفری

چکیده

هدف

مکانیسمهای دقیق وابستگی دارویی و تحمل مشخص نیست و نوروترانسمیترهای متعددی می توانند در آن دخیل باشند. سیستم رنین - آنژیوتانسین مغز می تواند روی سیستم پاداشی (Reward) اثر کرده، با میانجی های متعدد در مغز تداخل عمل داشته باشد. از طرف دیگر با توجه به اینکه آنژیوتانسینII و همین طور مهار کننده های ACE اثر ضد دردی، تشنج و افسردگی نشان داده و در بعضی موارد اثر مرفین را آنتاگونیزه کرده اند، احتمال می رود که با سیستم اوپیوئیدی تداخل داشته باشند. لذا در این مطالعه اثر کاپتوپریل و آنژیوتانسین II بر تمایل به مصرف مرفین در موش صحرایی بررسی شد.

مواد و روش کار

در این مطالعه از موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد. ابتدا موشها آموزش داده شدند تا با فشار دادن پدال فعال دستگاه خود تزریقی بسته های کوچک غذایی دریافت کنند. سپس ورید ژوگولر خارجی کانوله شد و کانولهای فلزی با استفاده از استرئوتاکس داخل بطن راست مغزی کار گذاشته شد. بعد از بهبودی، حیوانات ۱۱ روز و هر روز ۲ ساعت داخل دستگاه خود تزریق قرار داده شدند که ۶ روز اول با محدودیت و ۵ روز آخر بدون محدودیت غذا بود. حیوانات با فشار دادن پدال فعال ۰/۱ میلی لیتر مرفین همراه با بسته های کوچک غذا در ۶ روز اول و ۰/۱ میلی لیتر مرفین بدون غذا در ۵ روز آخر دریافت می کردند. با فشردن پدال غیر فعال حیوان مرفین و غذا دریافت نمی کرد. در پایان تعداد پدالهای فعال و غیر فعال که به وسیله رایانه ثبت شده بود در هر گروه و تعداد پدال فعال و غیر فعال بین گروههای مختلف مقایسه شد.

نتایج

در گروه مرفین تفاوت معنی داری بین تعداد فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال وجود داشت ($p< ۰/۰۱$ و$p< ۰/۰۰۱$) و تعداد فشرده شدن پدال فعال در مقایسه با گروه نرمال سالین در ۳ روز آخر به مقدار معنی داری بیشتر بود ($p< ۰/۰۵$ و $p< ۰/۰۰۱$). در گروهی که کاپتوپریل دریافت کرد تفاوت معنی داری بین تعداد فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال در ۵ روز آخر وجود نداشت و تعداد فشار داده شدن پدال فعال در مقایسه با گروه شاهد (مرفین) به طور معنی داری کاهش یافته بود ($p< ۰/۰۰۱$ تا $p< ۰/۰۵$) ولی آنژیوتانسین II تغییر قبل توجهی ایجاد نکرد.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه کاپتوپریل می تواند تجزیه اوپیوئیدهای آندوژن را کم کند، احتمالا از این طریق توانسته است میل به مرفین را کاهش دهد. مسیرهای احتمالی دیگر برای اثر این دارو، تداخل با دوپامین، سروتونین، ماده P، استیل کولین یا نیتریک اکساید در مناطق مختلف مغز می تواند باشد که نیاز به بررسی بیشتر دارد.

کلمات کلیدی: آنژیوتانسین، کاپتوپریل، خودتزریقی، مرفین، موش صحرایی.

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
* نویسنده مسئول، تلفن: ۸٤٤۰۳۵۰، نمابر: ۸٤٤۰۳۵۰، mhosseini49@hotmail.com
۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

اعتیاد به داروهای محرک روان، الکل، نیکوتین و اوپیاتها میلیونها انسان را در سراسر دنیا گرفتار کرده است. مکانیسمهای نوروبیولوژیک ایجاد کننده اعتیاد هنوز تا حدود زیادی روشن نشده است و بنابراین روشهای درمانی نتایج رضایت بخشی نداشته است(۱). شواهد زیادی نشان داده است که سیستمهای نرونی دوپامینرژیک در مغز میانی و قسمتهای قاعده ای مغز قدامی(Midbrain- basal forebrain) (۱) به ویژه فیبرهای دوپامینرژیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) به نواحی قشری مغز و هسته اکومبنس (Accumbence)کشیده می شوند (۲) در اعتیاد نقش اساسی دارند. علاوه بر این مطالعات متعدد نشان داده اند که نوروترانسمیترهای دیگری مثل استیل کولین، گلوتامات، سروتونین، اوپیوئیدهای اندوژن (۲) نیتریک اکساید(NO) (۳) و آدنوزین(۴) در اعتیاد دخیل هستند.

اشاره شده است که پروجکشن های دوپامینرژیک (انتشار نورونهای دوپامینرژیک) به هسته اکومبنس و نرونهای دوپامینرژیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی(VTA) به هسته آمیگدال کشیده می شوند(۵) در ایجاد اثرات آنژیوتانسین II(Ang_{II}) اهمیت زیادی دارند. شواهد نشان می دهد که Ang_{II} نقش نوروترانسمیتری دارد(۶) و در آزاد شدن نوروترانسمیترهای مختلف مثل نور آدرنالین، سروتونین، وازوپرسین ، دوپامین، گابا و آدنوزین نقش دارد(۹-۷).

نقش آنژیوتانسین II و مشتقات آن در شناخت (cognition)، یادگیری و حافظه نشان داده شده است(۸، ۱۰، ۱۱) که از طریق سیستم دوپامینرژیک و اسیدهای آمینه تحریکی صورت می گیرد (۱۱). همین طور بلوک گیرنده های نوع ۱ و ۲ آنژیوتانسین (AT_1 و AT_2) به وسیله آنتاگونیستهای آنژیوتانسین سبب کاهش شناخت می شود(۱۱). بلوک گیرنده نوع NMDA گلوتامات یا قطع ارتباط گلوتاماترژیک دوطرفه بین کمپلکس آمیگدالوئید، هیپوکامپ و قشر انتورینال (entorhinal cortex) و حذف اثر تحریکی گلوتاماترژیک از مسیر دوپامینرژیک اثر تسهیلی آنژیوتانسین ها را کم کرده و یا حذف می کند (۱۱).

تزریق داخل بطنی (ICV) آنژیوتانسین II درد شکمی القاء شده به وسیله اسید استیک را به صورت وابسته به دوز کاهش داده است(۱۰). همچنین تزریق داخل تکال (intratecal) و داخل ماده خاکستری دور قناتیPAG هم اثر ضد دردی نشان داده است(۱۰ ، ۱۲) که این اثرات ضد دردی به فعال شدن سیستم اوپیوئیدی نسبت داده شده است(۱۲) که با تزریق نالوکسان بر می گردد(۱۲). موشهایی که به صورت ژنتیکی فاقد گیرنده نوع ۲ آنژیوتانسین (AT_2) می باشند آستانه درد آنها پایین و سطح بتا اندورفین مغزآنها کم است و AT_2 در میانجیگری درد دخالت دارد(۱۰).

پیشنهاد شده است که آنژیوتانسین II در انتقال درد دخالت داشته و با گیرنده های اوپیوئیدی تداخل دارد(۱۰) و اثر ضد دردی ضد دردهای اوپیوئیدی (۱۳) از جمله مرفین(۱۰) را با آنتاگونیزه کردن (۱۳)کاهش می دهد(۱۰ ، ۱۳) و یا تقویت می کند(۱۳) و در مطالعه دیگری Ang_{II} و CCK-8 به عنوان آنتی اوپیوئیدهای قوی معرفی شده اند(۱۴) در مطالعه انجام شده، تزریق داخل بطنی Ang_{II} اثر بی دردی مرفین را کاهش داد که به صورت وابسته به دوز(dose dependent) بود و وقتی Ang_{II} همراه با CCK-8 استفاده شد اثر یکدیگر را تقویت کردند(۱۴). در یک مطالعه نیز پیش درمانی(pretreatment) با مرفین و اندورفین توانست پاسخهای انقباضی ناشی ازAng_{II} را مهار کند(۱۵). همچنین گزارش شده کهAng_{II} در self-stimulation نیز نقش دارد(۱۶).

شواهد متعددی نشان می دهد که کاپتوپریل (مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II) (ACE) در مغز سبب کاهش تجزیه اوپیوئیدهای اندوژن و افزایش سطح مغزی آنها می شود(۱۷) به طوری که مشخص شده درمان بیماران دارای فشار خون بالا با کاپتوپریل سبب ایجاد احساس سر خوشی در این بیماران می شود که دلیل آن را افزایش اوپیوئیدهای اندوژن در مغز دانسته اند(۱۸). همین طور افزایش سطح دوپامین در مناطق مختلف مغزی به دنبال مصرف کاپتوپریل نشان داده شده است(۱۹) به طوری که اثرات مفید داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II (ACE) مثل کاپتوپریل در درمان بیماران پارکینسونی مورد توجه قرار گرفته است(۲۰). اثرات ضد دردی(۲۱)، تقویت اثرات ضد دردی مرفین(۲۱) و ضد افسردگی(۲۲، ۲۳) مهارکننده های ACE نیز در مدلهای حیوانی نشان داده شده

Archive of SID

www.SID.ir

است که این اثرات به وسیله تزریق نالوکسان تا حدود زیادی کاهش می یابد(۲۲ ، ۲۳).برخلاف کاپتوپریل که فعالیتACE را کاهش می دهد، افزایش فعالیت ACE در مغز به دنبال تزریق مرفین نیز نشان داده شده است(۲۴).

با توجه به مطالب اشاره شده می توان گفت که: ۱- مکانیسمهای دقیق وابستگی دارویی و تحمل مشخص نیست و نوروترانسمیترهای متعددی از قبیل استیل کولین، دوپامین، سروتونین، گابا، گلوتامات، نیتریک اکساید و آدنوزین می توانند در آن دخیل باشند. ۲- سیستم رنین-آنژیوتانسین مغز می تواند در هسته های اکومبنس و VTA با سیستم دوپامینرژیک تداخل داشته باشد و از طریق اثر روی سیستم پاداشی(Reward) میزان وابستگی به مرفین را تغییر دهد. ۳- از طرف دیگر با توجه به اینکه آنژیوتانسینII و همین طور مهار کننده های ACE مثل کاپتوپریل اثر ضد دردی، تشنج و افسردگی نشان داده و در بعضی موارد اثر مرفین را آنتاگونیزه کرده است احتمال می رود که با سیستم اوپیوئیدی تداخل داشته باشد. ۴- آنژیو تانسین II به عنوان یک نوروترانسمیتر می تواند با میانجی های متعدد مثل: دوپامین، گلوتامات، آدنوزین، سروتونین، گابا و نیتریک اکساید در مغز تداخل عمل داشته باشد.

لذا در این مطالعه احتمال اثر آنژیوتانسین II و مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسینI به II در مغز به وسیله کاپتوپریل بر روی تمایل به مصرف مرفین بررسی شد و سعی شد به این سوال پاسخ داده شود که آیا آنژیوتانسین می تواند به جمع نوروترانسمیترهایی که در وابستگی دارویی دخیل هستند اضافه گردد؟

مواد و روش کار

حیوانات و گروههای مورد آزمایش: در این مطالعه از ۳۲ عدد موش صحرایی نر نژاد ویستار، با محدوده وزنی ۲۷۰ تا ۳۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در طول مدت آزمایش در شرایط استاندارد زندگی و چرخه روشنایی وتاریکی معکوس نگهداری شدند به طوری که حیوانات در مرحله تاریکی که دارای فعالیت می باشند تحت آزمون قرار گرفتند و به گروههای ۸ تایی زیر تقسیم شد:

گروه کنترل: در این گروه حیوانات به جای مرفین، نرمال سالین دریافت کردند. گروه شاهد: در این گروه حیوانات مرفین دریافت کردند،گروه تست ۱: در این گروه قبل از شروع آزمایش آنژیوتانسین II با حجم ۵ میکرولیتر و با غلظت ۰/۲۵ نانومول به صورت داخل بطنی(ICV) به حیوانات تزریق و سپس مرفین دریافت کردند.

گروه تست ۲: در این گروه، قبل از شروع آزمایش کاپتوپریل(مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسینI به آنژیوتانسین II) (۳۰۰ میکروگرم) به صورت داخل بطنی (ICV) تزریق شد وسپس حیوانات مرفین دریافت کردند.

تمام گروهها پس از قرار گرفتن داخل دستگاه خود تزریقی توسط پمپ، محلول مربوط (نرمال سالین در گروه کنترل و مرفین در سه گروه دیگر) را دریافت کردند .

داروها: در این آزمایش، مرفین از شرکت تماد، آنژیوتانسین از سیگما، کاپتوپریل از شرکت داروپخش تهیه شد. برای حل کردن داروها از نرمال سالین استفاده شد.

دستگاه خود تزریقی: برای انجام آزمون خود تزریقی حیوانات داخل محفظه خود تزریقی(self- administration) قرار داده شدند. در این محفظه ۲ اهرم تعبیه شده است. یکی اهرم فعال یا reinforcement lever (RL) و دیگری اهرم غیر فعال یا non-reinforcement lever (NRL) که فشار دادن روی RL منجر به دریافت یک پلت غذا شده و همزمان با آن یک پمپ پریستالتیک فعال می شود و حیوان ۰/۱ میلی لیتر محلول مرفین با غلظت ۵ میلی گرم در میلی لیتر دریافت می کند (گروه کنترل با هر بار فشار دادن پدال فعال ۰/۱ میلی لیتر نرمال سالین دریافت می کرد). در بالای اهرم یک لامپ قرمز قرار داده شده است که با فشار دادن اهرم روشن می شود. فشار دادن اهرم NRL نه منجر به دریافت غذا و دارو می شود و نه لامپ را روشن می کند. در طول مدت ۱۱ روز هر روز ۲ ساعت حیوانات داخل دستگاه قرار داده می شدند و آزاد بودند تا هر یک از ۲ اهرم را فشار دهند. لازم به توضیح است که در مدت ۱۰ ثانیه که پمپ برای تزریق دارو کار می کند، در صورت فشار داده شدن مجدد پدال فعال توسط حیوان، شمارش می شود ولی تزریق صورت نمی گیرد. پس از ۱۰ ثانیه پمپ دوباره فعال می شود و بنابراین در مدت ۲ ساعت

Archive of SID
www.SID.ir

هم تعداد دفعات تزریق و هم تعداد پدال فعال و غیر فعال شمارش می شود. در طول این مدت تعداد تزریقات و تعداد فشار دادن هر یک از اهرمها به وسیله رایانه ثبت می شود (۲۵).

مرحلـه آمـوزش: مدت یک هفته به حیوانات اجازه داده می شد تا با شرایط تطابق پیدا کنند. حیوان به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته می شد و سپس به قفس خود تزریقی منتقل می شد و طی چند روز متوالی یاد می گرفت که با فشار دادن پدال فعال قطعات غذا به وزن ۱۰۰ میلی گرم دریافت کند. وقتی حیوان ۳ روز متوالی بیش از ۴۰ بار پدال فعال را فشار می داد مرحله یادگیری کامل محسوب می شد و به مدت ۲ روز حیوان به رژیم معمولی باز گردانده می شد تا کاهش وزنش جبران شود (۳).

مرحله جراحی: حیوانات با استفاده از کتامین (Ketamine) ۱۵۰mg/kg و رامپون (Rompun) ۰/۱ mg/kg بیهوش شده، پس از تایید بیهوشی توسط عدم عقب کشیدن پا(Withdrawal reflex)، شکاف کوچکی در ناحیه گردن ایجاد و انتهای باریک کاتتر داخل ورید ژوگولر خارجی قرار داده شد و طرف دیگر کاتتر از پشت گردن خارج و فیکس شد (۲۵).

برای تزریق داخل بطنی(ICV) یک عدد کانول فلزی (سر سوزن شماره ۲۲) با استفاده از اطلس پاکسینوس ۱ میلیمتر بالاتر از بطن طرفی راست (V=۳ mm ، L=۱/۶ ، AP=۰/۹۲) کارگذاشته شد (۲۶). در نهایت سر کاتتر وریدی و کانولهای فلزی با استفاده از سیمان دندانپزشکی روی سر حیوان فیکس شد. برای جلوگیری از بند آمدن کانول یک عدد سیم استیل زنگ نزن داخل کانول قرار داده شد.

مرحله انجام خود تزریقی: ۷-۵ روز پس از جراحی که حیوان بهبودی پیدا می کرد به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته می شد و سپس داخل دستگاه خود تزریقی قرار داده می شد. در صورتی که حیوان حداقل ۴۰ بار پدال فعال را فشار می داد از روز بعد ثبت شروع می شد(۳).

در مرحله ثبت حیوان به مدت ۱۱روز و هر روز به مدت ۲ ساعت داخل دستگاه خود تزریقی قرار داده می شد و سر کانول وریدی به پمپ پریستالتیک وصل می شد. حیوان با هر بار فشار دادن پدال فعال ۰/۱ میلی لیتر مرفین با غلظت ۵ mg/ml دریافت می کرد. تعداد فشرده شدن پدالهای فعال و غیر فعال به وسیله رایانه ثبت می شد (۲۵).

برای تزریق داخل بطنی سیم استیل مسی به آرامی از داخل کانول خارج و یک عدد سر سوزن دندانپزشکی شماره۲۷ که طول آن ۱ میلی متر بیشتر از کانول فلزی بود، داخل آن قرار داده شد و این سر سوزن به وسیله یک رابط پلی اتیلنی به سرنگ هامیلتون وصل می شد. آنژیوتانسین به میزان ۰/۲۵ نانومول و کاپتوپریل به میزان ۳۰۰ میکروگرم به وسیله سرنگ هامیلتون در مدت ۱ دقیقه تزریق می شد . تا ۲ دقیقه پس از تزریق سرسوزن درمحل باقی می ماند. سپس سر سوزن خارج و سیم استیل سر جای خود قرار می گرفت(۲۷). در گروه کنترل(نرمال سالین) و شاهد(مرفین) به جای دارو ۵ میکرولیتر نرمال سالین داخل بطن تزریق می شد.

مرحله بافت شناسی: در انتهای هر آزمایش حیوان با استفاده از یورتان بیهوش می شد. پس از باز کردن قفسه سینه از طریق بطن چپ ابتدا با استفاده از ۱۰۰ میلی لیتر نرمال سالین و سپس با استفاده از فرمالین پرفوزیون انجام می شد. سپس مغز حیوانات را خارج کرده و پس از مقطع گیری و رنگ آمیزی موقعیت کانولهای داخل بطن بررسی می شد و در صورتی که خارج از بطن بود نمونه حذف می شد(۲۸).

آمار و تجزیه و تحلیل اطلاعات: برای بررسی نتایج میانگین تعداد فشار دادن پدال فعال و غیر فعال و در هر گروه با استفاده از آزمون Paired t-test با یکدیگر مقایسه شد. میانگین تعداد فشار دادن پدال فعال بین گروهها نیز با استفاده از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) با یکدیگر مقایسه شد. در صورت $p< ۰/۰۵$ تفاوت معنی دار تلقی گردید.

نتایج

برای بررسی نتایج، میانگین تعداد فشار دادن پدال فعال و غیر فعال در هر گروه با یکدیگر و همچنین تعداد فشردن پدال فعال و غیر فعال بین گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه شد.

مقایسه تعداد فشردن پدال فعال و غیر فعال در هر گروه

همان طور که در شکل A ۱ نشان داده شده است در گروه کنترل که هیچ دارویی به صورت داخل بطنی دریافت نکرده

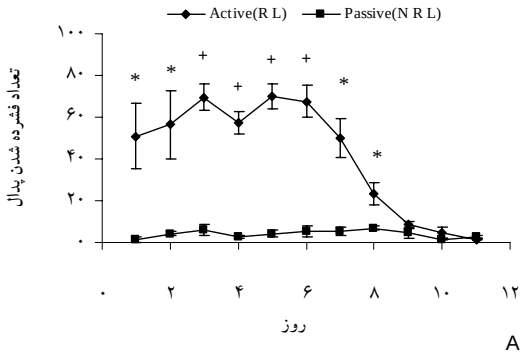
Archive of SID

www.SID.ir

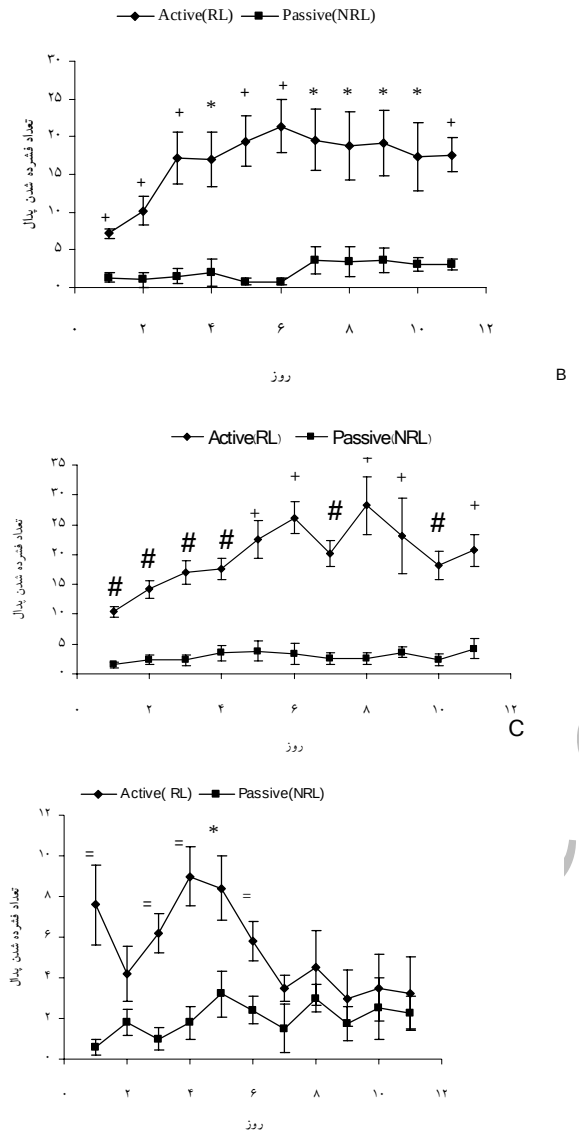
بودند و به جای مرفین سالین دریافت کرده بودند در ۶ روز اول دوره آزمایش تعداد فشرده شدن پدال فعال به مقدار معنی داری از تعداد غیر فعال بیشتر بود($p<$ ۰/۰۰۱ و $p<$ ۰/۰۱). در ۵ روز آخر که محدودیت غذا برای حیوان حذف شده بود رفته رفته تعداد فشرده شدن پدال فعال کاهش یافت به طوری که در ۳ روز آخر تفاوت معنی داری بین تعداد فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال وجود نداشت.

در گروه شاهد که مرفین با غلظت ۵ mg /ml از طریق پمپ دریافت می کردند در تمام روزهای دوره تعداد فشرده شدن پدال فعال از غیر فعال به مقدار معنی داری بیشتر بود ($p<$ ۰/۰۰۱ و $p<$ ۰/۰۱) (شکل B ۱).

در شکل C ۱ و D ۱ مقایسه تعداد پدال فعال و غیر فعال را به ترتیب در گروه آنژیوتانسین و کاپتوپریل نشان می دهد. در گروهی که قبل از قرار گرفتن داخل دستگاه خود تزریقی آنژیوتانسین به مقدار ۰/۲۵ نانومول به صورت داخل بطنی دریافت کرده بودند در همه روزها تعداد فشرده شدن پدال فعال از غیر فعال به مقدار معنی داری بیشتر بود ($p<$ ۰/۰۰۱ و $p<$ ۰/۰۰۰۱) که شبیه گروه دریافت کننده مرفین می باشد. این موضوع نشان می دهد که آنژیوتانسین نتوانسته است اثر مرفین را تغییر دهد(قسمت C از شکل ۱). شکل D ۱ نشان می دهد که در گروهی که کاپتوپریل دریافت کرده بودند در ۶ روز اول دوره که توام با محدودیت غذا بود تعداد فشرده شدن پدال فعال از غیر فعال به مقدار معنی داری بیشتر بود($p<$ ۰/۰۵ و $p<$ ۰/۰۱) ولی در ۵ روز آخر که محدودیت غذا حذف شده بود اختلاف معنی داری بین تعداد پدال فعال و غیر فعال مشاهده نشد. این نتایج نشان می دهد که کاپتوپریل بر خلاف آنژیوتانسین به طور معنی داری تمایل به مصرف مرفین را کاهش داده است.



A



شکل ۱: مقایسه تعداد فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال در گروههای کنترل (نرمال سالین) (A)، شاهد (مرفین)(B)، آنژیوتانسین (C) و کاپتوپریل (D). تعداد موشهای مورد استفاده در هر گروه ۸ عدد می باشد (n=۸). داده ها به صورت میانگین± خطای معیار(Mean±SEM) بیان شده است. $^{=}p<$ ۰/۰۵ ، $^{*}p<$ ۰/۰۱ ، $^{+}p<$ ۰/۰۰۱ و $^{\#}p<$ ۰/۰۰۰۱.

مقایسه تعداد پدالهای فعال و غیر فعال بین گروههای مختلف

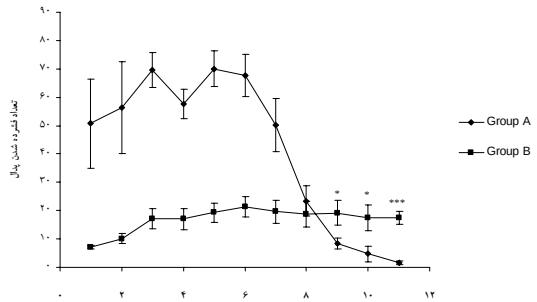
شکل ۲ مقایسه فشرده شدن تعداد پدال فعال را بین گروهای کنترل(نرمال سالین) و شاهد(مرفین) نشان می دهد. آن طور که مشاهده می شود در ۳ روز آخر تعداد فشرده شدن پدال فعال در گروه مرفین به مقدار معنی داری از گروه سالین بیشتر است($p<$ ۰/۰۰۱ و $p<$ ۰/۰۵). با توجه به اینکه در این

www.SID.ir

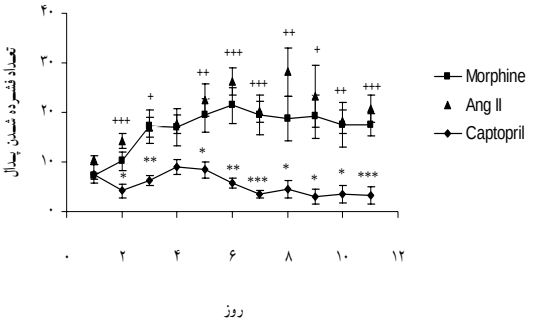
روزها محدودیت غذا برای حیوان وجود نداشته است این اختلاف بیانگر وابستگی حیوان به مرفین می باشد.

همانطور که در شکل ۳ دیده می شود تعداد فشرده شدن پدال فعال در گروه دریافت کننده آنژیوتانسین ازگروه مرفین بیشتر بود ولی این اختلاف معنی دار نبود. تزریق داخل بطنی کاپتوپریل سبب کاهش بارز فشرده شدن تعداد پدال فعال شد به طوری که تعداد فشرده شدن پدال فعال به مقدار معنی داری از گروه مرفین و آنژیوتانسین کمتر بود($p< ۰/۰۵$ تا $p< ۰/۰۰۱$).

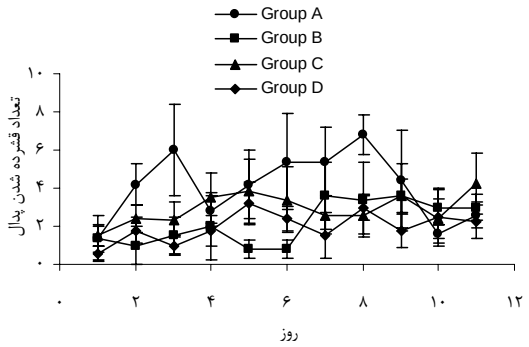
شکل ۴ تعداد فشرده شدن تعداد پدال غیر فعال را در گروههای مختلف نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود تفاوت معنی داری بین تعداد فشرده شدن پدال غیر فعال در گروههای مختلف مشاهده نشد.



شکل ۲: مقایسه تعداد فشرده شدنِ پدال فعال بین گروههای کنترل (نرمال سالین) (A)، شاهد(مرفین)(B) در مدت ۱۱ روز. تعداد موشهای مورد استفاده در هر گروه ۸ عدد می باشد. داده ها به صورت میانگین± انحراف معیار(Mean±SEM) بیان شده است. $p< ۰/۰۰۱$ *** و $p< ۰/۰۵$ * در مقایسه با گروه کنترل (نرمال سالین).



شکل ۳: مقایسه تعداد فشرده شدن پدال فعال بین گروههای شاهد (مرفین) (B)، آنژیوتانسین(C) و کاپتوپریل (D) در مدت ۱۱ روز. تعداد موشهای مورد استفاده در هر گروه ۸ عدد می باشد. داده ها به صورت میانگین± انحراف معیار(Mean± SEM) بیان شده است.
$p< ۰/۰۰۱$ ***، $p< ۰/۰۱$ ** و $p< ۰/۰۵$ * در مقایسه با گروه شاهد(مرفین). $p< ۰/۰۰۱$ +++، $p< ۰/۰۱$ ++ و $p< ۰/۰۵$ +: مقایسه گروه آنژیوتانسین با گروه کاپتوپریل.



شکل ٤: مقایسه تعداد فشرده شدن پدال غیر فعال بین گروههای کنترل (نرمال سالین) (A)، شاهد(مرفین) (B) ، آنژیوتانسین (C) و کاپتوپریل (D). تعداد موشهای مورد استفاده در هر گروه ۸ عدد می باشد (n=۸). داده ها به صورت میانگین± انحراف معیار (Mean±SEM) بیان شده است.

بحث

در این مطالعه سعی شد تا اثر سیستم رنین- آنژیوتانسین مغزی بر میل به مرفین بررسی شود. برای این منظور آنژیوتانسین II به عنوان محصول اصلی این سیستم داخل بطن حیوان تزریق شد تا اثر آن بر خود تزریقی مرفین نشان داده شود. همچنین اثر مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین I به II (ACE) به وسیله کاپتوپریل بر خود تزریقی به مرفین بررسی شد.

مطالعات قبلی از خود تزریقی به عنوان مدلی برای بررسی میزان تمایل به مصرف مرفین استفاده کرده اند(۲۵، ۲۹). در این مطالعه هم از این مدل برای بررسی میزان تمایل به مصرف مرفین استفاده شد.

نتایج نشان داد که آنژیوتانسین II در خود تزریقی مرفین تاثیر معنی داری ایجاد نکرده است ولی مهار ACE مغزی به وسیله کاپتوپریل به میزان معنی داری خودتزریقی مرفین را کاهش داد که بیانگر کاهش تمایل به مصرف مرفین می باشد. مکانیسم دقیق و محل اثر دقیق کاپتوپریل که در این مطالعه به دست آمد معلوم نیست ولی مکانیسمهای احتمالی به قرار زیر است:

یک مکانیسم احتمالی می تواند تاثیر کاپتوپریل از طریق سیستم اوپیوئیدی اندوژن باشد. شواهد متعدد نشان می دهد که مهار کننده های ACE می توانند فعالیت سیستم اوپیوئیدی اندوژن

Archive of SID
www.SID.ir

مغز را تغییر دهند. در یک مطالعه وقتی کاپتوپریل به صورت داخل صفاقی استفاده شد اثر ضد افسردگی نشان داد که این اثر به وسیله نالوکسان برگشت کرده بود که نشان دهنده این است که پپتیدهای اوپیوئیدی در این اثر رفتاری کاپتوپریل نقش دارند (۲۲ و۲۳). همین طور گزارش شده است که مهار کننده های ACE که کاپتوپریل از این دسته دارویی می باشد احساس سرخوشی در انسان ایجاد می کنند و کارایی انسان را افزایش می دهند و مکانیسم احتمالی آزاد سازی بتا اندورفین ها معرفی شد (۱۸). در مطالعه دیگرSpirapril (مهار کننده دیگر ACE) و لوسارتان(آنتاگونیست آنژیوتانسین) وقتی در دوزهای تکرار شونده استفاده شدند اثر ضد دردی نشان دادند که این اثر به وسیله نالوکسان برگشت کرد و احتمال داده شد که آنژیوتانسین II مغزی احتمالا از طریق برهم کنشهای آنتاگونیستی با اوپیوئیدهای اندوژن در مکانیسمهای درد دخیل است (۲۱). در مطالعه دیگری نشان داده شد که مرفین تجزیه لو انکفالین را افزایش می دهد. نالوکسان از این اثر جلوگیری نمی کند. افزایش تجزیه لوانکفالین به دلیل افزایش فعالیت ACE دانسته شد که از طریق اثر روی گیرنده های هسته ای می باشد(۳۰). در یک تحقیق نیز کاپتوپریل وقتی در دوزهای ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم به صورت ICV تزریق شد اثر ضد دردی داشت که با نالوکسان برگشت کرد و این اثر نیز به نقش سیستم انکفالینرژیک نسبت داده شد. در همین مطالعه کاپتوپریل با دوز ۳۰۰ میکروگرم اثر ضد دردی مرفین را تقویت کرده است. آدرنالکتومی اثر کاپتوپریل را حذف نکرده است، بنابراین تقویت اثر ضد دردی مرفین به وسیله کاپتوپریل احتمالا به افزایش انکفالین مغز نسبت داده شده است(۳۱). نشان داده شده است که فعالیت ACE مغزی در رتهای وابسته به مرفین تغییر می کند و این آنزیم را در وابستگی به مرفین دخیل دانسته اند(۲۴). در مطالعات دیگر نشان داده شده کاپتوپریل آبنوشی ناشی از مرفین(۳۲) و اثر تضعیف تنفسی ناشی از آن را تقویت می کند که به اثر آن روی آنزیمهای تجزیه کننده انکفالین نسبت داده شده است(۳۳). در همه این مطالعات بر اثر مهار کننده های ACE (از جمله کاپتوپریل) بر روی اوپیوئیدهای آندوژن در مغز تاکید شده است. از طرف دیگر در مطالعات آمده است که اعتیاد را می توان به دلیل endorphine deficiency دانست(۲۹). احتمال دارد که در این مطالعه نیز کاپتوپریل از طریق مهار تجزیه اوپیوئیدهای اندوژن و افزایش سطح مغزی آنها میل به مرفین را کاهش دهد(شکل C ۱ و ۳). اثرات همودینامیک کاپتوپریل نیز به وسیله نالوکسان بر می گردد (۳۴)که تایید دیگری بر این است که اوپیوئیدهای اندوژن در ایجاد اثرات مهار کننده های ACE نقش دارند و بنابراین استدلال ما را تایید می کند. البته در مطالعه دیگری انالاپریل(داروی دیگر مهار کننده ACE) اثر ضد دردی نشان نداد و اثر ضد دردی مرفین را هم تقویت نکرد(۳۵). که احتمالا به دلیل عدم عبور این دارو از سد خونی- مغزی باشد.

مکانیسم دوم و توجیه دیگر برای اثرات مشاهده شده ناشی از کاپتوپریل در این مطالعه می تواند از طریق تداخل با نوروپپتیدهایی چون ماده P باشد.

در یک تحقیق وقتی کاپتوپریل با دوز ۰/۳ mg/kg به صورت زیر جلدی قبل از نالوکسان داده شد و بعضی از علائم محرومیت را افزایش داد. این اثر به افزایش مادهP نسبت داده شد (۳۶). از طرفی نشان داده شده که افزایش ماده P در مغز می تواند باعث کاهش خود تزریقی مرفین شود(۳۷). یک احتمال نیز برای اثر کاپتوپریل که در مطالعه ما مشاهده شد این است که از طریق افزایش ماده P (۳۶، ۳۸) توانسته باشد خود تزریقی مرفین راکاهش دهد(شکلC ۱ و ۳).

سومین مسیر برای اثر مشاهده شده به وسیله کاپتوپریل می تواند از طریق تداخل با سیستم دوپامینرژیک و تغییر سطح دوپامین در مناطق مختلف مغزی باشد. اهمیت سیستم دوپامینرژیک در وابستگی به مرفین در مطالعات متعدد نشان داده شده است(۲۸).

در مطالعات نشان داده شده که مهار کننده های ACE (از جمله کاپتوپریل) دوپامین مغز را افزایش می دهند(۱۹) و علائم پارکینسون را بهتر می کنند(۲۰). Margolin و همکاران در یک مطالعه قابلیت داروهای مهارکننده ACE را در کاهش مصرف کوکائین به وسیله معتادان به این ماده را مشاهده کردند که این اثر را به توانایی این داروها در تنظیم سطح دوپامین مغز نسبت دادند(۳۹) .

Archive of SID

www.SID.ir

در مطالعه ما نیز کاپتوپریل می تواند دوپامین را افزایش داده باشد و از این طریق سبب کاهش میل به مرفین شود. مکانیسم احتمالی دیگر برای توجیه نتایج مطالعه حاضر می تواند از طریق نیتریک اکساید باشد.

در مطالعات مشخص شده که بین گیرنده AT1 و نیتریک اکساید مغزی ارتباط وجود دارد(۴۰) و آنژیوتانسین II نیتریک اکساید مغز را کاهش می دهد(۴۱). از طرفی در یک مطالعه افزایش نیتریک اکساید مغز به دنبال تزریق ال آرژنین سبب کاهش خود تزریقی مرفین شد(۳). در مطالعه حاضر نیز کاپتوپریل با کاهش آنژیوتانسین II احتمالا توانسته مقدار نیتریک اکساید را افزایش و خودتزریقی مرفین را کاهش دهد(شکل ۱C و ۳). کاهش اثرات مثبت کاپتوپریل روی حافظه به وسیله LNAME (۴۲)می تواند موید این ادعا باشد. البته اگر در مطالعه ما آنژیوتانسین II اثری عکس کاپتوپریل می داشت و خودتزریقی را بیشتر می کرد این توجیه بهتر پذیرفته می شد. ولی شاید به دلیل نیمه عمر کوتاه آنژیوتانسین II (۱۲)چنین اثری مشاهده نشده است (شکل ۳).

نیتریک اکساید باز جذب دوپامین را در ناحیه سیناپسی مناطقی چون هسته اکومبنس کاهش می دهد(۳). در مطالعه ما کاپتوپریل احتمالا از طریق افزایش نیتریک اکساید نیز می تواند سبب افزایش دوپامین در هسته اکومبنس شده به این طریق سبب کاهش میل به مرفین شود. توجیه احتمالی دیگر برای نتایج مطالعه ما می تواند تغییر فعالیت سیستم کولینرژیک در مغز باشد.

مطالعات دیگران نشان داده است که افزایش استیل کولین در هسته اکومبنس سبب کاهش وابستگی به مرفین و کوکائین می شود(۴۳). از طرفی شواهد اخیر نشان می دهد که مهار کننده های ACE سبب افزایش آزاد سازی استیل کولین و بهبودی شناخت در بیماری آلزایمر می شوند (۴۴). احتمال می رود که کاپتوپریل در این مطالعه توانسته باشد سبب افزایش استیل کولین در هسته اکومبنس شده به این طریق خود تزریقی مرفین را کاهش دهد(شکل ۱C و ۳).

مکانیسمها و مسیرهای دیگری نیز برای تفسیر نتایج مطالعه ما مطرح می باشد. از جمله اینکه مشخص شده است که آنژیوتانسین II سبب افزایش CRH و ACTH می شود(۳۴).

از سوی دیگر نشان داده شده است که حذف هیپوفیز می تواند خودتزریقی مرفین را کاهش دهد که این کاهش با تزریق ACTH برمی گردد(۴۵). احتمالا کاپتوپریل با کاهش آنژیوتانسین II در مغز و یا به صورت مستقیم (۴۶) توانسته باشد CRH و ACTH را کاهش داده به این طریق خود تزریقی مرفین را کم کند. البته بر اساس این استدلال تزریق داخل بطنی آنژیوتانسین II در مطالعه ما باید میل به مرفین و خود تزریقی مرفین را افزایش می داد ولی این نتیجه مشاهده نشده و تفاوت معنی داری در تعداد فشرده شدن پدال فعال بین گروه آنژیوتانسین و مرفین مشاهده نشد(شکل ۳) که به دلیل تجزیه سریع آنژیوتانسین II می تواند باشد(۱۲).

بالاخره اینکه نشان داده شده که آنژیوتانسین II آزاد سازی سروتونین را از ترمینالهای نرونی به صورت بی فازیک تغییر می دهد به این صورت که در دوزهای بالا اثر تحریکی و در دوزهای پایین اثر مهاری دارد که بستگی به متابولیت آنژیوتانسین دارد(۴۷) . کاپتوپریل از طریق کاهش آنژیوتانسین II یا متابولیتهای آن شاید توانسته باشد مقدار سروتونین مغز را تغییر داده میل به مرفین را کاهش دهد و اینکه تزریق داخل بطنی خود آنژیوتانسین نتوانسته تغییر معنی داری در خود تزریقی مرفین ایجاد کند(شکل ۳)، شاید به دلیل عدم تشکیل متابولیتهای مورد نیاز باشد و برای مشاهده اثر مورد نظر شاید لازم باشد که متابولیتهای آنژیوتانسین آزمایش شود.

البته یک نکته مهمی که باید به آن توجه داشت این است که مهارکننده های ACE برادی کینین را هم می توانند با مهار تجزیه آن توسط ACE افزایش دهند ولی به احتمال زیاد در نتایج مطالعه ما نمی توانسته نقشی داشته باشد، چرا که در مطالعاتی که توسط سایر محققین انجام شده نشان داده شده که بر سندرم محرومیت مرفین تاثیری نداشته(۴۸) و در مطالعه دیگری نیز اثر بی دردی آن با نالوکسان برگشت نکرده است(۴۹).

نتیجه کلی اینکه نقش سیستم رنین آنژیوتانسین مغزی در شناخت، حافظه و افسردگی و تداخل آن با سیستم درد و ضد دردی نشان داده شده است. در مطالعه حاضر نشان داده شد که این سیستم می تواند تا حدودی در میل به مصرف مرفین نیز نقش داشته باشد که مکانیسم و محل اثر آن نیاز به بررسی بیشتری دارد.

Archive of SID

www.SID.ir

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر تامین هزینه این طرح و جناب آقای دکتر نسیمی دانشیار محترم گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر نوشتن برنامه نرم افزاری خودتزریقی و همکاری های بی شائبه دیگر ایشان در انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Alaei H., Huotari M., Piepponen., Ahtee L., Hanninen Mannisto P. T., 2003, Morphine releases glutamate through AMPA receptors in the ventral tegmental area: a microdialysis study in conscious rats, Medical Journal of the Islamic Republic of Iran., 17: 225-231.
2. Kandel E. R., Schwartz H. J., Jessell T. M., Princiaples of Neural Science, McGraw- Hill Companies, USA, 2000, 998-1013.
3. Sahraei H., Poorheidari G., Foadaddini M., Khoshbaten A., Asgari A., Noroozzadeh A., Ghoshooni H., Firoozabadi S. H., Zarrindast M. R., 2004, Effects of nitric oxide on morphine self-administration in rat, Pharmacol. Biochem. Behav., 77:111-6.
4. Sahraei H., Motamedi F., Khoshbaten A., Zarrindast M.R., 1999, Adenosine A(2) receptors inhibit morphine self-administration in rats, Eur. J. Pharmacol., 383:107-13.
5. Winnicka M. M., Braszko J. J., Wisniewski K., 1997, Dopaminergic projection to the septum mediates facilitatory effect of angiotensins on recognition memory in rats, Pharmacol Res. 36: 387-94.
6. Winnicka M. M., 1999, Dopaminergic projection to the nucleus accumbens mediates the memory-enhancing effect of angiotensins in rats, Pharmacol. Biochem. Behav., 62: 625-30.
7. Illi A., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Mattila K. M., Lehtimaki T., Leinonen E., 2003, Interaction between angiotensin-converting enzyme and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics, Eur. Neuropsychopharmacol., 13: 147-51.
8. De Souza F. A., Sanchis-Segura C., Fukada S. Y., De Bortoli V. C., Zangrossi H. Jr., De Oliveira AM., 2004, Intracerebroventricular effects of angiotensin II on a step-through passive avoidance task in rats, Neurobiol. Learn Mem., 81:100-3.
9. Tchekalarova J., Georgiev V., 2005, Angiotensin peptides modulatory system: how is it implicated in the control of seizure susceptibility? Life Sci., 76: 955-70.
10. Tchekalarova J., Pechlivanova D., Kambourova T., Matsoukas J., Georgiev V., 2003, The effects of sarmesin, an Angiotensin II analogue on seizure susceptibility, memory retention and nociception, Regul. Pept.,111:191-7.
11. Winnicka M. M., Wisniewski K.,1999, Disruption of temporo-entorhinal connections abolishes the facilitatory effect of angiotensins on memory in rats, Pharmacol. Res., 40:53-9.
12. Prado W. A., Pelegrini-da-Silva A., Martins A. R., 2003, Microinjection of renin-angiotensin system peptides in discrete sites within the rat periaqueductal gray matter elicits antinociception, Brain Res., 972: 207-15.
13. Adams M. L., Brase D. A., Welch S. P., Dewey W. L., 1986, The role of endogenous peptides in the action of opioid analgesics, Ann. Emerg. Med., 15:1030-5.
14. Han N. L., Luo F., Bian Z. P., Han J. S., 2000, Synergistic effect of cholecystokinin octapeptide and angiotensin II in reversal of morphine induced analgesia in rats, Pain, 85:465-9.
15. Qi Y. M., Yang D. J., Duan X., Yang F., Li S. R., Shen J. M., Wang R., 2002, Endomorphins inhibit contractile responses of rat thoracic aorta rings induced by phenylephrine and angiotensin II in vitro, Acta Pharmacol. Sin., 23: 40-4.
16. Sudakov K. V., 1987, [Oligopeptides in the development of biological motivations] , Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova., 37:78-87.
17. Jenkins T. A., Mendelsohn F. A. O., Chaei S.Y., 1997, Angiotensin- converting enzyme modulates Dopamine turnover in the striatum, J. of Neurochem., 68:1304-1311.
18. Kaada B., Woie L., 1990, Effects of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor on plasma endorphin level, Gen. Pharmacol., 21693-5.
19. Jenkins T. A., Wong J. Y., Howells D. W., Mendelsohn F. A., Chai S.Y., 1999, Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on striatal dopamine content in the MPTP-treated mouse, J. Neurochem., 73:214-19.

Archive of SID

www.SID.ir

20. Reardon K. A., Mendelsohn F. A., Chai S. Y., Horne M. K., 2000, The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease, Aust. N. Z. J. Med., 30:48-53.
21. Takai S., Song K., Tanaka T., Okunishi H., Miyazaki M.,1996, Antinociceptive effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor antagonist in mice, Life Sci., 59:PL331-6.
22. Giardina W.J., Ebert D.M., 1989, Positive effects of captopril in the behavioral despair swim test, Biol. Psychiatry, 25:697-702.
23. Martin P., Massol J., Puech A. J., 1990, Captopril as an antidepressant? Effects on the learned helplessness paradigm in rats, Biol. Psychiatry, 27: 968-74.
24. Koyuncuoglu H., Gungor M., Enginar N., Hatipoglu I., Hizal A., 1986, Brain asparaginase, ACE activity and plasma cortisol level in morphine dependent rats: effect of aspartic acid and naloxone, Pharmacol. Biochem. Behav., 25: 953-7.
25. Alaei H., Esmaeili M., Nasimi A., Pourshanazari A., 2005, Ascorbic acid decreases morphine self-aministration and withdrawal symptoms in rats, Pathophysiology., 12:103-7.
26. Paxinous G. Watson C., The Rat Brain in Sreotaxic Cordinates. Academic press, New York, 1998.
27. Eidi M., Oryan S., Eidi A., Sepehrara L., 2003, Effect of morphine, naloxone and histamine system on water intake in adult mail rats, Eur. J. Pharmacology., 478:105-110.
28. Rajaei Z., Alaei H., Nasimi A., Amini H., Ahmadiani A., 2005, Ascorbate reduces morphine-induced extracellular DOPAC level in the nucleus accumbens: A microdialysis study in rats, Brain Res., 1053: 62-6.
29. Pourshanazari A. A., Alaei H., Rfati A., 2000, Effects of electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis on initiation of morphine self-administration in rats, Medical Journal of Islamic Academy of Sciences., 13:63-67.
30. Melzig M.F., Heder G., Siems W.E., Zipper J., 1998, Stimulation of endothelial angiotensin-converting enzyme by morphine via non-opioid receptor mediated processes, Pharmazie, 53:634-7.
31. Gupta Y. K., Chugh A., Arora S., Seth S. D., 1991, Modulation of morphine induced antinociception by intracerebroventricularly administered captopril, Indian. J. Exp. Biol., 29: 543-5.
32. Lal J., Atkinson J., 1985, Involvement of the renin-angiotensin system in the dipsogenic effect of morphine, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 278: 273-91.
33. Oktay S., Onur R., Ilhan M., Turker R. K., 1981, Potentiation of the morphine-induced respiratory rate depression by captopril, Eur. J. Pharmacol., 70: 257-62.
34. Varon J., Duncan S.R., 1991, Naloxone reversal of hypotensiondue to captopril overdose, Ann. Emerg. Med., 20:1125-7.
35. Mojaverian P., Swanson B. N., Ferguson R. K., 1984, Enalapril, a new nonsulfhydryl angiotensin converting enzyme inhibitor, does not potentiate morphine analgesia, Eur. J. Pharmacol., 98: 303-6.
36. Sharpe L. G., Jaffe J. H., 1989, Captopril and capsaicin modify opioid withdrawal in the morphine-dependent rat, Pharmacol. Biochem. Behav., 33: 899-902.
37. Sudakov S. K., Figurina I. B., Medvedeva O. F., Rusakova I. V., 2001, Effect of substance P on intravenous self-administration of morphine in different rat strains, Bull. Exp. Biol. Med., 132: 923-5.
38. Braszko J. J., Wisniewski K., 1990, Some behavioral effects of captopril in rats. Gen. Pharmacol., 21: 851-7.
39. Margolin A., Avants S. K., Setaro J. F., Rinder H. M., Grupp L., 2000, Cocaine, HIV, and their cardiovascular effects: is there a role for ACE- inhibitor therapy?, Drug Alcohol Depend., 61: 35-45.
40. Krizanova O., Kiss A., Zacikova L., Jezova D., 2001, Nitric oxide synthase mRNA levels correlate with gene expression of angiotensin II type-1 but not type-2 receptors, renin or angiotensin converting enzyme in selected brain areas, Physiol. Res., 50: 473-80.
41. Millat L. J., Abdel-Rahman E. M., Siragy H. M., 1999, Angiotensin II and Nitric oxide: a question of balance, Regul. pept., 81:1-10.
42. Raghavendra V., Chopra K., Kulkarni S. K., 2001, Comparative studies on the memory-enhancing actions of captopril and losartan in mice using inhibitory shock avoidance paradigm, Neuropeptides, 35: 65-9.
43. Hikida T., Kitabatake Y., Pastan I., Nakanishi S., 2003, Acetylcholine enhancement in nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine, PANS.,100: 6169-6173.
44. Costall B., Barnes J. M., Hamon M., Muller W. E., Briley M., 1990, Biochemical models for cognition enhancers, Pharmacopsychiatry, 23:85-8.
45. Van Ree J. M., Niesink R. J., 1978, Pituitary-adrenal axis and oral morphine consumption in rats, Pharmacol. Biochem. Behav., 9:493-8.

Archive of SID

www.SID.ir

46. Cameron V. A., Espiner E. A., Nicholls M. G., Macfarlane M. R., Sadler W. A., 1986, Intra-cerebroventricular captopril reduces plasma ACTH and vasopressin responses to hemorrhagic stress, Life Sci., 38: 553-9.
47. Nahmod V. E., Finkielman S., Benarroch E. E., Pirpla C. J., 1978, Angiotensin regulates release and synthesis of serotonin in brain, Science, 202: 1091-3.
48. Sudakov S. K., Liupina I. U. V., Medvedeva O. F., Tiurina I. V., 1997,The effect of bradykinin, vasopressin and ACTH (4-10) on the morphine withdrwal syndrome in morphine –dependent rats of 2 inbred strains, Eksp. Klin. Farmakol., 60:14-6.
49. Germany A., Gonzalez P., Contreras E.,1996, Possible role of nitric oxide in antinociceptive action of intraventricular bradykinin in mice, Eur. J. Pharmacol., 310:123-7.

Archive of SID

www.SID.ir