اثر تداخلی مرفین و نیتریک اکساید بر رفتار تغذیه ای در رتهای نر

محمد صوفی آبادی[1] - حسن جهانی هاشمی[2] - محمد حسین اسماعیلی[3]
هاشم حق دوست یزدی[3]

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان داده است که برخی از ناقل های عصبی مانند اوپیوئیدها و نیتریک اکساید (NO) بر رفتار تغذیه ای حیوانات اثرگذار بوده و تجویز محیطی یا مرکزی آنها می تواند موجب تغییر در برخی از رفتارها شود، این دو سیستم نوروترانسمیتری گاهیً با یکدیگر تداخل اثر دارند. در این مطالعه نحوه تداخل اثر پیش ساز نیتریک اکساید یعنی ال-آرژنین (L-arginine) یا مهارکننده تولید نیتریک اکساید یعنی ال- نیم N(G)- nitro-L-arginine methyl-ester (L-NAME) بر میزان مصرف غذا متعاقب تزریق مرفین در رتهای نر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش تحقیق: ۴۸ سر موش صحرایی نر با وزن حدود ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شده که در ۶ گروه مساوی توزیع شدند. داروها ۱۲ ساعت پس از ناشتایی و در فاز روشنایی به حیوانات تزریق و سپس آنها به قفس آزمایش جداگانه جهت سنجش میزان تغذیه منتقل گردیدند و میزان مصرف تجمعی غذای آنها در طی مدت زمان ۶۰ دقیقه (با فواصل زمانی هر ۱۵ دقیقه) و نیز برای ۴ ساعت پس از تزریق اندازه گیری شد.

یافته ها: مطالعه ما نشان داد که تجویز مرفین با دوز mg/kg ۵ میزان مصرف غذا را در۶۰ دقیقه نخست آزمون کم کرد ولی مقدار مصرف را در انتهای دوره ۴ ساعت پس از تزریق افزایش داد. تجویز توأم ال- آرژنین با دوز mg/kg ۵۰ و مرفین باعث افزایش میزان مصرف غذا در موشهای صحرایی نر در مقایسه با تجویز مرفین تنها شد. درحالیکه تزریق ال- نیم با دوز mg/kg ۵۰ اثر پرخوری القاء شده توسط مرفین را بویژه در دوره ۴ ساعت پس از تزریق کم نمود.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه بر هم کنش قوی دو سیستم اوپیوئیدی و نیتریک اکساید بر تنظیم تغذیه را که از نوع تقویتی است، تأیید می کند و احتمالاً مکانیسم آن می تواند ناشی از اثر این دو بر مسیرهای عصبی دوپامینی، گلوتامینی و یا سروتونینی مغز باشد که برای رد و یا اثبات مکانیسم های مطرح می بایست مطالعات تکمیلی صورت پذیرد.

کلید واژه ها: مرفین؛ نیتریک اکساید؛ مصرف غذا؛ ال- آرژنین؛ ال- نیم

افق‌دانش؛ فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره۱۴؛ شماره ۲؛ تابستان سال ۱۳۸۷)
دریافت: ۱۳۸۷/۲/۱۵ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۹/۱۷ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۰/۴

۱- **نویسنده مسؤول؛** استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
آدرس: قزوین- دانشگاه علوم پزشکی قزوین- دانشکده پزشکی- بخش فیزیولوژی
تلفن ۰۲۸۱-۳۳۳۶۰۰۱ نمابر: ۰۲۸۱-۳۳۶۰۹۰۴ پست الکترونیکی: mohasofi@yahoo.com
۲- استادیار، گروه آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

ژنتیک، سن و جنس از عوامل تعیین کننده میزان مصرف غذا در افراد مختلف بشمار می روند. البته فرایند کنترل تغذیه پیچیده بوده و عمدتاً به سیستم عصبی و نیز دستگاه گوارش ارتباط دارد که در این بین کنترل اصلی بر عهده سیستم عصبی مرکزی بویژه هیپو تالاموس است. این مرکز پیام هایی را دریافت می کند که نتیجه آن بروز احساس سیری یا گرسنگی می باشد. افزایش گلوکز، چربی یا اسید های آمینه خون، ترشح پپتیدهای لوله گوارش، تغییر درجه حرارت و اسمولاریته مایعات خون و اتساع معده هنگام مصرف غذا این پیامها را تشکیل می دهند. بنابراین هورمونها و نوروپپتیدهایی که در مغز یا لوله گوارش تولید می شوند الگوی مصرف غذا را تغییر خواهند داد (۳-۱).

البته به نظر می رسد که عوامل متعدد دیگری هم در امر تنظیم اشتها دخیل بوده و هنوز مطالب ناشناخته زیادی در مورد این فرایند وجود دارد که باید دانسته شود (۶-۴). از آنجایی که اوپیوئیدها بر مراکز مختلف عصبی مرتبط با تغذیه مانند مغز خلفی، آمیگدال، هیپوتالاموس و نیز سیستم اندوکرین اثر گذار بوده و نیز ترشح هورمونها، آزاد سازی میانجی عصبی و فعالیت دستگاه گوارش را تغییر می دهند، بنابراین قطعاً بر تنظیم میزان مصرف غذا نیز اثر گذار خواهند بود (۷,۹). با توجه به گستردگی سیستم اوپیوئیدی و پراکنش گیرنده های آن در مغز تأثیر آن بر عمل تغذیه چندگانه بوده و حتی ممکن است تاثیر اوپیوئیدها بر اعمال فیزیولوژیک یکسان در همه گونه ها مشابه نباشد، مثلاً در یک مطالعه نشان داده شد که تحریک سیستم اوپیوئیدی مصرف غذا را در رت افزایش داده ولی موجب کاهش مصرف آن در موش سوری می گردد (۱۰) و یا در مطالعه دیگری، تجویز آگونیستهای اوپیوئیدی موجب افزایش مصرف غذا و تجویز آنتاگونیستهای آن باعث کاهش مصرف در رت شد (۷). از سوی دیگر، نیتریک اکساید به عنوان یک میانجی شیمیایی در وساطت اثر و انتقال پیام برخی از سیستم های نوروترانسمیتری دخالت می کند. این ماده در بدن از تبدیل ال- آرژینین به ال- سیترولین تولید می شود. ال- آرژینین تولید آن را افزایش داده و ال- نیم(L-NAME) از تولید آن ممانعت می کند (۱۱). این نوروترانسمیتر گاهی مستقیماً، ولی اغلب به عنوان واسطه اثر سایر ناقلهای عصبی، ایفای نقش می کند (۱۲). آنزیم نیتریک اکساید سنتاز(NOS) هم در نقاط متعدد سیستم عصبی مرتبط با تغذیه یافت شده است. لذا نیتریک اکساید هم می تواند در تنظیم مصرف غذا تأثیر گذار باشد (۱۳). با توجه به اثر تداخلی نیتریک اکساید و مرفین در بروز برخی از رفتارهای عصبی مانند جلوگیری از تشنج (۱۴)، مهار درد (۱۵)، کاهش اضطراب (۱۶) و...، برهم کنش این دو سیستم بر امر کنترل تغذیه بسیار محتمل می نماید. از آنجایی که در این زمینه اطلاعات جامعی وجود ندارد این مطالعه با هدف تعیین اثرات تداخلی ال- آرژینین و ال- نیم (پیش ساز و مهارکننده نیتریک اکساید) با مرفین بر رفتار تغذیه ای موشهای صحرایی نر انجام گرفت.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی از ۴۸ سر موش صحرایی نر از نژاد اسپراوگ داولی با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. این حیوانات از انستیتیو پاستور خریداری شده و در دمای اتاق با تهویه مناسب و دوره نوردهی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنی نگهداری شدند و دسترسی آنها به آب و غذا آزاد بود.

گروههای آزمون: حیوانات بصورت تصادفی به ۶ گروه مساوی، زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل (که به آنها سرم نمکی با حجم ۰/۵ ml تزریق شد)

۲- گروهی که به آنها فقط مرفین ۵ mg/kg، تزریق شد.

۳- گروهی که فقط ال- نیم ۵۰ mg/kg، دریافت کردند.

۴- گروهی که فقط ال- آرژینین ۵۰ mg/kg، دریافت کردند.

۵- گروهی که به آنها مرفین ۵ mg/kg و ال- آرژینین ۵۰ mg/kg، توأم تزریق شد.

۶- گروهی که مرفین ۵ mg/kg و ال- نیم ۵۰ mg/kg توأم دریافت کردند. مرفین از شرکت تماد و بقیه داروها از شرکت سیگما تهیه گردید.

روش اجرای آزمون: موشها به مدت ۱۲ ساعت از غذا و آب محروم شده و به منظور عادت کردن با شرایط محیط، ۲ساعت زودتر به محل آزمایش منتقل شدند. قبل از شروع آزمون نمونه ها با ترازوی دقیق توزین شده و آنگاه به هر گروه، داروی مورد نظر به صورت داخل صفاقی (به گروه کنترل سرم نمکی) تزریق شد، سپس هر موش جداگانه به درون قفس شیشه ای مخصوص از جنس پلکسی گلاس جهت مشاهده بهتر منتقل که

Archive of SID
www.SID.ir

حاوی ظرف غذای توزین شده (یکسان برای همه نمونه ها) بود، و طی مراحل زمانی ۱۵، ۳۰، ۴۵و۶۰ دقیقه و۴ ساعت پس از تزریق دارو، میزان مصرف غذای آنها محاسبه شد. در این آزمون چنانچه حیوانی بیش از ۱۰۰ دقیقه از خوردن امتناع می کرد از مطالعه کنار گذاشته می شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: در پایان داده های جمع آوری شده مربوط به میزان مصرف غذا در گروههای مختلف آزمون توسط نرم افزار SPSS و با آزمون ANOVA یکطرفه و بدنبال آن تست دانت مقایسه و تحلیل آماری شدند و مقدار$p<۰/۰۵$ به عنوان حد معنی دار تفاوتها در نظر گرفته شد.

یافته ها

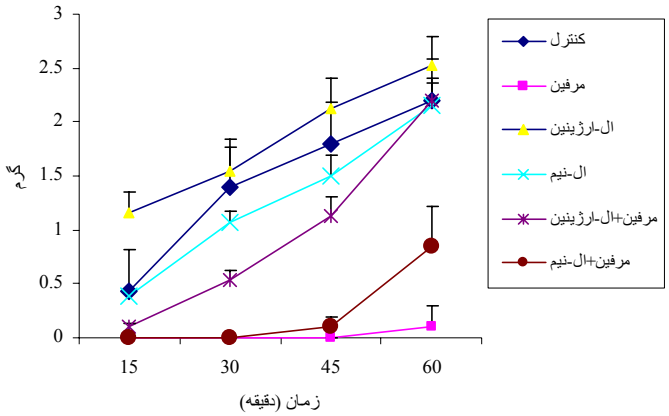
۱- تأثیر مرفین بر مصرف غذا: یافته های این مطالعه نشان داد که تجویز مرفین با دوز 5mg/kg باعث کاهش مصرف غذا در یک ساعت نخست آزمون در مقایسه با گروه کنترل شد ($p<۰/۰۰۰۱$). ولی میزان مصرف را در ۴ ساعت پس از تزریق افزایش داد ($p<۰/۰۰۱$). یعنی مرفین دارای الگوی دو مرحله ای (کاهش ابتدایی و سپس افزایش) قابل توجهی در دوز تزریق شده بود. مرفین همچنین باعث بروز تأخیر در شروع تغذیه در مقایسه با گروه کنترل شد ($p<۰/۰۰۱$).

۲- تأثیر ال-آرژینین بر مصرف غذا: تجویز منفرد ال-آرژینین به مقدار 50 mg/kg میزان مصرف را در هر دو دوره پس از تزریق افزایش داد که در مقایسه با گروه کنترل، ۱۵ دقیقه اول و ۴ ساعت انتهایی آن از اهمیت برخوردار بود (هر دو $p<۰/۰۰۱$).

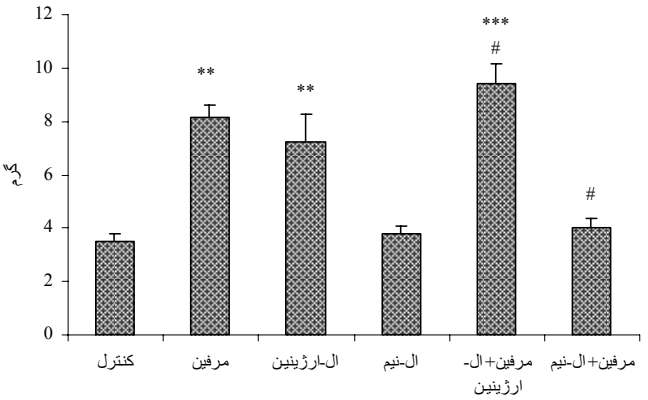
۳- تأثیر ال-نیم بر مصرف غذا: تزریق مهارکننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز یعنی L-NAME به میزان 50mg/kg به تنهایی تأثیر مهم آماری بر میزان مصرف غذا نداشت.

۴- تأثیر مرفین و ال-آرژینین بر مصرف غذا: تجویز ال-آرژینین ازکاهش مصرف غذا توسط مرفین در ساعت نخست آزمون اندکی کاست البته میزان مصرف غذا در این مرحله تفاوت آماری با گروه کنترل نداشت. از طرفی تجویز توأم این دو مصرف غذا را در دوره زمانی ۴ ساعت پس از تزریق افزایش بیشتری بخشید، بطوری که این افزایش هم از گروه کنترل ($p<۰/۰۰۰۱$) و هم از گروه مرفین تنها ($p<۰/۰۵$) بیشتر بود.

۵- تأثیر مرفین و ال- نیم بر مصرف غذا: ال- نیم اثر پر خوری ناشی از مرفین را در ۴ ساعت پس از تجویز مهار کرد ($p<۰/۰۵$). مصرف توام این دو نیز باعث کاهش مصرف غذا در ساعت نخست آزمون نسبت به گروه کنترل شد ($p<۰/۰۰۳$).



نمودار ۱: مقایسه میزان مصرف غذا در ۶۰ دقیقه ابتدایی آزمون در گروههای مختلف (n=۸) تجویز مرفین و ال- نیم میانگین مصرف غذا در ساعت نخست آزمون نسبت به گروه کنترل کم نمود ($p<۰/۰۰۰۱$ و $p<۰/۰۰۳$). ال-آرژینین میزان مصرف را ۱۵ دقیقه اول پس از تزریق نسبت به گروه کنترل افزایش داد ($p<۰/۰۰۱$).



نمودار ۲: میزان مصرف غذا در ۴ ساعت پس از تزریق در گروههای مختلف آزمون (n=۸) **=$p<۰/۰۵$ و ***=$p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل و $p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه مرفین

بحث

در این مطالعه نقش ال-آرژینین و ال- نیم بر اثر مرفین بر میزان مصرف غذا مورد بررسی قرار گرفت. تجویزحاد مرفین با دوز 5 mg/kg باعث کاهش مصرف غذا در یک ساعت نخست پس از تزریق شد ولی میزان مصرف آن را در دوره زمانی ۴ ساعت پس از تزریق افزایش داد که به نظر می رسد علت

Archive of SID
www.SID.ir

کاهش مصرف در ساعت ابتدایی تزریق، بروز آرامبخشی در حیوانات باشد. تجویز ال- آرژینین به همراه مرفین باعث افزایش میزان مصرف غذا بویژه در دوره زمانی ۴ ساعت پس از تجویز مرفین در موشهای صحرایی نر گردید. درحالیکه تزریق ال- نیم اثراتی عکس اثر ال- آرژینین را بروز داد.

نتایج ما نشان از تداخل اثر پر اهمیت این دو سیستم شیمیایی عصبی بر رفتار تغذیه دارد.

مطالعات موجود نیز برخی از این بر هم کنش ها را در رفتارهای مختلف حیوانات نشان داده است. برای نمونه تجویز ال-آرژینین به موشها اثر ضد تشنجی مرفین با دوز کم را تقویت می کند که نالوکسان با دوز کم تأثیری بر آن ندارد (۱۴). یا در مطالعه دیگری در این زمینه، تجویز داخل نخاعی ال- نیم با مهار سیستم گلوتامات- نیتریک اکساید اثر ضد دردی مرفین را در تست درد فرمالین تغییر داد (۱۵). همچنین در بررسی علمی دیگری، تزریق داخل بطنی مرفین اضطراب را در مدل ماز بعلاوه ای کم نمود و تزریق ال- نیم قبل از آن مانع بروز اثر مرفین شد (۱۶). در بررسی مشابهی، ال-آرژینین اثر ضد اضطرابی مرفین راکم ولی فعالیت حرکتی موشها را افزایش داد و بر عکس ال- نیم فعالیت حرکتی افزایش یافته ناشی از مرفین را کم نمود (۱۷). کالیگنانو (۱۸) در یک مطالعه مشابه با تحقیق حاضر که بر روی موشهای سوری انجام داد مشاهده کرد که تزریق حاد ال- آرژینین با دوز۱۰ میلی گرم/کیلو گرم و مرفین با دوز mg/kg ۲/۵ باعث افزایش لوکوموشن و مصرف غذا طی۱۲۰ دقیقه اول پس از تزریق می شود ولی با تجویز ال- نیم با دوز mg/kg۱۰ اثر افزایشی مرفین تضعیف می گردد. دستاوردهای پژوهش اخیر هم راستا با نتایج ما در این زمینه است البته با این تفاوت که در مطالعه ما بدنبال تجویز مرفین، مصرف غذا در ساعت اول تجویز کاهش یافت که این ممکن است به علت دوز مصرفی مرفین mg/kg ۵ باشد که در موشها ایجاد آرامبخشی می نمود و بتدریج با کاسته شدن از شدت آن، اثر پرخوری ناشی از مرفین در موشها بروز می یافت. لذا در ساعات انتهایی آزمون ما، میزان مصرف غذا در گروه های دریافت کننده مرفین افزایش چشمگیری پیدا می کرد.

مرفین و NO در بسیاری از فرایندهای فیزیوپاتولوژیک مشارکت دارند که گاهی نتیجه تداخل آنها تقویت و گاهی هم تضعیف اثر دیگری می باشد.

در مورد مکانیسم های تداخلی این دو سیستم شاید بتوان اظهار کرد که سیستم نیتریک اکساید و اوپیوئیدی با ساز و کار جداگانه ای بر امر تغذیه اثر گذاشته ولی نتیجه نهایی و شاید هم مکانیسم های سلولی درگیر شونده آنها مشترک باشد. دیگر اینکه این دو بر سایر ناقلهای عصبی مرتبط با رفتار مورد نظر اثر گذاشته باشند. برای مثال، یکی از مکانیسم های اصلی اثر اوپیوئیدها، ریلیز دوپامین در برخی نقاط مغز مثل هسته آکومبنس است که به آن اثر کلاسیک هم اطلاق می شود (۱۹). دلایل زیادی وجود دارد که مرفین چرخه زیستی دوپامین را در نقاط متعددی از مغز افزایش می دهد و باعث افزایش تحرک و مصرف غذا در آنها می شود (۲۰). مشابه به آن، نیتریک اکساید هم بر سیستم دوپامینرژیک مغز اثر گذار بوده و NO قادر است بازجذب دوپامین رادر سیناپس ها از طریق مهار پروتئین های بازجذب کننده، کاهش (۲۱) و رهایش دوپامین را در نواحی مختلف مغز افزایش دهد (۱۲) و سبب تقویت سیستم دوپامینرژیک گردد. لذا یکی از نقاط مشترک اثر NO و مرفین می تواند فعال سازی سیستم دوپامینرژیک مغز باشد (۲۲).

علاوه بر مسیر دوپامینی، مکانیسم تداخلی دیگر این دو ممکن است هدف گیری سیستم گلوتامینرژیک مغز باشد یعنی تحریک سیستم گلوتامینرژیک مغز توسط مرفین و بدنبال آن فعال شدن چرخه تولید NO در مغز. تحریک گیرنده های NMDA گلوتاماتی نورونهای پس سیناپسی توسط مرفین با افزایش کلسیم درون سلولی موجب تحریک آنزیم نیتریک اکساید سنتاز موجود شده و تولیدNO را سبب می گردد و NO هم براحتی به اطراف انتشار یافته و اثرات متعددی را در سیستم عصبی بروز می دهد (۱۸,۲۲,۲۳). آنزیم مولد نیتریک اکساید در نقاط متعددی از مغز بویژه نواحی مرتبط با کنترل تغذیه یافت می شود لذا این فرضیه قوت می گیرد که اوپیوئیدها و مرفین از طریق سیستم گلوتامینرژیک و تنظیم تولید نیتریک اکساید در این مناطق اثر تداخلی خود را بروز می دهند (۱۳,۱۸).

از طرفی سیستمهای دیگر عصبی نیز مطرح هستند برای نمونه مشخص شده که مصرف مکرر اوپیوئیدها فعالیت سیستم

Archive of SID
www.SID.ir

سروتونرژیک را زیاد و از این طریق حساسیت سیستم دوپامینی مغز را افزایش می دهد. NO نیز بر سیستم سروتونرژیک مرکزی اثر گذار است و لذا از این مسیر هم این دو بر هم کنش داشته و این می تواند بر تنظیم مصرف غذا مؤثر باشد (۲۵).

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان از تداخل قوی دو سیستم نیتریک اکساید و اوپیاتها بر رفتار تغذیه ای موشها دارد و در این رابطه حداقل دخالت غیر مستقیم سیستم های عصبی دوپامینی، گلوتامینی و یا سروتونینی مغز مد نظر می باشد. برای کشف مکانیسم دقیق سلولی این تداخلات انجام مطالعات بیشتر ضروری است.

تشکر و قدردانی

از حمایت و همکاری شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین در اجرای این طرح صمیمانه قدردانی می شود.

References:

1- Koeppen BM, Principle of medical physiology,14th ed .Mosby, 2006: 612 .

2- Ganong WF, Review of medical physiology, 20th ed .Mosby, 2001: 197.

3- Norton P , Falcigila G , Gist D: Physiologic control of food intake by neural and chemical mechanisms. J Am Diet Assoc, 1993; 93(4): 450-4.

4- Gaskin FS ,Farr SA : Gherlin-induced feeding is dependent on nitric oxide. peptides, 2003; 24(6): 913-8.

5- Holger Kittner, Heike Franke, Julia I. Harsch ,Ibrahim M. Enhanced food intake after stimulation of hypothalamic P2Y1 receptors in rats: modulation of feeding behaviour by extracellular nucleotides. European Journal of Neuroscience, 2006; 24: 2049 -51.

6- Sugimoto Y, Hirose H, Yagura T, Yamada J. Leptin inhibits food intake without affecting brain NOx levels in food-deprived mice. Biol Pharm Bull. 2003;26(1): 105-7.

7- Glass MJ, Billington CJ. Opioides and food intake: distributed functional neuronal pathways . Neuropeptides, 1999; 33 (5): 389 - 95.

8- Yeomans MR, Gray RW. Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. Neurosci Biobehav Rev. 2002; 26(6): 713-28.

9- Sills T L , Vaccarino F J. Individual Differences in the Feeding and Locomotor Stimulatory Effects of Acute and Repeated Morphine Treatments. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1998; 60: 293–303.

10- Marrazzi MA, McQuarters A, Barnes C. Male/female comparison of morphine effect on food intake relation to anorexia nervosa . Pharmacol Biochem Behav.1996; 53(2): 433-5.

11- Wiesinger H. Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in nervous system. Prog Neurobiol, 2001; 64: 365-391.

12- Wenhua W, Svanberg E, Dick D and Lundholm K. NOS isoenzyme content in brain nuclei as related to food intake in experimental cancer cachexia. Molecular Brain Res ,2005; 134(2): 205-214 .

13- Prast H, Phillippu A. Nitric oxide as moudlator of neuronal function. Prog Neurobiol, 2001; 64: 51-68.

14- Khavandgar S, Homayon H, Dehpour AR. Mediation of NO in inhibitory effect of morphine against electroshok-induced convulsions in mice, Brain Res, 2003; 74(4): 795-801.

15- Watanbe C,Okuda K. Evidance that NO-glutamate cascade modulates spinal antinociceptive effect of morphine . Brain Res, 2003; 14(9): 77-86.

Archive of SID

www.SID.ir

16- Shin IC, Kim HC, Swanson J, Hong JT, Oh KW. Anxiolytic effects of acute morphine can be modulated by nitric oxide systems. Pharmacology 2003; 68(4): 183-9.

17- Kahveci N, Gulec G, Ozluk K. Effects of intracerebroventricularly-injected morphine on anxiety, memory retrieval and locomotor activity in rats: involvement of vasopressinergic system and nitric oxide pathway. Pharmacol Biochem Behav 2006; 85(4): 859-67.

18- Calignano A, Persico P, Mancuso F, Sorrentino L: Endogenous nitric oxide modulates morphine-induced changes in locomotion and food intake in mice. Eur J Pharmacol 1993; 16 (3): 415-9.

19- Di-Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. Behav Brain Res. 2002; 137: 75–114.

20- Bailer UF,Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nevrosa. Curr Drug Target Cns Neurol Disord 2003; 2(1): 53-9.

21- Wong CS, Cherng CH. Effect of NMDA receptor antagonists on inhibition of morphine tolerance in rats. Eur J Pharmacol 1996; 297: 27-32.

22- Sahraei H, Zarei F, Eidi A, Oryan S, Shams J, Khoshbaten A, Zarrindast MR. The role of nitric oxide within the nucleus accumbens on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in morphine sensitized rats. Eur J Pharmacol 2007; 556(1-3): 99-106.

23- Sakurada T, Komatsu T, Sakurada S. Mechanisms of nociception evoked by intrathecal high-dose morphine. Neurotoxicology 2005; 26(5): 801-9.

24- Bichoy H, Gabra EA, Tahia TD, Mohamed S. The role of the NO/NMDA pathways in the development of morphine withdrawal induced by naloxone in vitro. Pharmacological Research 2005; 51, (4): 319-327.

25- Raimondi L, Alfrano C. Methylen-dependent release of NO and dopaminergic in the CNS modulates food intake in fasting rats. B.J.Pharmacol 2007; 150(8): 1003-10.

Archive of SID

www.SID.ir