Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۸، شماره ۲، پاییز و زمستان ۸۳

نقش نیتریک اکساید موجود در هسته آکومبانس بر القاء تحمل انگیزشی به مرفین در موش صحرائی نر

هدایت صحرائی [۱]، فاطمه زرعی [۲]، شهربانو عریان [۳]، مریم عیدی [۲]، حمیرا زردوز [۴]، جمال شمس [۴]

۱- دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری
۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شمال تهران
۳- دانشگاه تربیت معلم، گروه زیست شناسی
۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

چکیده

شیوع اعتیاد به اپیوئیدها در ایران نسبتا بالاست. چون مکانیسم‌های اعتیاد به اوپیوئیدها ناشناخته مانده است، این مشکل اجتماعی نیز تا کنون حل نشده است. در این تحقیق، اثر نیتریک اکساید موجود در هسته آکومبانس بر بیان و کسب تحمل انگیزشی انگیزشی به مرفین با استفاده از روش غیر طرفدار ترجیح مکان شرطی شده در موشهای بزرگ نر نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) بررسی شده است.

تجویز مرفین (۲/۵ mg/kg، ۵ و ۷/۵) به حیوانات سبب القاء ترجیح مکان شرطی شده گردید. هفت روز پس از جراحی و کانول گذاری، به حیوانات مرفین (۱۲/۵ mg/kg، ۲۵ و ۵۰، برای سه روز متوالی) تزریق شد تا در آنها نسبت به مرفین تحمل انگیزشی القاء شود که در این حیوانات مرفین (۵ mg/kg) قادر به القاء ترجیح مکان شرطی شده نبود. تجویز دوز کم پیش ساز نیتریک اکساید یعنی ال-آرژینین (۰/۳ µg/rat) به داخل هسته آکومبانس در روز تست سبب افزایش و تجویز دوز زیاد آن (۳ µg/rat) باعث کاهش بیان تحمل انگیزشی به مرفین شد. تجویز داخل هسته آکومبانس مهار گر سنتز نیتریک اکساید یعنی L-NAME در دوزهای کم و متوسط (۰/۳ µg/rat، ۱) منجر به افزایش و تجویز دوز زیاد این دارو (۳ µg/rat) سبب کاهش بیان تحمل انگیزشی به مرفین شد. تجویز دوز کم ال-آرژینین (۰/۳ µg/rat) به حیوانات پیش از تجویز مرفین (۱۲/۵ mg/kg، ۲۵ و ۵۰، سه بار در روز و برای سه روز متوالی) بر کسب تحمل انگیزشی به مرفین در این حیوانات بی اثر بود در حالیکه تجویز دوزهای متوسط و زیاد این دارو (۱ µg/rat و۳) سبب کاهش کسب تحمل انگیزشی به مرفین شد. تجویز داخل هسته آکومبانس L-NAME (۰/۳ µg/rat، ۱ و ۳) منجر به افزایش کسب تحمل انگیزشی به مرفین در این حیوانات شد.

از این آزمایشات اینگونه استنباط میشود که نیتریک اکساید موجود در هسته آکومبانس نقش مهمی را در کسب و بیان تحمل انگیزشی انگیزشی به مرفین بازی می کند.

واژه‌های کلیدی : مرفین، تحمل انگیزشی، هسته آکومبانس، نیتریک اکساید.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

شیوع بالای اعتیاد به اپیوئیدها در کشور ما از جمله مواردی است که توجه به درمان معتادان را ضروری می سازد متاسفانه زوایای مختلف وابستگی به اپیوئیدها کاملا روشن نیست. مصرف اپیوئیدها می تواند به القاء تحمل به اثرات آنها منجر شود. تحمل به حالتی اطلاق میشود که در اثر مصرف مزمن اوپیوئیدها، اثر این داروها به تدریج کاهش یافته و بنابراین برای ایجاد اثر اولیه نیاز به دوزهای بالاتری از دارو می‌باشد [۱ و ۲ و ۳]. چون تحمل نسبت به همه اثرات اوپیوئیدها ایجاد نمیشود، بروز حالت مسمومیت در معتادان به مواد مخدر یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در بین این افراد می‌باشد [۳]. تحمل به اثرات پاداشی اوپیوئیدها که تحمل انگیزشی نامیده می‌شود، از مهمترین عوامل افزایش مصرف آنها می‌شود. مکانیسمهای درگیر در تحمل انگیزشی به اوپیوئیدها بخوبی شناخته نشده اند اما آزمایشات نشان داده‌اند که تغییرات وسیع سلولی و مولکولی در نواحی مختلف دستگاه عصبی در هنگام بروز تحمل انگیزشی به وقوع می پیوندد. برخی از این تغییرات عبارتند از غیر حساس شدن و یا تنظیم کاهشی تعداد گیرنده های اوپیوئیدی در مناطق مختلف دستگاه لیمبیک و مناطق پاداشی مغز [۴]، افزایش بیوسنتز اوپیوئیدهای درونزاد مانند پرو-دینورفین و اندورفین و پرو-انکفالین [۱]، تغییرات گیرنده های گلوتاماتی NMDA و دوپامینی [۵ و ۶ و ۷] و تغییر در بیوسنتز دوپامین و گلوتامات [۵ و ۶]، افزایش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز (AC)، ودر نتیجه افزایش مقدار آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) و افزایش نفوذ پذیری غشاء به یون پتاسیم در هنگام پیدایش تحمل انگیزشی به اوپیوئیدها دیده شده است [۸]. از نظر آناتومیکی هم تغییرات وسیع در اندازه و تعداد سیناپسها [۳]، شکل نورونها و نوروفیلامانهای درون سلولی که در انتقال نقش دارند [۹] گزارش شده است. از سوی دیگر، هسته آکومبانس به عنوان یکی از مراکز پاداشی در مغز بیشترین تغییرات را در هنگام مصرف مزمن داروهای مخدر متحمل می شود [۱۰]. انتقالات شیمیائی گلوتاماتی در این هسته از عوامل اصلی بروز پاداش و تحمل انگیزشی می باشد که حداقل قسمتی از اثرات خود را با فعال کردن مسیر نیتریک اکساید انجام می دهد [۱۱]. در تحقیقات قبلی نشان داده شده است که تغییر در فعالیت سیستم نیتریک اکساید در این هسته می تواند به تعدیل عملکرد مرفین در القاء تقویت مثبت در موشهای بزرگ منجر شود [۱۲]. در این تحقیق با استفاده از روش ترجیح مکان شرطی شده اثر نیتریک اکساید موجود در هسته آکومبانس بر کسب و بیان تحمل انگیزشی به مرفین در موشهای بزرگ آزمایشگاهی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این تحقیق از موشهای بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد Wistar با میانگین وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۴ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی ودر دمای ۲۴-۲۲ درجه با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۶-۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

جراحی و کانول‌گذاری

برای تزریق داروها به داخل هسته آکومبانس، کانولهای راهنما در داخل جمجمه حیوانات کار گذاشته می‌شد. به این منظور، حیوانات با استفاده از پنتوباربیتال سدیم (۵۰-۴۵ mg/kg) بیهوش شده و موی سر آنها چیده می‌شد، سپس در داخل دستگاه استریوتاکس قرار گرفته و

www.SID.ir

Archive of SID

یک کانول راهنما در فاصله ۱ میلیمتری بالای قسمت پوسته هسته آکومبانس قرار داده می‌شد. مشخصات محل کار گذاری کانول بر طبق اطلس پاکسینو: ۰/۹ میلیمتر از خط وسط، ۱/۸ میلیمتر جلوتر از نقطه برگما، ۷/۲ میلیمتر از سطح جمجمه بود [۱۳]. تزریق توسط یک سرنگ هامیلتون ۵ میکرولیتری انجام می‌شد (۰/۵ میکرولیتر در هر طرف در مدت یک دقیقه) پس از تزریق کانول به مدت ۲ دقیقه در محل باقی میماند تا دارو در محل منتشر شود سپس کانول تزریق به آرامی و در طول یک دقیقه از محل خارج می‌شد. پس از انجام آزمایشات حیوانات بیهوش و سپس سر حیوان با محلول فرمالین ۱۰٪ فیکس شده و برای تعیین محل تزریق برشهای ۴۰ میکرونی از مغز تهیه شده و رنگ آمیزی شده و محل تزریق با استفاده از اطلس پاکسینو تعیین می‌شد. اطلاعات مربوط به نمونه هائی که محل تزریق در آنها خارج از پوسته هسته آکومبانس بود از نتایج حذف می‌شدند.

روش القاء تحمل انگیزشی به مرفین

برای القاء تحمل انگیزشی در به مرفین، به مدت سه روز و هر روز یکبار یکی از سه دوز (۱۲/۵ mg/kg، ۲۵ یا ۵۰) مرفین به صورت زیر جلدی به حیوانات تزریق می شد [۱۴]. چون دوز ۲۵mg/kg بهترین جواب را نشان داد، این دوز بعنوان دوز اپتیمم در سایر آزمایشات مورد استفاده قرار گرفت.

روش کار

برای انجام آزمایش ترجیح مکان شرطی شده از دستگاه چوبی مخصوصی استفاده شد که از دو قسمت مجزا تشکیل شده است [۱۵]. این دو قسمت دارای ابعاد مساوی ۳۰× ۳۰× ۳۰ سانتی متر (طول و عرض و ارتفاع) میباشند که توسط یک دریچه گیوتینی مرکزی میتوانند با هم در ارتباط باشند. رنگ دیواره های هر دو طرف سفید اما دیوارهای هر قسمت دارای تزئینات متمایز از طرف دیگر بود. کف هر قسمت نیز دارای خراشیدگیهائی بود که از طرف مقابل متمایز بود (جهت خراشیدگیها در یک طرف عمود بر دریچه مرکزی و در طرف دیگر موازی با دریچه مرکزی بود). دوره آزمایش ترجیح مکان شرطی شده که بلافاصله در روز پس از القاء تحمل انگیزشی شروع می‌شد پنج روز بود که شامل مراحل زیر بود:

الف) محله پیش شرطی‌سازی: در اولین روز هر دوره که روز آشنائی نامیده میشود پس از برداشتن دریچه گیوتینی، هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه قرار میگرفت تا آزادانه در دستگاه گردش کرده و با محیط آن آشنا شود. زمان سپری شده در هر قسمت دستگاه در این روز ثبت می‌شد. نتایج نشان داد که در این دستگاه حیوانات تمایل ذاتی به هیچکدام از دو قسمت نشان نمی دهند و بنابراین از روش غیر طرفدار (Un-Biased) برای ادامه کار استفاده شد. در این روش نیمی از حیوانات در هر سری در یک قسمت شرطی شده و نیم دیگر در طرف مقابل (به این ترتیب طراحی بصورت متعادل (Cuonterbalance) بود).

ب) مرحله شرطی‌سازی: برای اینکه حیوان را به مکان معینی شرطی کنیم، طی مدت سه روز بطور متناوب به آنها دارو تزریق می کردیم. به این ترتیب که در ساعت ۹ صبح روز دوم، پس از توزین حیوانات، مرفین را بصورت زیر جلدی (s.c.) به هر حیوان تزریق و پس از بستن دریچه گیوتینی آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در یکی از دو قسمت دستگاه قرار می دادیم. شش ساعت بعد پس از توزین مجدد به حیوانات سالین تزریق میکردیم و آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در قسمت مخالف قرار می دادیم. در روز سوم زمان تزریق مرفین و سالین بر عکس می‌شد (صبح سالین و عصر مرفین). در روز چهارم زمان تزریقات مانند روز دوم بود.

www.SID.ir

Archive of SID

ج) مرحله پس از شرطی‌سازی: در روز پنجم آزمایشات (آخرین روز هر دوره آزمایش)، ابتدا دریچه گیوتینی برداشته می شد و سپس هر حیوان در داخل دستگاه قرار می‌گرفت و برای مدت ۱۰ دقیقه اجازه حرکت آزادانه در هر دو قسمت دستگاه را داشت. مدت زمان توقف هر حیوان در هر قسمت دستگاه ثبت شده و زمان توقف در قسمت دریافت دارو (Drug-Paired) از زمان توقف حیوان در قسمت دریافت سالین (Saline-Paired) کم شده و به عنوان نمره شرطی شدن (Conditioning Score) به عنوان نمادی از اثر دارو در القاء شرطی شدن در نظر گرفته می شد.

داروها

دراین تحقیق مرفین سولفات (تماد- ایران)، ال-آرژینین و L-NAME (سیگما-آمریکا) مورداستفاده قرار گرفتند. مرفین سولفات در سالین حل شده و با حجم ml/kg ۱ بصورت زیر جلدی (s.c.) مورد استفاده قرار گرفت. ال-آرژینین و L-NAME در سالین استریل حل شده و همچنانکه در بالا ذکر شد به حجم ۱میکرولیتر/ رات، در داخل قسمت پوسته هسته آکومبانس تزریق شد.

گروه بندی دارویی

بررسی القاء تحمل انگیزشی به مرفین : دراین مرحله از آزمایشات دوزهای مختلف مرفین (۱۲/۵ mg/kg، ۲۵ و ۵۰) در سه روز متوالی به موشها تزریق شده و سپس موشها با دوز مؤثر مرفین مراحل شرطی‌سازی را طی میکردند. در روز تست، حیوانات بدون دریافت هیچ داروئی تست می‌شدند. نتایج نشان داد که دوز ۲۵ mg/kg بهترین تحمل انگیزشی را در حیوانات القاء میکند لذا در ادامه آزمایشات از این دوز به عنوان دوز اپتیمم استفاده شد.

بررسی اثر تزریق داخل هسته آکومبانس ال-آرژینین و L-NAME بر بیان تحمل انگیزشی به مرفین :

در این سری از آزمایشات ابتدا حیوانات به مرفین تحمل انگیزشی پیدا کردند. سپس مراحل شرطی‌سازی در آنها با دوز مؤثر مرفین انجام شد و در نهایت در روز تست ۱۰ دقیقه قبل از شروع تست به داخل هسته آکومبانس آنها ال-آرژینین (۰/۳ µg/rat، ۱ و ۳) تزریق شده و پس از آن در داخل دستگاه قرار گرفتند و به مدت ۱۰ دقیقه رفتار آنها ثبت شد. مشابه همین کار برای L-NAME (۰/۳ µg/rat، ۱ و ۳) نیز انجام شد.

بررسی اثر تزریق داخل هسته آکومبانس ال-آرژینین و L-NAME بر کسب تحمل انگیزشی به مرفین

در این سری از آزمایشات، در روزهای القاء تحمل انگیزشی قبل از تزریق مرفین، به داخل هسته آکومبانس حیوانات دوزهای مختلف ال-آرژینین (۰/۳ µg/rat، ۱ و ۳) و یا L-NAME (۰/۳ µg/rat، ۱ و ۳) تزریق شده و پس از آن مراحل شرطی‌سازی در آنها با دوز مؤثر مرفین انجام شد و در نهایت در روز تست بدون دریافت داروئی در داخل دستگاه قرار گرفتند و به مدت ۱۰ دقیقه رفتار آنها ثبت شد.

تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات بدست آمده بصورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد (Mean ± SEM) نمره شرطی شدن بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن تست S-N-K استفاده شد. $P < ۰/۰۵$ مرز معنی دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج

القاء ترجیح مکان شرطی شده در موشهای طبیعی و تحمل انگیزشی یافته به مرفین توسط مرفین :

در این آزمایش، موشها به دو دسته تقسیم شدند. دسته اول (هفت گروه حیوان) به روش ذکر شده در قسمت روشها در روزهای شرطی‌سازی، سالین یا دوزهای مختلف مرفین (۰/۵ mg/kg-۱۰) دریافت کرده و در روز تست بدون دریافت هر گونه داروئی آزمایش شدند. نتایج نشان می دهد که تجویز مرفین در این حیوانات سبب افزایش قابل توجه تمایل آنها به قسمت دریافت دارو شده است [F(6,56)=4.61, P<0.0003] (شکل ۱ A).

چون دوز mg/kg ۵ موفین بهترین جواب را القاء کرد، در قسمتهای بعدی آزمایش برای شرطی‌سازی حیوانات از این دوز استفاده گردید.

در دسته دوم (چهار گروه حیوان) ابتدا حیوانات سه روز متوالی سالین یا دوزهای مختلف مرفین (۱۲/۵ mg/kg ۲۵ یا ۵۰) را دریافت کرده و سپس با دوز ۵ mg/kg مرفین شرطی‌سازی در مورد آنها انجام شد. نتایج نشان داد که حیواناتی که در سه روز القاء تحمل انگیزشی مرفین دریافت کرده بودند، پاسخی به مرفین در هنگام شرطی‌سازی ندادند ولی گروه دریافت کننده سالین بخوبی با مرفین شرطی شدند. بهترین پاسخ در این آزمایش با دوز ۲۵ mg/kg مرفین القاء شد لذا در آزمایشات بعدی برای القاء تحمل انگیزشی به مرفین از این دوز استفاده شد [F(3,30)=7.67, P<0.001] (شکل ۱ B).

بررسی اثر تجویز داخل هسته آکومبانس ال-آرژنین و L-NAME بر بیان تحمل انگیزشی به مرفین :

در این سری از آزمایشات از دو دسته حیوان (هر دسته شامل چهار گروه) استفاده شد. در دسته اول هر چهار

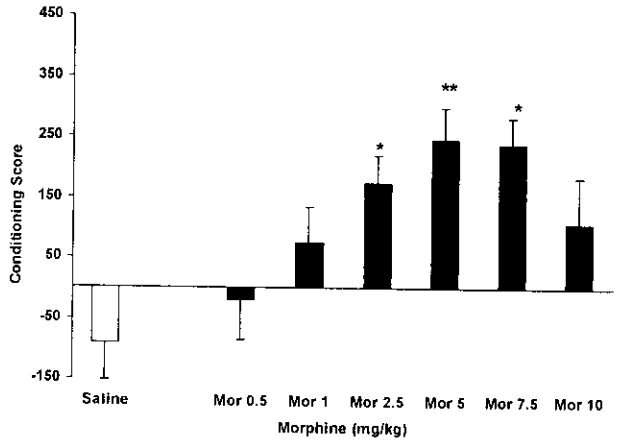


Fig. 1A

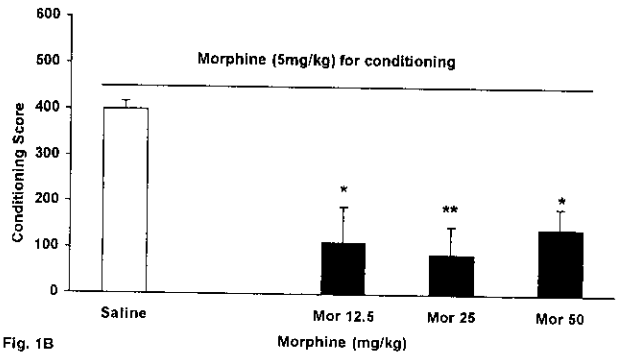


Fig. 1B

شکل ۱- اثر تجویز دوزهای مختلف مرفین در موشهای سالم (A) و موشهای تحمل انگیزشی یافته به مرفین (B). موشها به روش گفته شده در متن، نسبت به مرفین شرطی شدند. در قسمت A موشها تمایل زیادی را برای قسمت دریافت مورفیسن نشان دادند. در قسمت B موشهای تحمل انگیزشی یافته به مرفین تمایل زیادی برایی قسمت دریافت مرفین نشان ندادند. نتایج به صورت (Mean ± SEM) در مورد ۸ سر حیوان است. **P<0.01, *P<0.05

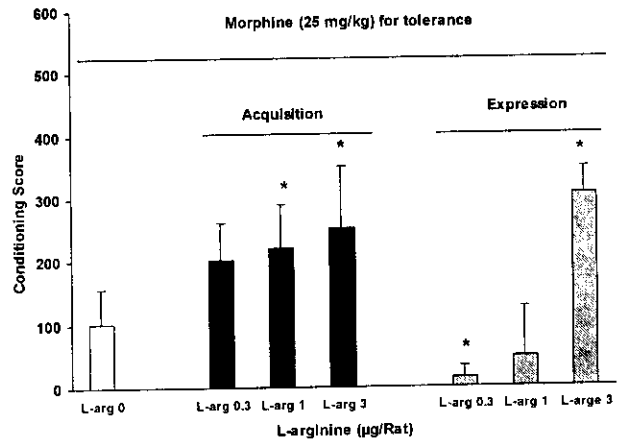
گروه از حیوانات سه روز متوالی مرفین (۲۵mg/kg) دریافت کردند و نسبت به مرفین تحمل انگیزشی پیدا کرند. این حیوانات سپس مراحل شرطی‌سازی با مرفین را طی کردند. در روز تست و ۱۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش به داخل هسته آکومبانس این حیوانات دوزهای مختلف ال-آرژنین (۰/۳، ۱ و ۳ µg/rat) تزریق شد. نتایج نشان داد که دوز کم

www.SID.ir

Archive of SID

ال-آرژنین (۰/۳ µg/rat) سبب افزایش بیان تحمل انگیزشی به مرفین میشود ولی دوز زیاد ال-آرژنین (۳ µg/rat) سبب کاهش بیان تحمل انگیزشی به مرفین میشود [F(3,37)=42.3, P<0.01].

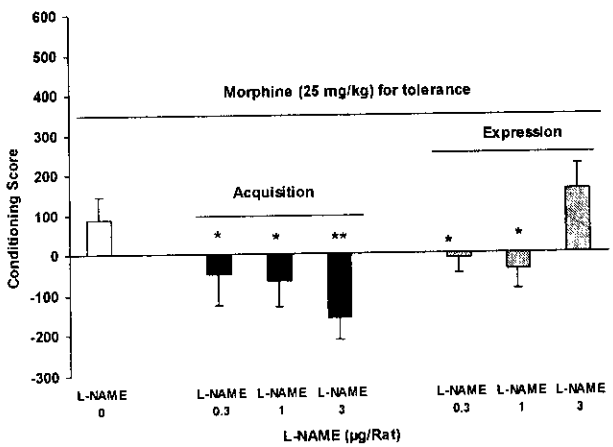
در دسته دوم حیوانات نیز تمام مراحل القاء تحمل انگیزشی و شرطی‌سازی مانند دسته اول انجام شد اما در روز تست قبل از شروع آزمایشات به جای ال-آرژنین در داخل هسته آکومبانس حیوانات L-NAME (۰/۳ µg/rat، ۱ و ۳) تزریق شد. نتایج نشان میدهد که دوزهای کم و متوسط L-NAME سبب افزایش بیان تحمل انگیزشی القاء شده توسط مرفین میشوند [F(3,37)=2.9, P<0.05] (شکل ۲).



شکل ۲- اثر تجویز حاد و مزمن داخل هسته آکومبانس ال-آرژنین بر تحمل انگیزشی القاء شده توسط مرفین. حیوانات به روشی که در متن گفته شده است نسبت به مرفین تحمل انگیزشی پیدا کردند. سپس این حیوانات با مرفین شرطی شدند. در قسمت حاد حیوانات در روز تست قبل از آزمون، ال-آرژنین دریافت کردند. در گروه مزمن، حیوانات در روزهای دریافت مرفین ال-آرژنین هم دریافت می‌کردند. همچنانکه در شکلها پیداست، تجویز ال-آرژنین به داخل هسته آکومبانس بیان تحمل انگیزشی به مرفین را بصورت وابسته به دوز ابتدا تقویت و سپس کاهش داده است اما کسب القاء تحمل انگیزشی به مرفین را افزایش داده است. نتایج به صورت (Mean ± SEM) در مورد ۸ سر حیوان است. *P<0.05

بررسی اثر تجویز داخل هسته آکومبانس ال-آرژنین و L-NAME بر کسب تحمل انگیزشی به مرفین :

در این سری از آزمایشات نیز از دو دسته حیوان (هر دسته شامل چهار گروه) استفاده شد. حیوانات دسته اول (چهار گروه) قبل از دریافت مرفین (۲۵mg/kg) در سه روز متوالی (به منظور القاء تحمل انگیزشی)، دوزهای مختلف ال-آرژنین (۰/۳ µg/rat، ۱ و ۳) را بصورت داخل هسته آکومبانس دریافت کردند. این حیوانات سپس مراحل شرطی‌سازی با مرفین را طی کردند و در روز تست بدون دریافت هر نوع داروئی تست شدند. نتایج نشان داد که دوز کم ال-آرژنین (۰/۳ µg/rat) اثری بر کسب تحمل



شکل ۳- اثر تجویز حاد و مزمن داخل هسته آکومبانس L-NAME بر بیان و کسب تحمل انگیزشی القاء شده توسط مرفین. حیوانات به روشی که در متن گفته شده است نسبت به مرفین تحمل انگیزشی پیدا کردند. سپس این حیوانات با مرفین شرطی شدند. در قسمت حاد حیوانات در روز تست قبل از آزمون، L-NAME دریافت کردند. در گروه مزمن حیوانات در روزهای دریافت مرفین L-NAME هم دریافت می‌کردند. همچنانکه در شکلها پیداست، تجویز L-NAME به داخل هسته آکومبانس هم بیان و هم کسب تحمل انگیزشی به مرفین را تقویت کرده است. نتایج به صورت (Mean ± SEM) در مورد ۸ سر حیوان است. **P<0.01, *P<0.05

www.SID.ir

Archive of SID

انگیزشی به مرفین ندارد ولی دوزهای متوسط و زیاد ال-آرژینین (۱ و ۳ µg/rat) سبب کاهش کسب تحمل انگیزشی به مرفین میشوند [$F(3,35)=3, P<0.05$].

در دسته دوم حیوانات نیز تمام مراحل آزمایش دسته اول انجام شد اما به جای ال-آرژینین در داخل هسته آکومبانس حیوانات L-NAME (۰/۳، ۱ و ۳ µg/rat) تزریق شد. نتایج نشان میدهد که تجویز L-NAME به داخل هسته آکومبانس سبب افزایش کسب تحمل انگیزشی القاء شده توسط مرفین میشوند [$F(3,32)=3.1, P<0.05$] (شکل ۳).

بحث

در این تحقیق، نتایج نشان داد که تجویز مرفین می‌تواند سبب القاء تحمل انگیزشی در حیوانات گردد به نحوی که این دسته از حیوانات تمایلی به مکان تجویز مرفین در دوره شرطی‌سازی نشان ندادند. مکانیسم القاء تحمل انگیزشی به مرفین هدف مطالعات گسترده محققان بوده است [برای مرور مراجعه شود به: ۴] و مسیرهای نوروترانسمیتری متعددی در این پدیده دخالت دارند [۲]. بروز تحمل انگیزشی باعث افزایش مصرف مرفین شده و به همین دلیل احتمال مسمومیت فرد را افزایش می‌دهد [۲]. یکی از مناطقی که در بروز تحمل انگیزشی به اثرات سرخوشی‌آور مرفین از نقش مهمی برخوردار است هسته آکومبانس است. آزمایشات مختلف نشان داده‌اند که نورونهای موجود در این هسته پس از تجویز طولانی مرفین از نظر ارتباطات سیناپسی و عملکرد دچار تغییرات شدیدی می‌شوند. از مهمترین این عوامل می‌توان به، افزایش خارهای دندریتی که با نورونهای گلوتاماتی در تماس هستند [۱ و ۸ و۱۶]، افزایش کارآئی گیرنده‌های دوپامینی [۱۷]، افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز [۱۸] و کاهش تعداد گیرنده‌های مو (µ) اوپیوئیدی [۱۹] اشاره کرد.

از سوی دیگر، در این تحقیق استفاده از پیش‌ساز نیتریک اکساید (ال-آرژینین) در هسته آکومبانس اثرات جالبی را بر کسب و بیان تحمل انگیزشی به مرفین از خود نشان داد به نحوی که در دوز کم باعث تقویت و دوز زیاد باعث کاهش تحمل انگیزشی به مرفین شد. تجویز ال-آرژینین در روز تست فعالیت وابسته به دوزی را به نمایش گذاشت در حالی که تجویز ال-آرژینین در روزهای القاء تحمل انگیزشی سبب کاهش اثر مرفین شد. تاثیر نیتریک اکساید بر تحمل ناشی از مرفین قبلا در بروز تحمل به اثرات بی‌دردی مرفین گزارش شده است [۲۰]. این اثرات با مهار سنتز نیتریک اکساید تقویت [۲۰] و با تجویز پیش‌ساز نیتریک اکساید کاهش می‌یابد [۲۱]. نتیاج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که افزایش میزان نیتریک اکساید در هسته آکومبانس بعد از تجویز ال-آرژینین می‌تواند به دو صورت بر بیان تحمل انگیزشی به مرفین مؤثر باشد. این دارو در دوز کم اثر مرفین را تقویت کرد که نشان دهنده اثر مثبت بر کار مرفین است. شاید یکی از دلایل این امر اثر نیتریک اکساید بر افزایش غلظت دوپامین در هسته آکومبانس باشد [۲۲]. افزایش غلظت دوپامین در هسته آکومبانس می‌تواند باعث کاهش پدیده جستجوی دارو در حیواناتی شود که قبلا داروی مخدر را دریافت کرده‌اند [۱]. نتیجه این کاهش، همان کاهش زمان توقف در محل دریافت مرفین در روزهای شرطی‌سازی است. با این همه، مکانیسم دقیق اثر نیتریک اکساید در هسته آکومبانس بایستی بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد.

تجویز مهارگر عمومی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (L-NAME)، به داخل هسته آکومبانس در هر دو حالت حاد و مزمن سبب تقویت اثر مرفین در القاء تحمل انگیزشی شد. نتایج سایر تحقیقات نشان می‌دهد که مهار تولید نیتریک اکساید توسط L-NAME باعث کاهش تحمل به مرفین می‌شود [۲۰]. این اثر در هنگام تجویز عمومی این

www.SID.ir

Archive of SID

دارو نیز ایجاد می‌شود [۲۳]. در نخاع، تجویز ال-آرژینین اثر کمی را بر القاء تحمل توسط مرفین دارد [۲۴]. در این تحقیقات از میزان بی‌دردی ایجاد شده توسط مرفین پس از القاء تحمل به عنوان شاخص اصلی استفاده شده است و هیچکدام از این تحقیقات بر کار مرفین در القاء وابستگی روانی اشاره‌ای نداشته‌اند. به هر حال نتایج حاصل از تحقیق حاضر می‌تواند مؤید این نکته باشد که نیتریک اکساید موجود در هسته آکومبانس بیشتر یک نقش تعدیل کنندگی را در کار مرفین بازی می‌کند تا اینکه به عنوان یک نوروترانسمیتر مطرح باشد. در مورد نیتریک اکساید باید بیان کرد که این ماده پس از تحریک شدن گیرنده‌های (NMDA, N-methyle-D-aspartate) در مغز در اثر فعال شدن نورونهای حاوی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز تولید شده و کارهای مختلفی مانند مهار بازجذب نوروترانسمیترهای مختلف [۱۸ و ۲۲] از طریق نیتروزیلاسیون پروتئینها و افزایش تولید cGMP انجام می‌دهد [۱۸]. به این ترتیب عملکرد نیتریک اکساید تنها وابسته به گیرنده نبوده و ممکن است در غلظتهای یکسان عملکرد متفاوتی از این ماده دیده شود.

در هر حال، در یک نتیجه‌گیری کوتاه می‌توان گفت که نیتریک اکساید به عنوان یک ماده تعدیل کننده در بروز تحمل انگیزشی که از نشانه‌های مصرف مرفین است احتمالا به دلیل فعال سازی مسیر سایر نوروترانسمیترها در هسته آکومبانس نقش دارد. ولی عملکرد این ماده یک عملکرد ثابت و قابل پیش‌بینی نیست، لذا نقش نیتریک اکساید را باید به همراه سایر نوروترانسمیترها نظیر دوپامین و گلوتامات بررسی کرد.

تقدیر و تشکر

این کار قسمتی از طرح تحقیقاتی مرکز تحقیقات علوم رفتاری، پژوهشکده طب رزمی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) و مرکز تحقیقات علوم اعصاب ، دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی می‌باشد که بدینوسیله از حمایت مالی مراکز مذکور تشکر بعمل می آید.

منابع

[1] Koob, G.F., Le Moal, M. Drug abuse, hedonic homeostatic dysregulation, ***Science,*** 278 (1997) 52-58.

[2] Williams, J.T., Christie, M.J., Manzoni, O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence, ***Physiol. Rev.,*** 81 (2001) 299-343.

[3] Nestler, E.J. Molecular mechanisms of opite and cocaine addiction, ***Curr. Opin. Neurobiol.,*** 7 (1997) 713-719.

[4] Turchan, J., Prazewlocka, B., Toth, G., Lason, W., Borsodi, A., Przewlocki, R. The effects of repeated administration of morphine, cocaine and ethanol on mu and delta opioid receptor density in the nucleus accumbens and striatum of the rat, ***Neuroscience,*** 91(1999) 971-977.

[5] Robinson, T.E., Berridge, K.C. Addiction, ***Annu. Rev. Psychol.,*** 54 (2003) 25-53.

[6] Martin, G., Ahmed, S.H., Blank, T., Spiess, J., Koob, G.F., Siggins, G.R. Chronic morphine treatment alters NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the nucleus accumbens, ***J. Neurosci.,*** 19 (1999) 9081-9089.

[7] Verma, A., Kulkarni, S.K. Role of D!/D2 dopamine and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in morphine tolerance and dependence in mice, ***Eur. Neuropsychopharmacol.,*** 5 (1995) 81-87.

www.SID.ir

Archive of SID

[8] Nestler, E.J., Landsman, D. Learning about addiction from the genome, ***Nature,*** 409 (2001) 834-835.

[9] Sklair-Tavron, L., Shi, W., Lane, S.B., Harris, H.W., Bunney, B.S., Nestler, E.J. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons, ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA,*** 93 (1996) 11202-11207.

[10] Carelli, R.M. The neucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals, ***Behav. Cog. Neurosci. Rev.,*** 1 (2002) 281-296.

[11] Martin, G., Przewlocki, R., Siggins, G.R. Chronic morphine treatment selectively augments metabotropic glutamate receptor-induced inhibition of N-methyl-Daspartate receptor-mediated neurotransmission in nucleus accumbens, ***J. Pharmacol. Exp. Ther.,*** 288 (1999) 30-35.

[12] Gholami, A., Haeri-Rohani, A., Sahraei, H., Zarrindast, M.R. Nitric oxide mediation of morphine-induced place preference in the nucleus accumbens of rat, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 449 (2002) 269-277.

[13] Paxinos, G., Watson, C. ***The rat brain in the stereotaxic coordinates.,*** Vol. 2, Acad. Press, New York, (1986).

[14] Zarrindast, M.R., Faraji, N., Rostami, P., Sahraei, H., Ghoshooni, H. Cross-tolerance between morphine- and nicotine-induced conditioned place preference in mice, ***Pharmacol. Biochem. Behav.,*** 74 (2003) 363-369.

[15] Karami, M., Zarrindast, M.R., Sepehri, H., Sahraei, H. Role of nitric oxide in the rat hippoampal CA1 area on morphine-induced conditioned place preference, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 449 (2002) 113-119.

[16] Nestler, E.J., Barrot, M., Self, D.W. ΔfosB: a sustained molecular switch for addiction. ***P.N.A.S.,*** 98 (2001) 11042-11046.

[17] Ikemoto, S., Panksepp, J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking, ***Brain Res. Rev.,*** 31 (1999) 6-41.

[18] Ohkuma, S., Katsura, M. Nitric oxide and peroxynitrite as factors to stimulate neurotransmitter release in the CNS, ***Prog. Neurobiol.,*** 64 (2001) 97-108.

[19] Diaz, A., Pazos, A., Florez, J., Hurle, M.A. Autoradiographic mapping of μ-opioid receptors during opiate tolerance and supersensitivity in the rat central nervous system, Naunyn-Schmiedebrgs ***Arch. Pharmacol.,*** 362 (2000) 101-109.

[20] Kolenikov, Y.A., Pick, C.G., Pasternak, G.W. NG-Nitro-L-arginine prevents morphine tolerance, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 21 (1992) 399-400.

[21] Kiss, J.P., Vizi, E.S. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission, ***Trends Neurosci.,*** 24 (2001) 211-215.

[22] Brenman, J.E., Bredt, D.S. Synaptic signaling by nitric oxide, ***Curr. Opin. Neurobiol.,*** 7 (1997) 374-378.

[23] Xu, J.Y., Hill, K.P., Bidlack, J.M. The nitric oxide/cyclic GMP system at the supraspinal site is involved in the development of acute morphine antinociceptive tolerance, ***J. Pharmacol. Exp.*** Ther., 284 (1998) 196-201.

[23] Bhargava, H.N., Bian, J., Kumar, S. Mechanism of attenuation of morphine antinociception by chronic treatment with L-arginine, ***J. Pharmacol. Exp. Ther.,*** 281 (1997) 707-721.

www.SID.ir