

## تداخل اثر مورفین و نیکوتین بر حافظه موش‌های سوری حساس شده با نیکوتین

### دکتر محمدرضا زرین‌دست<sup>۱</sup>

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده مطالعات علوم شناختی

### دکتر نگین نورابی

گروه فیزیولوژی، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### یاسمن رسولی

دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم دانشگاه تهران

**هدف:** مطالعات تجربی حیوانی نشان می‌دهد که آگونیست‌های نیکوتینی در بهبود توجه و حافظه نقش بسزایی دارند، در حالی که آگونیست‌های اویپوئیدی بر حافظه اثر مخرب می‌گذارند و تجویز این داروها قبل از آموزش موجب کاهش حافظه می‌گردد. در این مقاله آثار ایجاد حساسیت با نیکوتین روی حافظه وابسته به وضعیت مورفین و تداخل آن با گیرنده‌های دوپامینی و کولینرژیک در موش سوری بررسی شده است. **روش:** مطالعه از نوع تجربی بود و روی موش‌های سوری انجام گرفت. برای مطالعه و ارزیابی حافظه حیوانات آزمایشگاهی، زمان توقف موش روی سکو در روش اجتنابی غیر فعال اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** تجویز پیش از آموزش مورفین باعث ایجاد اختلال در حافظه شد. این فراموشی در موش‌های دریافت‌کننده نیکوتین در روز آزمون و هم‌چنین موش‌های حساس‌شده به نیکوتین (موش‌هایی که سه روز متوالی دوزهای مختلف نیکوتین دریافت کرده و ۱۴ روز بعد هیچ دارویی دریافت نکرده بودند) مشاهده نشد. تزریق دوز روزانه آتروپین ۱۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین به مدت سه روز متوالی توانست مانع اثر نیکوتین شود، در صورتی که تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین نتوانست مانند آتروپین عمل کند. **نتیجه‌گیری:** حساسیت به نیکوتین از طریق سیستم کولینرژیک روی حافظه تأثیر می‌گذارد، نه از طریق سیستم دوپامینرژیک.

کلید واژه‌ها: مورفین، نیکوتین، حافظه

### مقدمه

مطالعات نشان می‌دهند که عوامل اویپوئیدرژیک بر شکل‌گیری حافظه و یادگیری در حیوانات آزمایشگاهی اثر مهاری دارند (ایزکویردو<sup>۲</sup>، ۱۹۷۹؛ ایزکویردو و دیاس<sup>۳</sup>، ۱۹۸۵؛ کاستلانو<sup>۴</sup>، اینتروینی-کالیسون<sup>۵</sup> و مک‌گو<sup>۶</sup>، ۱۹۹۳). تجویز سیستمیک مورفین قبل یا بعد از آموزش، موجب مهار شکل‌گیری حافظه در مطالعات رفتاری از جمله رفتار اجتنابی فعال و غیرفعال و رفتارهای شرطی عامل می‌شود. مثلاً در آزمون سنجش حافظه، تزریق بتا اندورفین

قبل از آموزش موجب کاهش زمان توقف حیوان روی سکو می‌شود که این خود نشان‌دهنده تخریب حافظه است (ایزکویردو و دیاس، ۱۹۸۳، ۱۹۸۵). این اختلال حافظه، وابسته به وضعیت<sup>۷</sup> می‌باشد، بدین معنی که تجویز دوزهای متوسط مورفین (۵mg/kg و ۱) قبل از آموزش، موجب تخریب حافظه در جلسه آزمون (۲۴ ساعت بعد از آموزش) می‌گردد، اما تجویز همان دوز از مورفین قبل از آزمون موجب بازگشت یادآوری می‌شود. در مورد تداخل مورفین با حافظه به نظر می‌رسد که گیرنده مو نقش اساسی داشته

۱- نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.

Email: Zarinmr@ams.ac.ir

2- Izquierdo  
4- Castellano  
6- McGaugh

3 - Dias  
5- Introini-Collison  
7- state-dependent

جداگانه هر یک بر حافظه و مصرف گسترده آنها (چه به صورت درمانی و چه سوء استفاده دارویی) بررسی اثر تداخلات این دو دارو بر حافظه، یادگیری و شناخت بسیار مهم به نظر می‌رسد. مطالعه حاضر برای بررسی این مسأله طراحی و اجرا شد.

## روش

این مطالعه از نوع تجربی بود و روی موش‌های سوری نر از نژاد NMRI در محدوده وزنی ۳۰-۲۰ گرم انجام شد. هر حیوان فقط یک بار مورد استفاده قرار می‌گرفت و پس از اجرای آزمون کنار گذاشته می‌شد.

دستگاه سنجش حافظه شامل یک جعبه چوبی به ابعاد ۴۰×۳۰×۳۰ cm می‌باشد که کف آن از ۲۹ میله فولادی به قطر ۰/۳cm و به فاصله ۱cm از هم پوشیده شده است. در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله‌های فلزی) سکوی مکعبی چوبی به ابعاد ۴×۴×۴cm تعبیه شده است. با روشن شدن دستگاه یک جریان الکتریکی مستقیم با مشخصات ۱۷۰mA، ۰/۵ ثانیه و ۵۰ ولت در میله‌های فلزی برقرار می‌شود.

## روش انجام آزمایش

در این آزمایش از نیکوتین (آگونیست گیرنده نیکوتینی)، مورفین (آگونیست گیرنده اوپیویدی)، آتروپین (آنتاگونیست گیرنده کولینرژیک)، سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D<sub>2</sub>) و SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D<sub>1</sub>) استفاده شد. در هر گروه ۱۰ حیوان مورد آزمایش قرار گرفت. مورفین و سالیین به روش زیرجلدی<sup>۲</sup> (SC) و نیکوتین، آتروپین، SCH23390 و سولپیراید به روش داخل صفاقی<sup>۱۱</sup> (IP) تزریق می‌شد. دوزها طوری تنظیم شد که هر حیوان حجم ۱۰ ml/kg را دریافت کند.

باشد، زیرا تجویز نالوکسان یا نالترکسان به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده مو، بعد از آموزش موجب تسهیل حافظه می‌گردد (اینتروینی-کالیسون، مک‌گو و براتی<sup>۱</sup>، ۱۹۸۵؛ اینتروینی-کالیسون و براتی، ۱۹۸۶).

از طرف دیگر، نیکوتین و سایر آگونیست‌های نیکوتینی در بهبود توجه و حافظه نقش بسزایی دارند. مطالعات تجربی حیوانی، بهبود حافظه را بر اثر تماس مزمن با نیکوتین و سایر آگونیست‌های نیکوتینی نشان داده‌اند. محققان دریافته‌اند که رسپتورهای α7 و α4b2 نیکوتین در هیپوکامپ نقش بسزایی در فعالیت‌های ادراکی دارند.

تداخلات اثر مورفین و نیکوتین بر حافظه قابل توجه است. به عنوان مثال، آگونیست‌های اوپیویدی احتمال سیگار کشیدن انسان‌ها را افزایش می‌دهند (شیت<sup>۲</sup> و گریفیتز<sup>۳</sup>، ۱۹۸۴؛ ملو<sup>۴</sup>، لوکاس<sup>۵</sup> و مندلسون<sup>۶</sup>، ۱۹۸۵؛ اشمیتز<sup>۷</sup>، گرابووسکی<sup>۸</sup> و رودز<sup>۹</sup>، ۱۹۹۴) و یا مورفین بر قدرت و کارایی نیکوتین در موش‌های صحرائی می‌افزاید. در ضمن متون گسترده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد آزادسازی اوپیویدهای درون‌زا در نواحی مختلف مغز، به وسیله نیکوتین تحریک می‌شود و همچنین تحریکات پر استرس، سبب آزاد سازی بتا-اندورفین از هیپوفیز می‌شود و این آزادسازی تحت کنترل کولینرژیک نیکوتین می‌باشد. به خوبی مشخص شده است که تجویز مکرر مورفین، باعث افزایش پیشرونده‌ای در فعال سازی اثرات سایکوموتور خود می‌شود (باینی<sup>۱۱</sup> و دیویس<sup>۱۱</sup>، ۱۹۷۲؛ کویبارا<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۵؛ اگویار<sup>۱۳</sup>، مینارو<sup>۱۴</sup> و سیمون<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۸). این پدیده به نام حساسیت رفتاری شناخته می‌شود و جنبه‌های خاصی از اعتیاد دارویی را در بر می‌گیرد (واندرز شورن<sup>۱۶</sup> و کالیواس<sup>۱۷</sup>، ۲۰۰۰؛ رابینسون<sup>۱۸</sup> و بریج<sup>۱۹</sup>، ۱۹۹۳، ۲۰۰۱). تجویز مکرر نیکوتین نیز سبب ایجاد حساسیت رفتاری می‌شود که در این روند گیرنده‌های اوپیویدی در حساسیت رفتاری نیکوتین نقش مهمی ایفا می‌کنند. بنابراین در اینجا معنای حساسیت دارویی تجویز مکرر داروست که هم در نیکوتین و هم در مورفین دیده می‌شود.

به این ترتیب، شواهد نشان می‌دهد که بین نیکوتین و مورفین و اثر آنها بر حافظه، تداخلاتی وجود دارد که با توجه به اثرات

1- Baratti	2- Chait
3 - Griffiths	4- Mello
5 - Lukas	6- Mendelson
7- Schmitz	8- Grabowski
9 - Rhodes	10- Babbini
11- Davis	12- Kuibara
13 Aguilar	14- Minnaro
15 - Simon	16- Vanderschuren
17 - Kalivas	18- Robinson
19 - Berridge	20- subcutaneous
21 - intra peritoneal	

آزمایش دوم اثرات تجویز پیش از آموزش سالین یا مورفین و به‌دنبال آن تجویز پیش از آزمون سالین و سه دوز مختلف نیکوتین ( $0/1$ ،  $0/01$ ،  $0/001$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) را مورد بررسی قرار داد.

آزمایش سوم وضعیت حافظه القا شده به‌وسیله مورفین را در موش‌هایی که به صورت مزمن نیکوتین دریافت کرده بودند، بررسی کرد. حیوانات سه روز متوالی و روزی یک بار، سالین یا دوزهای مختلف نیکوتین ( $0/1$ ،  $0/01$ ،  $0/001$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) گرفتند و پس از سه یا هفت روز بدون درمان دارویی، پیش از آموزش و پیش از آزمون مورفین ( $5$   $\text{mg}/\text{kg}$ ) دریافت کردند.

آزمایش چهارم وضعیت حافظه القا شده به‌وسیله مورفین را در موش‌هایی که به صورت مزمن نیکوتین دریافت کرده بودند، بررسی کرد. در این آزمایش، حیوانات سه روز متوالی و روزی یک بار سالین یا دوزهای مختلف نیکوتین ( $0/1$ ،  $0/001$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) گرفتند و پس از ۱۴ روز بدون درمان دارویی، در روز پانزدهم، قبل از آموزش  $5$   $\text{mg}/\text{kg}$  مورفین و به دنبال آن قبل از آزمون  $1$   $\text{mg}/\text{kg}$  مورفین دریافت کردند.

آزمایش پنجم وضعیت حافظه القا شده به‌وسیله مورفین را در موش‌هایی که به صورت مزمن آتروپین دریافت کرده بودند، بررسی کرد. حیوانات سه‌روز متوالی و روزی یک‌بار سالین یا دوزهای مختلف آتروپین ( $0/25$ ،  $0/5$ ،  $1$ ) گرفتند و پس از ۱۴ روز بدون درمان دارویی، در روز پانزدهم، قبل از آموزش و سپس قبل از آزمون مورفین ( $5$   $\text{mg}/\text{kg}$ ) دریافت کردند.

آزمایش ششم وضعیت حافظه القا شده به‌وسیله مورفین را در موش‌هایی که به صورت مزمن نیکوتین دریافت کرده بودند، بررسی کرد. حیوانات سه روز متوالی و روزی یک‌بار، سالین یا نیکوتین ( $0/1$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) همراه با دوزهای مختلف SCH23390 ( $0/0025$ ،  $0/005$ ،  $0/01$ )، نیکوتین ( $0/1$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) به‌علاوه دوزهای مختلف سولپیراید ( $50$ ،  $25$ ،  $12/5$ ) یا نیکوتین ( $0/1$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) همراه با دوزهای مختلف آتروپین ( $0/25$   $\text{mg}/\text{kg}$ ) گرفتند. حیوانات پس از ۱۴ روز بدون دریافت دارو، در روز پانزدهم، پیش از آموزش  $5$   $\text{mg}/\text{kg}$  مورفین و به دنبال آن پیش از آزمون  $1$   $\text{mg}/\text{kg}$  مورفین دریافت کردند.

هنگام اجرای آزمایش‌ها گاهی موش‌ها به وزن ایده‌آل

برای القای حساسیت به نیکوتین، حیوانات دوزهای مختلف نیکوتین ( $0/001$ ،  $0/01$ ،  $0/1$ ) و سالین را به صورت IP روزی یک‌بار و در سه روز متوالی در اتاق کولونی دریافت می‌کردند و به‌دنبال آن سه یا هفت یا ۱۴ روز را بدون درمان دارویی می‌گذراندند و به ترتیب در روزهای چهارم، هشتم یا پانزدهم حیوانات  $5$   $\text{mg}/\text{kg}$  مورفین را ۳۰ دقیقه قبل از آموزش و سالین یا  $5$   $\text{mg}/\text{kg}$  یا  $1$   $\text{mg}/\text{kg}$  مورفین را ۳۰ دقیقه قبل از آزمون دریافت می‌کردند.

### جلسه آموزش

هرموش با احتیاط روی سکوی دستگاه ارزیابی حافظه قرار داده می‌شد. مدت زمان توقف موش روی سکوی ثابت می‌شد. به محض اینکه حیوان از مکعب چوبی پایین می‌آمد و چهارپای موش روی میله‌های فولادی قرار می‌گرفت، دستگاه به مدت ۱۵ ثانیه روشن شده و به پاهای حیوان شوک الکتریکی وارد می‌کرد، سپس موش از محیط خارج و به قفس مربوطه منتقل می‌شد.

### جلسه آزمون و ارزیابی حافظه موش

برای ارزیابی اثر داروها، جلسه آزمون ۲۴ ساعت بعد از آموزش اجرا می‌شد. این جلسه از نظر روش مشابه جلسه آموزش بود، به جز اینکه هیچ شوکی وجود نداشت. مدت تأخیر در پایین آمدن از تخته چوبی به عنوان معیاری برای ارزیابی حافظه به کار می‌رفت و به محض اینکه موش هرچهارپای خود را از سکو جدا می‌کرد و پایین می‌آمد، کرونومتر قطع و زمان ثبت می‌شد. حداکثر زمان توقف موش روی سکو، ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شده بود و برای هر موشی که روی میله‌ها یا سکو پرش‌های مکرر انجام می‌داد، زمان حداکثر ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته می‌شد.

### آزمایش‌ها

آزمایش اول یادگیری وابسته به وضعیت مورفین را مورد مطالعه قرار داد. یک گروه کنترل، قبل از آموزش و قبل از آزمون سالین ( $10$   $\text{ml}/\text{kg}$ ) دریافت کردند. سه گروه دیگر، قبل از آموزش مورفین ( $5$   $\text{mg}/\text{kg}$ ) و قبل از آزمون سالین یا مورفین ( $5$   $\text{mg}/\text{kg}$ ) یا دریافت نمودند.

آزمون مدت زمان بیشتری روی سکو ماندند. تزریق مورفین قبل از آموزش موجب تخریب حافظه و عدم یادآوری در روز آزمون گردید، در حالی که تزریق مورفین (۵ mg/kg یا ۱) قبل از آزمون به طور نسبی اثر مخرب تزریق مورفین (۵ mg/kg) قبل از آموزش را بر حافظه موش سوری برگرداند (شایان ذکر است که ۵ mg/kg مورفین بهتر از ۱ mg/kg باعث برگشت حافظه می شد) ( $p < 0.001$ ),  $H(3) = 17.6$ .

۲- اثر تجویز قبل از آزمون نیکوتین بر فراموشی القا شده ناشی از دریافت مورفین قبل از آموزش: همان طور که در شکل ۲ مشاهده می شود، تجویز نیکوتین در حیواناتی که قبل از آموزش مورفین (۵ mg/kg) دریافت کرده بودند، توانست فراموشی القا شده به وسیله تجویز قبل از آزمون مورفین را برگرداند و در نتیجه مورفین باعث تخریب حافظه نشود ( $p < 0.001$ ),  $H(4) = 20.81$ .

۳- اثر تجویز تحت مزمن نیکوتین، بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین: همان طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، تجویز مورفین (۵ mg/kg) پیش از آزمون نتوانست حافظه تخریب شده ناشی از تجویز مورفین پیش از آموزش را در موش های حساس شده به نیکوتین در مقایسه با موش هایی که سالیین دریافت کرده بودند، برگرداند. این موش ها سه روز متوالی و یک بار در

نمی رسیدند یا وزنشان از وزن ایده آل بیشتر می شد و یا قبل از روز آزمون به دلایل متعدد تلف می شدند. در صورت وقوع هر یک از این مسایل آزمایش تکرار می شد.

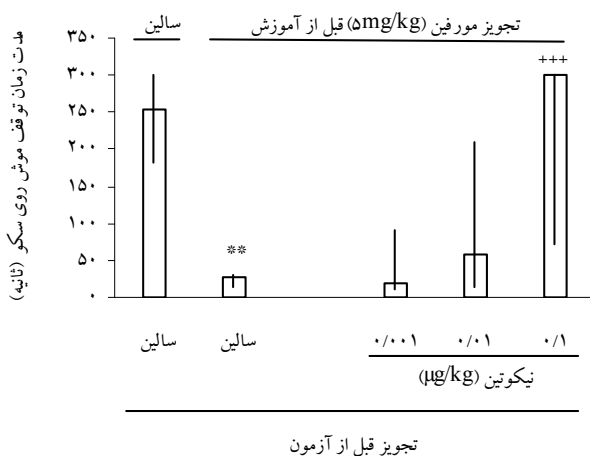
## تجزیه و تحلیل آماری داده ها

میانگین زمان توقف گروه های مختلف روی سکو یادداشت شد و سپس داده ها به وسیله آزمون کروسکال-والیس<sup>۱</sup> و به دنبال آن برای بررسی جفت گروه ها به وسیله آزمون من-ویتنی<sup>۲</sup> مقایسه شدند. پس از آن به تعداد دفعات استفاده از آزمون برای مقایسه جفت گروه ها، ضریب تصحیح بونفرونی<sup>۳</sup> مورد استفاده قرار گرفت.

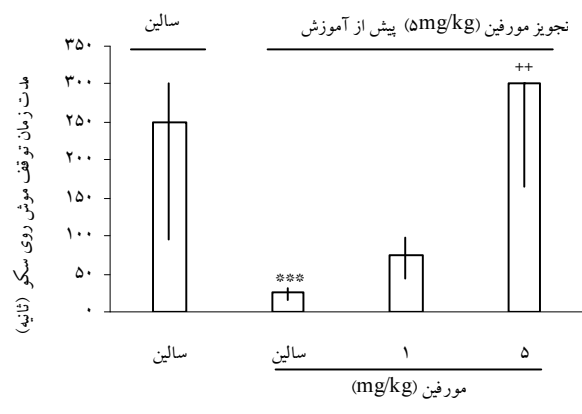
در این گونه آزمایش ها پاسخ های یادگیری حیوانات تفاوت های زیادی دارد که علت آن ماهیت آزمایش و تفاوت ظرفیت فراگیری حیوانات است. این مشکل با انجام روش های آماری غیر پارامتری ذکر شده برطرف گردید. به علاوه در تمام آزمایش ها موازین اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد.

## یافته ها

۱- حافظه وابسته به وضعیت ناشی از مورفین: اثرات تجویز پیش از آموزش مورفین بر حافظه در شکل ۱ نشان داده شده است. موش هایی که بعد از تزریق سالیین در روز آموزش، شوک الکتریکی گرفته بودند، نسبت به موش های تحریک نشده، در روز



شکل ۲- اثر تجویز سالیین یا مورفین پیش از آموزش و تجویز نیکوتین پیش از آزمون.  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه سالیین - سالیین،  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه مورفین - سالیین

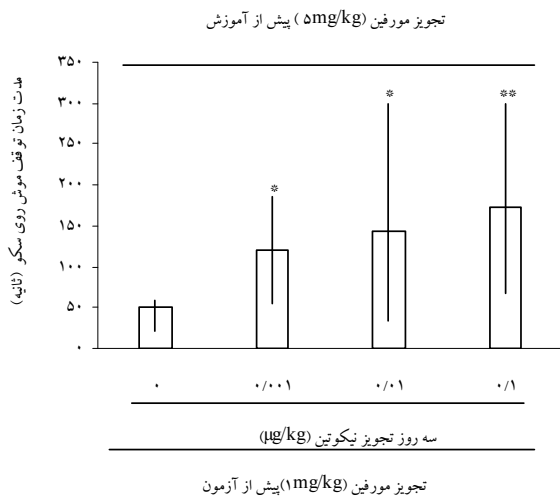


شکل ۱- اثر تجویز پیش از آزمون دوزهای مختلف مورفین و تجویز مورفین پیش از آموزش.  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه سالیین - سالیین،  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه سالیین - مورفین

1- Kruskal-Wallis

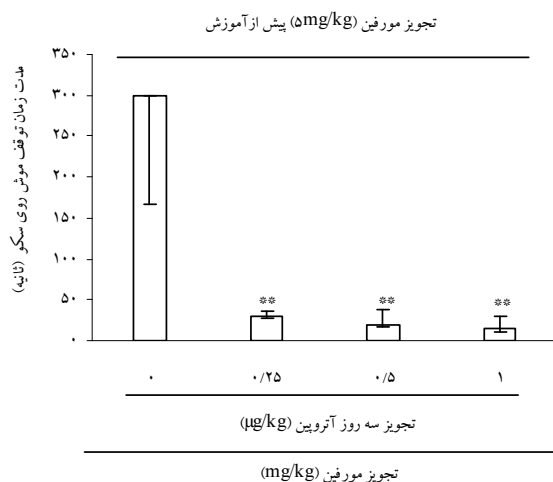
2- Mann - Whitney

3- Bonferroni



**شکل ۴-** اثر تجویز تحت مزمن نیکوتین بر فراموشی القاشده به وسیله مورفین.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل مورفین - مورفین

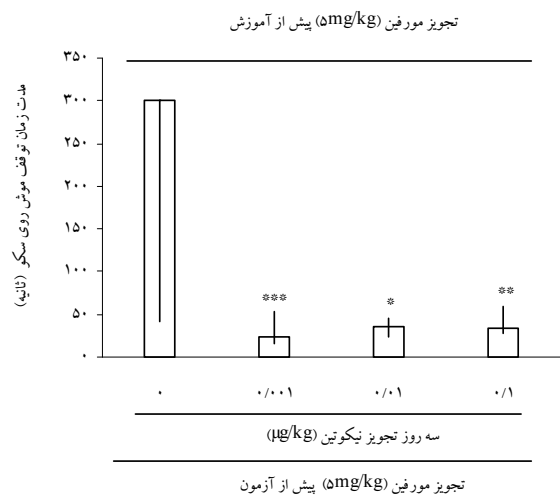
۴- اثر تجویز تحت مزمن نیکوتین به همراه آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین یا آتروپین بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین: همان طور که در شکل ۵ نشان داده شده است، تجویز یک‌بار در روز آتروپین با دوزهای مختلف (۰/۲۵، ۰/۵، ۱) به مدت سه روز متوالی و یک‌بار در روز و عدم دریافت دارو به مدت ۱۴ روز، یادگیری وابسته به وضعیت مورفین را مهار کرد ( $p < 0.01$ ),  $H(3) = 13.3$ .



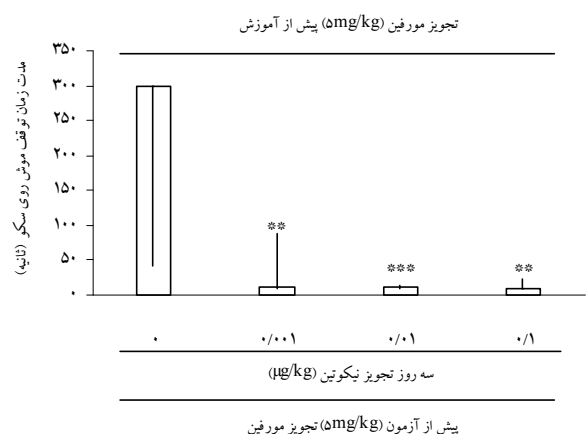
**شکل ۵-** اثر تجویز تحت مزمن آتروپین بر یادگیری وابسته به وضعیت مورفین.  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل مورفین - مورفین

روز، نیکوتین با دوزهای مختلف (۰/۱، ۰/۰۱، ۰/۰۰۱ µg/kg) دریافت کرده و سپس به ترتیب سه ( $H(3) = 10.6$ ,  $p < 0.05$ ) (شکل ۳ الف) و یا هفت روز ( $H(3) = 16.6$ ,  $p < 0.001$ ) (شکل ۳ ب) دارویی نگرفته بودند. هرچند همان طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، تجویز یک‌بار در روز نیکوتین با دوزهای مختلف (۰/۱، ۰/۰۱، ۰/۰۰۱ µg/kg) برای سه روز متوالی و سپس عدم دریافت دارو به مدت ۱۴ روز، توانست از تخریب حافظه موش‌هایی که ۵ mg/kg مورفین پیش از آموزش و ۱ mg/kg مورفین پیش از آزمون دریافت کرده بودند، ممانعت کند و حافظه آنها را برگرداند.

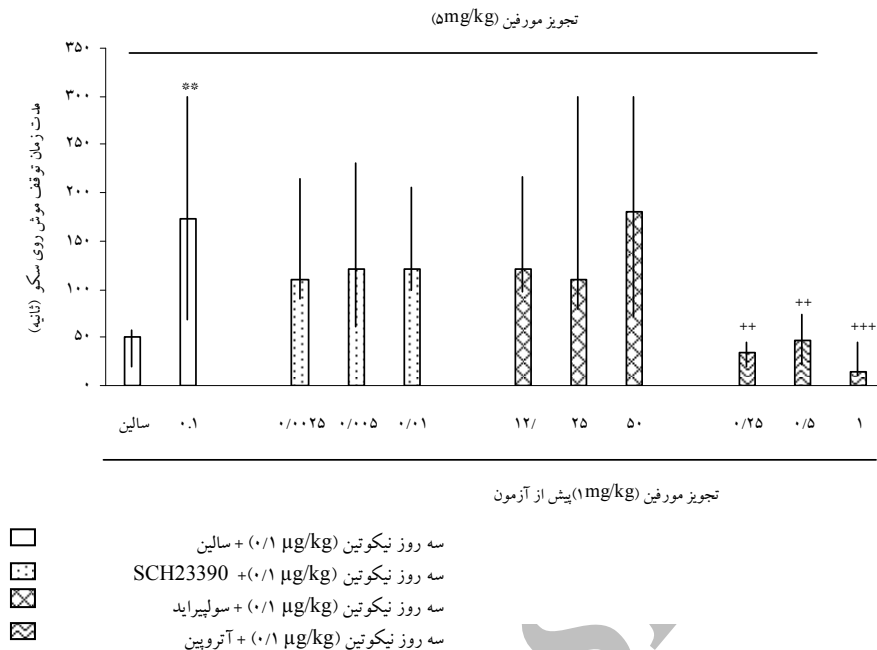
## الف



## ب



**شکل ۳-** اثر تجویز تحت مزمن نیکوتین بر فراموشی القاشده به وسیله مورفین.  $p < 0.001$ ،  $p < 0.01$  و  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل مورفین - مورفین



**شکل ۶-** اثر آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین و کولینرژیک در مهار فراموشی القاشده به وسیله مورفین در موش‌های حساس شده به نیکوتین.  $p < 0.001$  و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه مورفین - مورفین (1 mg/kg) حساس شده با نیکوتین و سالیان

همان‌طور که در شکل ۶ نشان داده شده است، حافظه حیواناتی که پیش از آموزش 5 mg/kg مورفین دریافت کرده بودند، به وسیله تجویز 1 mg/kg مورفین پیش از آزمون بازگرانده شد اما در مقایسه با موش‌های دریافت کننده سالیان برگشت حافظه هنگامی صورت گرفت که موش‌ها سه روز متوالی نیکوتین (0.1 μg/kg) گرفتند و سپس ۱۴ روز بدون درمان دارویی باقی ماندند ( $p < 0.01$ ). در این حیوانات، پس از تجویز همزمان نیکوتین با SCH23390 یا سولپیراید روزی یک بار و به مدت سه روز متوالی، ۱۴ روز عدم دریافت دارو، نتوانست حساسیت القا شده به وسیله نیکوتین را آنتاگونیزه کند ( $p < 0.001$ ) ( $H(10) = 32.703$ ). در صورتی که آتروپین با شرایط فوق نتوانست حساسیت القاشده به وسیله نیکوتین را در حیوانات آنتاگونیزه کند.

۱۹۹۶). در مطالعه حاضر، اثرات ایجاد حساسیت با نیکوتین بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین و تداخل اثر آن با گیرنده‌های دوپامینی و کولینرژیکی در موش سوری بررسی شد. در نهایت یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز مورفین پیش از آموزش، یادگیری اجتنابی غیرفعال را کاهش می‌دهد. تجویز پیش از آزمون مورفین با همان دوز، بازیابی را به سطح کنترل برمی‌گرداند. این اثر مورفین که یادگیری وابسته به وضعیت نامیده می‌شود، قبلاً نیز نشان داده شده است. (نیشیمورا<sup>۵</sup>، شیکی<sup>۶</sup> و کانتو<sup>۷</sup>، ۱۹۹۰؛ بروینیز اسلات<sup>۸</sup> و کلپرت<sup>۹</sup>، ۱۹۹۹a، ۱۹۹۹b؛ همایون، خاوندگار و زرین دست، ۲۰۰۳). در مطالعه حاضر، تجویز پیش از آزمون دوزهای مختلف نیکوتین اثر تجویز مورفین پیش از آزمون را تقلید کرد و حافظه القاشده به وسیله مورفین پیش از آموزش را بازگرداند.

نیکوتین نه تنها اثر تجویز مورفین پیش از آزمون بر یادآوری و حافظه را تقلید کرد، بلکه وقتی همراه با مورفین تجویز شد،

## بحث

نیکوتین فعالیت‌های فارماکولوژیکی بسیاری در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارد و سبب آزادسازی ناقلان عصبی متعدد می‌شود (بالفور<sup>۱</sup>، دماج<sup>۲</sup>، ولش<sup>۳</sup> و مارتین<sup>۴</sup>، ۱۹۹۶؛ زرین دست، زرقی و امیری، ۱۹۹۵؛ زرین دست، صادق و شفقی،

1 Balfour	2- Damaj
3- Welch	4- Martin
5- Nishimura	6- Shigi
7- Kaneto	8- Bruinis Slot
9- Colpaert	

(به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده D<sub>2</sub>) همراه با نیکوتین به‌مدت سه روز متوالی و سپس ۴ روز بدون درمان دارویی، مانع اثر حساسیت رفتاری القاشده به‌وسیله نیکوتین بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین نشد، اما تجویز همزمان نیکوتین و آتروپین به‌مدت سه روز متوالی و سپس ۱۴ روز بدون درمان دارویی، مانع این اثر گشت. نتایج مطرح می‌کند که حساسیت رفتاری با نیکوتین بر تخریب حافظه اثر می‌گذارد و با توجه به اینکه در این حیوانات، تجویز همزمان SCH23390 یا سولپیراید با نیکوتین نتوانست حساسیت القاشده به‌وسیله نیکوتین را در حیوانات آنتاگونیزه کند اما آتروپین با شرایط فوق این کار را کرد، می‌توان نتیجه گرفت که به‌نظر می‌رسد سیستم کولینرژیک در حساسیت القاشده به‌وسیله نیکوتین شرکت می‌کند اما سیستم دوپامینرژیک در آن نقشی ندارد.

بهبود حافظه آن را تقویت کرد که این مسأله با مطالعات گذشته مبنی بر اثر نیکوتین در فعال‌سازی سیستم‌های اوپیوئیدی مطابقت دارد (بالفور، ۱۹۸۲؛ داوِنپورت<sup>۱</sup>، هودی<sup>۲</sup> و وان‌لون<sup>۳</sup>، ۱۹۹۰). تحریک گیرنده نیکوتینی، آزادسازی و بیوستتر انکفالین را در هسته‌های مغزی و سلول‌های کرومافین آدرنال فعال می‌سازد (ایدن<sup>۴</sup>، گیرو<sup>۵</sup>، دیو<sup>۶</sup>، هاچکس<sup>۷</sup> و آفولتر<sup>۸</sup>، ۱۹۸۴؛ هودی، پیرزچالا<sup>۹</sup>، مارسون<sup>۱۰</sup>، پالکوویتس<sup>۱۱</sup> و وان‌لون، ۱۹۹۱) تجویز مورفین پیش از آزمون در حیواناتی که قبلاً به مدت سه روز نیکوتین دریافت کرده و سپس سه یا هفت روز هیچ دارویی نگرفته بودند، از برگشت حافظه وابسته به وضعیت ناشی از مورفین جلوگیری کرد. اما در حیواناتی که قبلاً سه روز نیکوتین دریافت کرده و سپس ۱۴ روز بدون درمان دارویی بودند، مورفین نتوانست حافظه وابسته به وضعیت را برگرداند. احتمال دارد که راه‌های مختلف تجویز نیکوتین بتواند باعث ایجاد تحمل یا حساسیت رفتاری به مورفین شود.

بر خلاف مطالعاتی که مطرح کرده بودند حساسیت رفتاری با نیکوتین به‌وسیله فعال شدن مسیر دوپامین مزو کورتیکولیمبیک ایجاد می‌شود (بالفور، ۱۹۸۲؛ بنول<sup>۱۲</sup> و بالفور ۱۹۹۲؛ پونتیری<sup>۱۳</sup>، تاندا<sup>۱۴</sup>، اورزی<sup>۱۵</sup> و دی‌چیارا<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۶)، مطالعه حاضر نشان داد که تجویز SCH23390 (به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده D<sub>1</sub>) یا سولپیراید

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۲/۴؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۴/۲۲

1- Davenport	2- Houdi
3 - van Loon	4- Eiden
5- Giraud	6- Dave
7- Hotchkiss	8- Affolter
9- Pierzchala	10- Marson
11- Palkovits	12- Benwell
13- Pontieri	14- Tanda
15- Orzi	16- Di Chiara

## منابع

- Aguilar, M. A., Minarro, J., & Simon, V. (1998). Dose-dependent impairing effects of morphine on avoidance acquisition and performance in male mice. *Neurobiology Learning and Memory*, 69, 92-105.
- Babbini, M., & Davis, W. M. (1972). Time-dose relationship for locomotor activity effects of morphine after acute or repeated treatment. *British Journal of Pharmacology*, 46, 213-224.
- Balfour, D. J. K. (1982). The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Pharmacology Therapeutics*, 16, 269-282.
- Benwell, M. E. M., & Balfour, D. J. K. (1992). The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *British Journal of Pharmacology*, 105, 849-856.
- Bruins Slot, L. A., & Colpaert, F. C. (1999a). Opiates states of memory: Receptor mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 19, 10520-10529.
- Bruins Slot, L. A., & Colpaert, F. C. (1999b). Recall rendered dependent on an opiate state. *Behavioral Neuroscience*, 113, 337-344.
- Castellano, C., Introini-Collison, I. B., & McGaugh, J. L. (1993). Interaction of beta-endorphin and GABAergic drugs in the regulation of memory storage. *Behavioral and Neural Biology*, 60, 123-128.
- Castellano, C., Pavone, F., & Puglisi-Allegra, S. (1994). Morphine and memory in DHA/2 mice effects of stress and prior experience. *Behavioral and Brain Research*, 11, 3-10.
- Chait, L. D. & Griffiths, R. R. (1984). Effects of methadone on human cigarette smoking and subjective ratings. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 229, 636-640.
- Damaj, M. I., Welch, S. P., & Martin, B. R. (1996). Characterization and modification of acute tolerance to

- nicotine in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277, 454-461.
- Davenport, K. E., Houdi, A. A., & van Loon, G. R. (1990). Nicotine protects against opioid receptor antagonism by b-funaltrexamine: Evidence for nicotine-induced release of endogenous opioids in brain. *Neuroscience Letters*, 113, 40-46.
- Eiden, L. E., Giraud, P., Dave, J. T., Hotchkiss, A. J., & Affolter, H. (1984). Nicotinic receptor stimulation activates enkephalin release and biosynthesis in adrenal chromaffin cell. *Nature*, 312, 661-663.
- Homayoun, H., Khavandgar, S., & Zarrindast, M. R. (2003). Morphine state dependent learning: Interactions with  $\alpha$ -adrenoceptors and acute stress. *Behavioral Pharmacology*, 14, 41-48.
- Houdi, A. A., Pierzchala, K., Marson, L., Palkovits, M., & van Loon, G. R. (1991). Nicotine induced alteration in Tyr±Gly±Gly and Met-enkephalin in discrete brain nuclei reflects altered enkephalin neuron activity. *Peptides*, 2, 161-166.
- Introini-Collison, I. B., McGaugh, J. L., & Baratti, C. M. (1985). Pharmacological evidence of a central effect of naltrexone, morphine, and beta-endorphin and a peripheral effect of met- and leu-enkephalin on retention of an inhibitory response in mice. *Behavioral and Neural Biology*, 44, 434-446.
- Introini-Collison, I. B., & Baratti, C. M. (1986). Opioid peptidergic systems modulate the activity of beta-adrenergic mechanisms during memory consolidation processes. *Behavioral and Neural Biology*, 46, 227-241.
- Izquierdo, I. (1979). Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology*, 69, 199-203.
- Izquierdo, I., & Dias, R. D. (1983). Endogenous state-dependency: Memory regulation by post-training and pre-testing administration of ACTH, beta-endorphin, adrenaline and tyramine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 16, 55-64.
- Izquierdo, I., & Dias, R. D. (1985). Influence on memory of post-training or pre-test injection of ACTH, vasopressin, epinephrine, and  $\beta$ -endorphin, and their interaction with naloxone. *Psychoneuroendocrinology*, 10, 165-172.
- Kuibara, H. (1995). Modification of morphine sensitization by opioid and dopamine receptor antagonists: Evaluation by studying ambulation in mice. *European Journal of Pharmacology*, 14, 251-258.
- Mello, N. K., Lukas, S. E., & Mendelson, J. H. (1985). Buprenorphine effects on cigarette smoking. *Psychopharmacology*, 86, 417-425.
- Nishimura, M., Shigi, Y., & Kaneto, H. (1990). State-dependent and/or direct memory retrieval by morphine in mice. *Psychopharmacology*, 100, 27-30.
- Pontieri, F. E., Tanda, G., Orzi, F., & Di Chiara, G. (1996). Effects of nicotine on nucleus accumbens and similarly to those of other addictive drugs. *Nature*, 382, 255-257.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2001). Incentive-sensitization and addiction mechanisms of action of addictive stimuli. *Addiction*, 96, 103-114.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An intensive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.
- Schmitz, J. M., Grabowski, J., & Rhodes, H. (1994). The effects of high and low doses of methadone on cigarette smoking. *Drug and Alcohol Dependence*, 34, 237-242.
- Vanderschuren, L. J. M. J., & Kalivas, P. W. (2000). Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: A critical review of pre-clinical studies. *Psychopharmacology*, 151, 99-120.
- Zarrindast, M. R., Sadegh, M., & Shafaghi, B. (1996). Effects of nicotine on memory retrieval in mice. *European Journal of Pharmacology*, 295, 1-6.
- Zarrindast, M. R., Zarghi, A., & Amiri, A. (1995). Nicotine-induced hypothermia through an indirect dopaminergic mechanism. *Journal of Psychopharmacology*, 9, 20-24.