[Article in Persian] Physiology and Pharmacology Vol. 10, Spring 2006, 49-56

Ascorbic acid antagonizes nicotine-induced place preference and behavioral sensitization in female mice

Aliabadi AA[1], Sahraei H[2,6*], Sadooghi M[1], Ghoshooni H[2], Alaf-Javadi M[3], Salimi H[4], Barzegari AA[2], Hossein-Mardi L[1], Yari M[1], Faraji N[1], Zardooz H[5] and Shams J[5]

[1]Department of Biology, Azad University, North Branch of Tehran.
[2]Department of Physiology and Biophysics, School of Medicine, and Behavioral Sciences Research Center (BSRC), Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran. [3]School of Neursing, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran. [4]Department of Psychology, School of Medicine, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences. [5]Neuroscience Research Center (NRC), Shaheed Beheshti University of Medical Sciences. [6]Military Health Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran.

Abstract

Introduction: The influence of ascorbic acid on the nicotine-induced conditioned place preference (CPP) and behavioral sensitization was investigated in the present study.

Methods: In a pilot study, place conditioning and locomotor activity were investigated after nicotine (0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5 and 2 mg/kg) or ascorbic acid (1, 10, 100 and 1000 mg/kg) administration. Different doses of ascorbic acid in conditioning days or on the test days were used. Behavioral sensitization was induced in animals by daily intraperitoneal administration of nicotine (0.25 mg/kg) for seven cosecutive days followed by one day interval. On 9th day, locomotor activity was induced by ineffective dose of nicotine (0.1 mg/kg). Ascorbic acid was injected 20 min before each injection of nicotine (acquisition of sensitization) or acutely 20 min before a challenge nicotine injection (expression of sensitization).

Results: The results showed that intraperitoneal nicotine (1 mg/kg) administration can induce place preference whereas acute administration of the drug induces catalepsy. Administration of ascorbic acid did not induce place preference nor place aversion and also did not change the locomotor activity. Locomotor sensitization in mice was produced by intraperitoneal injection of nicotine (0.25 mg/kg) for 7 consecutive days. On the 9th day of experiments, activity of the mice was recorded after challenge with nicotine (0.1 mg/kg, i.p.). The senisitization was better achived when the ineffective dose of nicotine (0.1 mg/kg) was applied. Administration with ascorbic acid reduced both the acquisition and expression of nicotine-induced CPP. It was shown that ascorbic acid attenuated the acquisition of nicotine sensitization in a dose-independent manner but the expression of nicotine-induced sensitization was not affected by ascorbic acid.

Conclusion: We conclude that ascorbic acid may interfere with nicotine-induced place preference and behavioral sensitization.

Keywords: Nicotine; Ascorbic acid; Place preference; Behavioral sensitization; Mice.

* Corresponding Author Email: h.sahraei@bmsu.ac.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۱۰، شماره ۱، بهار ۱۳۸۵

مهار ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت حرکتی ناشی از نیکوتین توسط اسیدآسکوربیک در موش کوچک آزمایشگاهی

علی اکبر علی‌آبادی[۱]، هدایت صحرائی[۲*]، مهرانگیز صدوقی[۱]، حسن قشونی[۲]، مهروز علاف‌جوادی[۳]، سید حسین سلیمی[۴]، امیر عباس برزگری[۲]،
لیلا حسین‌مردی[۱]، مریم یاری[۱]، نسرین فرجی[۱]، حمیرا زردوز[۵] و جمال شمس[۵]
۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شمال تهران، گروه زیست‌شناسی
۲- دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی
۳- دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج)، دانشکده پرستاری
۴- دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه روان‌شناسی
۵- دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

دریافت: تیر ۱۳۸۴ بازبینی: بهمن ۱۳۸۴ پذیرش: اردیبهشت ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: در این تحقیق، تاثیر اسیدآسکوربیک بر القاء ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت رفتاری ناشی از نیکوتین در موش کوچک آزمایشگاهی ماده بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در یک آزمایش ابتدائی، ترجیح مکان شرطی شده و فعالیت حرکتی با تزریق نیکوتین (mg/kg ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱، ۱/۵ و ۲) و یا اسیدآسکوربیک (mg/kg ۱، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰) در حیوانات بررسی شد. مقادیر مختلف اسیدآسکوربیک در روزهای شرطی شدن با نیکوتین (کسب) و یا در روز تست (بیان) به حیوانات تزریق شد. حساسیت حرکتی در موشها با تزریق داخل صفاقی نیکوتین (mg/kg ۰/۲۵) به مدت ۷ روز پیاپی و سپس ۱ روز استراحت ایجاد شد. در روز ۹ تحقیق، حساسیت حرکتی با تجویز دوز کم‌اثر نیکوتین (mg/kg ۰/۱) بررسی شد. اسیدآسکوربیک ۲۰ دقیقه قبل از تجویز نیکوتین در روزهای القاء حساسیت (کسب) و یا ۲۰ دقیقه قبل از تجویز دوزکم اثر نیکوتین در روز تست (بیان) به موشها تجویز شد.

نتایج: نتایج بدست آمده نشان می‌دهند که: تجویز نیکواتین قادر به القاء ترجیح مکان شرطی شده است اما تجویز حاد آن سبب القاء بی‌حرکتی شدید در حیوانات می‌شود. تزریق اسیدآسکوربیک نه قادر به القاء ترجیح مکان شرطی شده است و نه فعالیت حرکتی حیوانات را تغییر می‌دهد. تجویز نیکوتین (هفت روز و هر روز یکبار با دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) سبب القاء حساسیت حرکتی در حیوانات شد. این حساسیت با دوز ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم بهتر نشان داده شد. تجویز اسید آسکوربیک می‌تواند کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین را مهار کند. همچنین، آزمایشات نشان دادند که تجویز اسیدآسکوربیک قبل از تجویز نیکوتین (mg/kg ۰/۲۵) قادر به مهار کسب حساسیت حرکتی ناشی از نیکوتین بود. تجویز اسیدآسکوربیک در این دوزها قادر به مهار بیان حساسیت حرکتی ناشی از نیکوتین در حیوانات نبود.

نتیجه‌گیری: از این آزمایش‌ها نتیجه می‌شود که اسیدآسکوربیک قادر به مهار اثر نیکوتین در القا ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت حرکتی است.

واژه های کلیدی: نیکوتین؛ اسیدآسکوربیک، شرطی شدن مکانی، حساسیت رفتاری؛ موش کوچک آزمایشگاهی.

مقدمه

مصرف سیگار از مهمترین مشکلات بهداشتی درمانی در جهان محسوب می‌شود و سالانه بودجه هنگفتی صرف عوارض ناشی از مصرف سیگار می‌شود [۱]. وابستگی به نیکوتین مهمترین دلیل دود کردن سیگار بشمار می‌رود. این ماده خصوصیات یک داروی مخدر شامل: القاء تحمل و وابستگی را از خود نشان می‌دهد. تحقیقات گسترده نشان می‌دهند که مسیرهای مؤثر در القاء وابستگی برای سایر داروهای مخدر، در مورد نیکوتین نیز مؤثرند. آزمایش‌ها پیشنهاد می‌کنند که مسیر دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک به عنوان مهمترین مسیر عملکرد نیکوتین می‌باشد [۲]. گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در نواحی مختلف این مسیر مانند تگمنتوم شکمی (بصورت پس-سیناپسی) و هسته آکومبانس (بصورت پیش-سیناپسی) یافت می‌شوند و تحریک این گیرنده‌ها به افزایش رها شدن دوپامین در هسته‌آکومبانس، آمیگدال، هیپوکمپ و قشر جلوپیشانی

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:
h.sahraei@bmsu.ac.ir

منجر شـده و احسـاس لذت، آرامش، حافظه و افزایـش توجه را در فرد مصرف کننده القاء می‌کند [۳].

آزمایش‌ها نشـان داده‌اند که تجویز مکرر دوزهای نسبتا کم نیکوتین می‌تواند به افزایش پاسخگوئی فرد به آن منجر شود. این حالت را حساسیت یا تحمل معکوس می‌نامند و یکی از علل بازگشت معتادان به اعتیاد را این پدیده ذکر کرده‌اند [۴ و۵]. مناطق مختلف مغز از جمله تگمنتوم شکمی و هسـته‌آکومبانس را از قسمتهائی می‌دانند که در حساسیت داروئی نقش مهمی را دارند [۶]. تحقیقات سـلولی انجام شده نیز گیرنده‌های دوپامینی [۷]، گلوتاماتی [۸]، اوپیوئیدی [۹] و نیکوتینی [۱۰] را در این امر دخیل می‌دانند.

یکی از راه‌های مهم در بررسی اثر داروهای مخدر در القاء حساسیت، بررسـی اثر داروهای مخدر در القاء حرکت در حیواناتی است که قبلا این داروهـا را دریافت کرده بودند. لازم به توضیح اسـت که داروهای مخدر بر حرکت حیوان نیز مؤثرند و می‌توانند باعث بروز حرکت بسـیار زیاد در حیوانات شوند. این امر را حساسیت رفتاری نیز می‌نامند [۱۱].

اسیدآسـکوربیک از مـوادی اسـت که بصـورت طبیعـی در بدن به عنـوان یـک کو-فاکتور بـرای بسـیاری از فعالیتهای آنزیمـی ضروری می‌باشـد. ایـن ویتامین در مغز تجمـع پیدا کرده و به عنـوان یک عامل آنتی‌اکسـیدان عمـل کرده و بسـیاری از مواد حاصل از متابولیسـم را در فضاهای بین‌سـلولی برداشـت می‌کند [۱۲]. تحقیقات مختلف نشان داده اند که تجویز اسیداسـکوربیک باعث بهبود عملکـرد نورونهای دوپامینی [۱۳] و گلوتاماتـی [۱۲]می‌گـردد. بخصوص در ایـن زمینه تداخل عمل دوپامین و اسیداسـکوربیک نکته بسـیار جالبی می تواند باشد. برای مثال: اسیداسـکوربیک در مغز بعنوان آنتاگونیسـت گیرنده های دوپامینی عمل می‌کنـد [۱۳]. این ماده از اتصال آگونیسـتها و آنتاگونیسـتهای نشـاندار شده دوپامینی به گیرنده هایشـان ممانعت می‌کند [۱۳]. اسیداسکوربیک همچنینی از رهاشدن دوپامین توسط مت-آمفتامین که یک آگونیست غیر مسـتقیم دوپامینی اسـت جلوگیری کرده و تغییرات رفتاری ناشی از آن را نیز مهار می کند [۱۴]. این امر می‌تواند به معنای تغییر عملکرد سیسـتم دوپامینی تلقی شـود. تحقیقات دیگری نیز وجود دارد که نشـان می‌دهند کـه اسیداسـکوربیک از افزایش فعالیت حرکتی ناشـی از الـکل [۱۵] و د-آمفتامین [۱۶] جلوگیری می‌کند. این نوع عملکرد به تاثیر اسیداسکوربیک بر فعالیت سیستم دوپامینی پاداش در مغز نسبت داده شده است. در همین راستا بایستی به این تحقیق نیز اشاره کرد که اسیداسکوربیک باعث تقویت اثر آنتاگونیسـتهای دوپامینی می‌گـردد [۱۷]. همچنین این ماده عملکرد گیرنده‌های دوپامینی را بهبود می‌بخشد [۱۴ و۱۶].

با اینهمه، تا کنون تاثیر تجویز اسیداسکوربیک بر عملکرد نیکوتین مورد توجه قرار نگرفته است و چگونگی تاثیر این ویتامین بر اثرات سرخوشی‌آور و نیز اثرات حرکتی نیکوتین بررسـی نشده اسـت. با توجه به نکات گفته شـده در مورد اثر اسیداسـکوربیک بـر عملکرد سیسـتم‌های دوپامینی و گلوتاماتی در مغز و نیز با توجه به نقش دوپامین و گلوتامات در بروز اثرات سرخوشـی‌آور و حرکتی نیکوتین، در این تحقیق اثر اسیدآسـکوربیک بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت حرکتی به نیکوتین در موش کوچک آزمایشگاهی ماده بررسی شده است.

مواد و روشها

حیوانات

در این تحقیق از موشـهای کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد Swiss-Webster (انستیتو پاستور ایران) با میانگین وزنی ۳۰-۲۵ گرم استفاده شـد. حیوانات در قفسهای ۲۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی ودر دمای ۲۴-۲۲ درجـه بـا آب و غذای کافی نگهداری می‌شـدند. در هر سـری آزمایش ۷ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

روش القاء ترجیح مکان شرطی شده

بـرای انجام آزمایش ترجیح مکان شـرطی شـده از دسـتگاه چوبی مخصوصی اسـتفاده شد که از دو قسـمت مجزا تشکیل شده است[۱۸]. این دو قسمت دارای ابعاد مساوی ۱۵×۱۵×۱۵ سانتی متر (طول و عرض و ارتفاع) می‌باشند که توسط یک دریچه گیوتینی مرکزی می‌توانند با هم در ارتباط باشـند. رنگ دیواره های یک قسمت سفید و رنگ دیواره طرف دیگر سیاه بود. کف قسمت سیاه با استفاده از سنباده زبر شده که از طرف مقابل متمایز بود. دوره آزمایش ترجیح مکان شرطی شده پنج روز بود که شامل مراحل زیر است:

الف) مرحله پیش شرطی‌سازی

در اولین روز هر دوره که روز آشنائی نامیده می‌شود، پس از برداشتن دریچـه گیوتینـی، هر حیوان به مـدت ۱۰ دقیقه در داخل دسـتگاه 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 دسـتگاه حیوانات تمایل ذاتی به قسـمت سیاه را از خود نشان می‌دهنـد و بنابراین از روش طرفدار (Biased) برای ادامه کار اسـتفاده شـد. در این روش حیوانات در طرف سـفید دارو و در طرف سیاه دستگاه سالین دریافت می‌کنند.

ب) مرحله شرطی‌سازی

برای اینکه حیوان را به مکان معینی شرطی کنیم، طی مدت سه روز بطور متناوب به آنها دارو تزریق می‌کردیم. به این ترتیب که در ساعت ۹ صبح روز دوم، پـس از توزین حیوانات، نیکوتین را بصورت داخل صفاقی (i.p.) به هر حیوان تزریق و پس از بستن دریچه گیوتینی آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در قسـمت سفید دسـتگاه قرار می‌دادیم. شش ساعت بعد پس از توزین مجدد به حیوانات سـالین تزریق می‌کردیم و آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در قسـمت سیاه قرار می‌دادیم. در روز سوم زمان تزریق نیکوتین و سالین بر عکس می‌شد (صبح سالین و عصر نیکوتین). در روز چهارم زمان تزریقات مانند روز دوم بود.

ج) مرحله پس از شرطی‌سازی

در روز پنجم آزمایشات (آخرین روز هر دوره آزمایش)، ابتدا دریچه گیوتینی برداشته می‌شد 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 می‌شد. اسید آسکوربیک ۲۰ دقیقه قبل از تزریق نیکوتین در روزهای شرطی‌سازی (کسب) و یا ۲۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در روز تست (بیان) بصورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می‌شد.

روش القاء حساسیت حرکتی به نیکوتین

برای القاء حساسیت به نیکوتین؛ به مدت هفت روز و هر روز یکبار نیکوتین (۰/۲۵ mg/kg) به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می‌شد [۴]. سپس حیوانات به مدت ۱ روز داروئی دریافت نمی‌کردند. در روز نهم، حیوانات دوز کم اثر نیکوتین (۰/۱mg/kg) به حیوانات تزریق شده و هر حیوان به مدت ۲۰ دقیقه در داخل دستگاه مخصوص شمارش حرکت قرار می‌گرفت و فعالیت حرکتی حیوان در این مدت اندازه‌گیری می‌شد.

روش انجام آزمایش حساسیت حرکتی

برای انجام آزمایش، از یک دستگاه فلزی استفاده شد که دارای سه ردیف دیود مادون قرمز در دو دیواره بود. ابعاد این دستگاه ۳۰ × ۳۰× ۳۰ سانتی متر (طول و عرض و ارتفاع) میباشد و دیودها در ارتفاع ۲ و ۲/۵ سانتی‌متری از کف دستگاه قرار داشت. این دیودها هرگونه حرکت حیوان را در داخل دستگاه ثبت می‌کردند. برای بررسی اثر هر دارو ابتدا حیوانات به محل آزمایش منتقل شده و پس از ۲۰ دقیقه که با محیط سازگار شدند، آزمایش شروع می‌شد. ابتدا به حیوانات دارو تزریق می‌شد و سپس ۵ دقیقه حیوان در داخل دستگاه قرار می‌گرفت تا با آن آشنا شود و پس از آن دستگاه روشن شده و به مدت ۲۰ دقیقه حرکت هر حیوان ثبت می‌شد.

داروها

دراین تحقیق، نیکوتین هیدروژن تارتارات و اسید آسکوربیک (سیگما-آمریکا) مورداستفاده قرار گرفتند. داروها در سالین حل شده و با حجم ۱۰ ml/kg بصورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شدند. pH نیکوتین با استفاده از محلول هیدروکسید سدیم به ۷/۲ می‌رسید.

گروه بندی دارویی

بررسی اثر نیکوتین و اسیدآسکوربیک در القاء ترجیح مکان شرطی شده

گروه دریافت کننده نیکوتین به ۶ زیر گروه تقسیم شدند که به ترتیب دوزهای مختلف نیکوتین (۰/۲۵ mg/kg، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱، ۱/۵ و ۲) را در روزهای آموزش دریافت کردند. در روز تست گروه‌ها بدون دریافت هیچ داروئی آزمایش شدند (دوزهای نیکوتین بر اساس کار قبلی [۱۸] انتخاب شد).

گروه دیگر از حیوانات در روزهای آموزش دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک (۱ mg/kg، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰) دریافت کرده و در روز تست بدون دریافت داروئی، تست شدند. گروه‌های کنترل در روزهای آموزش سالین دریافت کردند. نتایج در شکل‌های ۱ و ۲ آمده است.

بررسی اثر اسیدآسکوربیک بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین

چهار گروه از حیوانات در روزهای آموزش ابتدا مقادیر متفاوت اسیدآسکوربیک (۱ mg/kg، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰) و ۲۰ دقیقه بعد، نیکوتین (۱ mg/kg) دریافت کرده و در روز تست، بدون دریافت داروئی آزمایش شدند (کسب).

چهار گروه دیگر از حیوانات در روزهای آموزش نیکوتین (۱ mg/kg) دریافت کردند. این گروه‌ها در روز تست ابتدا اسیدآسکوربیک (۱ mg/kg، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰) دریافت کردند و ۲۰ دقیقه بعد آزمایش شدند (بیان). نتایج در شکل ۳ آمده است.

بررسی اثر نیکوتین و اسیدآسکوربیک در القاء حرکت

دراین مرحله از آزمایشات دوزهای مختلف نیکوتین (۰/۲۵ mg/kg، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱ و ۱/۵) و یا اسیدآسکوربیک (۱ mg/kg، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰) به ۱۰ گروه از حیوانات تزریق شد و پس از ۵ دقیقه زمان برای عادت کردن به محیط، اثر این داروها بر حرکت حیوانات در ۲۰ دقیقه بررسی شد. گروه‌های کنترول سالین دریافت کردند (شکل ۴ و ۵).

بررسی دوز-پاسخ نیکوتین در حیوانات حساس شده به نیکوتین

به چهار گروه از حیوانات، در ۷ روز پیاپی برای القاء حساسیت نیکوتین (۰/۲۵ mg/kg) تزریق شد. پس از یک روز استراحت، حیوانات در روز نهم به منظور بررسی القاء حساسیت به نیکوتین تست شدند. سه گروه از حیوانات سه دوز بی‌اثر نیکوتین (۰/۰۵ mg/kg، ۰/۱ و ۰/۲۵) را دریافت کرده و به مدت ۲۰ دقیقه برای بررسی حساسیت تست شدند. گروه چهارم به عنوان گروه کنترل در روز تست سالین دریافت کردند (شکل ۶).

بررسی اثر اسیدآسکوربیک بر کسب و بیان حساسیت حرکتی به نیکوتین

در قسمت بیان، چهار گروه از حیوانات ابتدا ۷ روز و هر روز یکبار نیکوتین (۰/۲۵ mg/kg) دریافت کردند. سپس ۱ روز استراحت به حیوانات

داده شـد. در روز نهم، ابتدا به حیوانات دوزهای مختلف اسیدآسـکوربیک (۱ mg/kg، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰) تجویـز شـد. ۲۰ دقیقـه بعد، نیکوتین (۰/۱ mg/kg) به همه گروه‌ها تزریق شـد و ۵ دقیقه حیوانات در داخل دسـتگاه قرار گرفتند تا با محیط سازگار شـوند. سپس فعالیت حرکتی هر حیوان در مدت زمان ۲۰ دقیقه بررسـی شـد. گروه‌های کنترول سـالین دریافت کردند (شکل ۷).

در قسـمت کسـب، حیوانـات ۷ روز و هـر روز یکبـار نیکوتیـن (۰/۲۵ mg/kg) دریافـت می‌کردنـد. قبـل از تجویز نیکوتیـن، ابتدا به حیوانات دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک (۱mg/kg، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰) تجویز شـد. سپس ۱ روز استراحت به حیوانات داده شد. در روز نهم، ابتدا به همه گروه‌ها نیکوتین (۰/۱ mg/kg)، تزریق شـد و پس از ۵ دقیقه زمـان برای عادت کـردن، فعالیت حرکتی هر حیـوان در مدت زمان ۲۰ دقیقه بررسی شد. گروه‌های کنترول سالین دریافت کردند (شکل ۸).

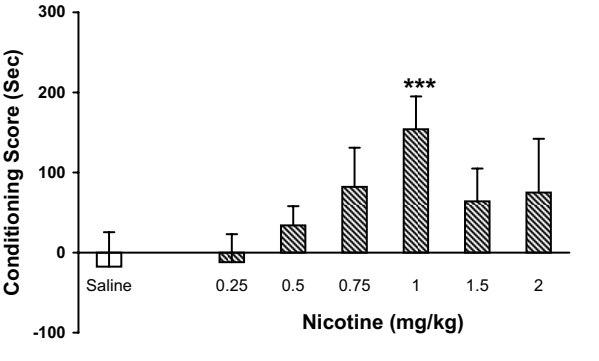
تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات بدسـت آمـده بصورت میانگین ± انحراف معیار اسـتاندارد (Mean±SEM) نمره شرطی شـدن (در قسمت ترجیح مکان شرطی شـده) و یا فعالیت حرکتی حیوانات (در قسـمت حساسـیت رفتاری) بیان شـدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعـات از آزمون آنالیز واریانس یک و بدنبال آن تسـت توکی اسـتفاده شـد. P< ۰/۰۵ مرز معنی دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

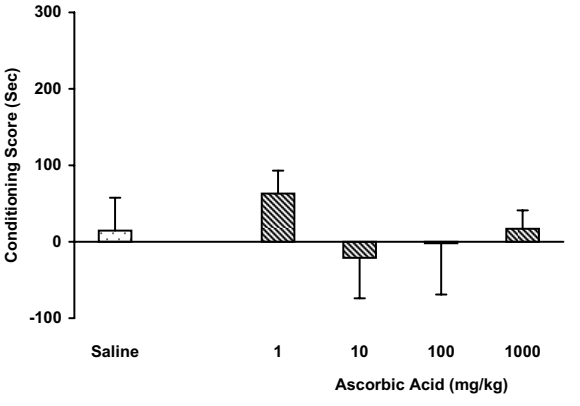
نتایج

القـاء ترجیـح مـکان شـرطی شـده توسـط نیکوتیـن و اسیدآسکوربیک

در این آزمایش، موشـها به دو دسـته تقسـیم شدند. دسـته اول به روش ذکر شـده در قسـمت روشها در روزهای شرطی سـازی؛ نیکوتین دریافـت کرده و در روز تسـت بـدون دریافت هر گونـه داروئی آزمایش



شکل ۱- اثر تزریق نیکوتین در القاء ترجیح مکان شرطی شده در موشهای کوچک آزمایشگاهی ماده. تزریق نیکوتین باعث القاء ترجیح مکان شرطی شده می‌شود. این نتیجه در مورد دوز ۱mg/kg نیکوتین معنی‌دار بود. نتایج به صورت (SEM±Mean) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است. ** P<0.01



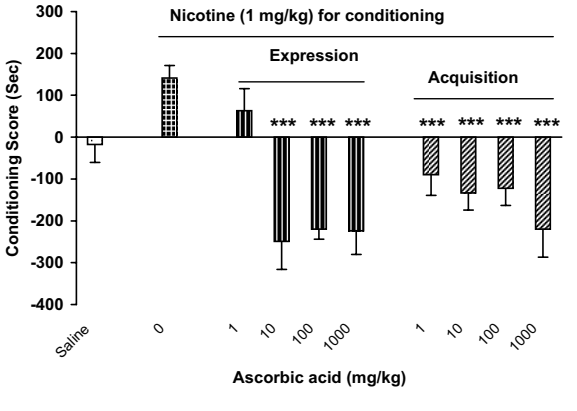
شکل ۲- اثر تزریق اسیدآسکوربیک در القاء ترجیح مکان شرطی شده. تزریق اسیدآسکوربیک قادر به القاء ترجیح یا تنفر مکانی در حیوانات نبود. نتایج به صورت (SEM±Mean) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است.

شـدند. نتایج نشـان می دهد که تجویز نیکوتین در این حیوانات سـبب افزایـش قابـل توجـه تمایل آنها به قسـمت دریافت دارو شـده اسـت [F(6,56)=4.61, P<0.0003] (شکل ۱).

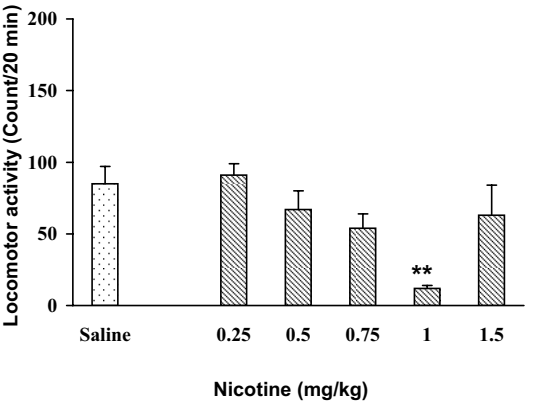
در دسته دوم، حیوانات دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک را در روزهای آموزش دریافت کرده و در روز تسـت بدون دریافت داروئی تسـت شدند. نتایـج نشـان داد که این دارو تاثیری در القاء ترجیـح یا تنفر مکانی ندارد [F(4,37)=1.232, P>0.05] (شـکل ۲). گروه‌هـای کنترل در این آزمایش در روزهای آموزش فقط سالین دریافت کردند.

اثر اسیدآسـکوربیک بر کسـب و بیان ترجیح مکان شـرطی شده ناشی از نیکوتین

در این سـری از آزمایشـات از دو دسته حیوان (هر دسته شامل چهار گروه) اسـتفاده شـد. در دسـته اول هر چهار گروه از حیوانات در سه روز شرطی‌سـازی ابتـدا دوزهای مختلـف اسیدآسـکوربیک و ۲۰ دقیقه بعد نیکوتیـن (۱ mg/kg) دریافـت می‌کردند. در روز تسـت ایـن حیوانات بدون دریافت هیچ داروئی تسـت می‌شـدند. نتایج نشـان داد که تجویز



شکل ۳- اثر تجویز اسیدآسکوربیک بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده به نیکوتین. نتایج به صورت (SEM±Mean) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است. *** P<0.001,** P<0.01



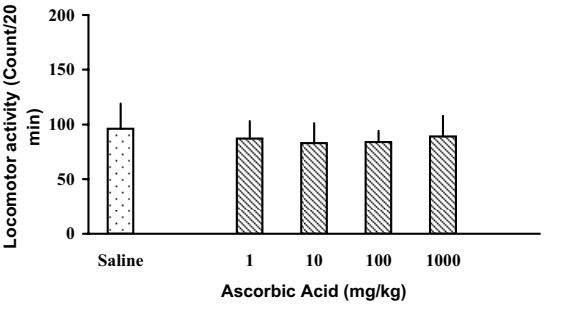
شکل ۴- اثر تزریق نیکوتین در القاء فعالیت حرکتی در موشهای کوچک آزمایشگاهی ماده. تزریق نیکوتین باعث القاء بی‌حرکتی شدید در حیوانات شد. این نتیجه در مورد دوز ۱ mg/kg نیکوتین قوی‌تر بود. نتایج به صورت (SEM±Mean) میزان فعالیت حرکتی در مورد ۷ سر حیوان است. ** P<0.01

اسیدآسکوربیک می‌تواند کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین را کاملا مهار کند [F(4,26)=21.669, P<0.0001].

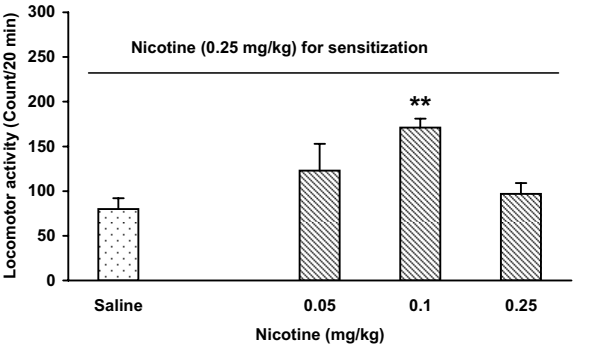
گروه دوم در روزهای آزمایش نیکوتین (۱ mg/kg) و در روز تست ۲۰ دقیقه قبل از شروع آزمون، دوزهای مختلف اسید آسکوربیک را دریافت می‌کردند. نتایج حاکی از آن است که تجویز اسید آسکوربیک باعث مهار بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین می‌شود [F(4,28)=6.49, P<0.0001] (شکل ۳).

اثر تجویز نیکوتین و اسیدآسکوربیک در القاء حرکت در موشهای سوری

در این سری از آزمایش‌ها، به منظور تعیین اثربخشی مقادیر متفاوت نیکوتین، به گروه‌های مختلفی از حیوانات دوزهای متفاوت این دارو تزریق شد. ۵ دقیقه بعد، حیوانات در داخل دستگاه حرکت‌سنج قرار گرفته و فعالیت حرکتی آنها در طی یک دوره ۲۰ دقیقه‌ای ثبت شد. نتایج نشان می‌دهند که این دارو در دوزهای mg/kg ۰/۷۵، ۱ و ۱/۵ فعالیت حرکتی حیوانات را بشدت کاهش می‌دهد اما فقط دوز ۱ میلی‌گرم این دارو از نظر آماری تفاوت معنی‌دار با بقیه گروه‌ها دارد. دوزهای mg/kg ۰/۲۵، ۰/۵ اثری بر فعالیت حرکتی حیوانات ندارند



شکل ۵- اثر تزریق اسیدآسکوربیک در القاء فعالیت حرکتی. تزریق اسیدآسکوربیک قادر به القاء حرکت یا بی‌حرکتی در حیوانات نبود. نتایج به صورت (SEM±Mean) فعالیت حرکتی در مورد ۷ سر حیوان است.



شکل ۶- القاء حساسیت حرکتی به نیکوتین در موشهای آزمایشگاهی کوچک. نتایج نشان داد که دوز ۰/۱ میلی‌گرم نیکوتین بهتر از بقیه دوزها قادر به القاء پاسخ در حیوانات است. . نتایج به صورت (SEM±Mean) میزان فعالیت حرکتی در مورد ۷ سر حیوان است. **P<0.01

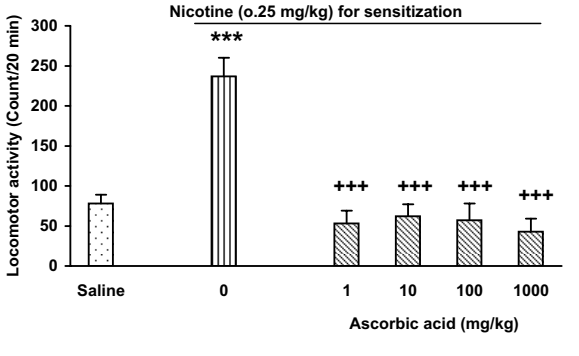
[F(5,30)=6.7, P<0.0001] (شکل ۴). گروه دوم از حیوانات دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک را دریافت کرده و مانند گروه قبلی، با آنها رفتار شد. نتایج نشان می‌دهند که تجویز اسیدآسکوربیک اثری بر فعالیت حرکتی حیوانات ندارد [F(4,25)=0.667, P>0.05] (شکل ۵).

دوز-پاسخ نیکوتین در حیوانات حساس شده به نیکوتین

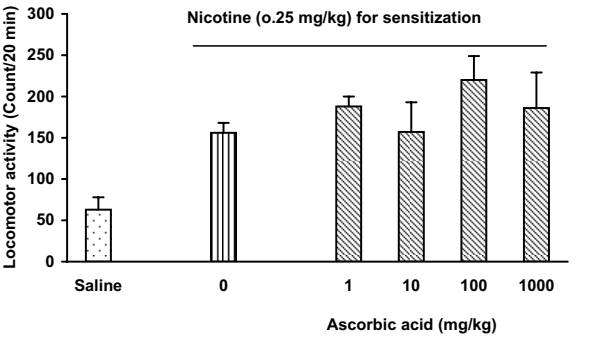
هنگامی که به چهار گروه از حیوانات،در ۷ روز پیاپی برای القاء حساسیت نیکوتین (۰/۲۵ mg/kg) تزریق شد، سه گروه از حیوانات که دوزهای بی‌اثر نیکوتین (۰/۰۵ mg/kg، ۰/۱ و ۰/۲۵) را دریافت کرده بودند، فعالیت حرکتی زیادی را از خود نشان دادند که دوز ۰/۱ میلی‌گرم نیکوتین بیشترین پاسخ را القاء کرد [F(3,24)=3.25, P<0.05] (شکل ۶).

اثر اسیدآسکوربیک بر کسب و بیان حساسیت حرکتی به نیکوتین

دسته اول از حیوانات در روزهای حساس‌سازی نیکوتین



شکل ۷- اثر تجویز اسیدآسکوربیک بر کسب حساسیت حرکتی به نیکوتین. نتایج به صورت (SEM±Mean) فعالیت حرکتی در مورد ۷ سر حیوان است. **P<0.01 اختلاف از گروه کنترل دریافت کننده سالین و P< 0.001 +++ اختلاف از گروه کنترل دریافت کننده نیکوتین است.



شکل ۸– اثر تجویز اسیدآسکوربیک بر بیان حساسیت حرکتی به نیکوتین. نتایج به صورت (Mean±SEM) فعالیت حرکتی در مورد ۷ سر حیوان است.

(۰/۲۵ mg/kg) دریافت می‌کردند. در روز تست (روز نهم) ابتدا دوزهای مختلف اسید آسکوربیک به حیوانات تزریق شده و ۲۰ دقیقه بعد، نیکوتین (۰/۱ mg/kg) تزریق می‌شد. پس از ۵ دقیقه، فعالیت حرکتی حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه ثبت می‌شد. آزمایشات نشان می‌دهند که تجویز اسید آسکوربیک باعث کاهش بیان حساسیت حرکتی ناشی از نیکوتین می‌شود [$F(5,36)=5.7, P<0.0001$] (شکل ۷). دسته دوم از حیوانات ابتدا دوزهای مختلف اسید آسکوربیک را دریافت کرده و ۲۰ دقیقه بعد، نیکوتین (۰/۲۵ mg/kg) دریافت می‌کردند. پس از هفت روز تکرار این کار، یک روز به حیوانات استراحت داده می‌شد و در روز نهم، فعالیت حرکتی حیوانات پس از تزریق نیکوتین (۰/۱ mg/kg) به مدت ۲۰ دقیقه ثبت می‌شد. آزمایشات نشان می‌دهند که تجویز اسید آسکوربیک باعث کاهش کسب حساسیت حرکتی ناشی از نیکوتین نمی‌شود [$F(5,36)=1.04, P>0.05$] (شکل ۸).

بحث

این تحقیق به منظور بررسی اثر اسیدآسکوربیک بر ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت ناشی از نیکوتین در موش کوچک آزمایشگاهی ماده طراحی شد. آزمایش‌های ما نشان دادند که تجویز نیکوتین می‌تواند به القاء ترجیح مکان شرطی شده، حساسیت حرکتی و مهار حرکات حیوانات در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده منجر شود. این نتایج با مطالعات قبلی در مورد موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده همخوانی دارد [۴ و۱۸]. چنین فرض شده است که نیکوتین با اثر بر گیرنده‌های خود در ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته آکومبانس باعث افزایش رها شدن دوپامین در ناحیه مزولیمبیک شده و در نتیجه پاداش (در ناحیه پوسته هسته آکومبانس) و حساسیت حرکتی (در ناحیه مغز هسته آکومبانس) القاء می‌شود [۶، ۷، ۱۱ و۱۹]. بعلاوه، امروزه اطلاعاتی در دست است که نشان می‌دهند که دیگر نوروترانسمیترها مانند گلوتامات [۹]، نیتریک اکساید [۲۰ و۲۱] و سیستم اوپیوئیدی [۹] در عملکرد تحریکی نیکوتین هم در القاء ترجیح مکان شرطی شده و هم در القاء حساسیت حرکتی دخالت دارند. از سوی دیگر، اثر نیکوتین وابسته به دوز نبود و فقط در یک دوز مورد استفاده ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت حرکتی دیده شد. این نتیجه نیز با نتایج قبلی همخوانی دارد. زیرا در تحقیقات قبلی مشخص شده است که توانائی نیکوتین در القاء ترجیح مکان شرطی شده [۴، ۱۸و۲۰] و حساسیت حرکتی [۳ ، ۵ و۲۲] وابسته به دوز نیست و حتی در برخی تحقیقات تجویز نیکوتین باعث بروز تنفر مکانی شده است که با نتایج تحقیق ما در تضاد است.

تجویز نیکوتین به حیوانات همچنین باعث کاهش فعالیت حرکتی در آنها می‌شود. از سوی دیگر، تنها یک دوز نیکوتین قادر به این کار بود. این اثر قبلا بارها گزارش شده است و برخلاف دیگر داروهای اعتیادآور (مانند مورفین، کوکائین و آمفتامین)، که تجویز آنها باعث افزایش فعالیت حرکتی حیوانات می‌گردد، نشان داده شده است که تجویز نیکوتین نوعی کاتالپسی (بی‌حرکتی) را در حیوانات القاء می‌کند که وابسته به دوز نیز نمی‌باشد (برای مرور ماجعه شود به: ۱۱). برای توجیه این پدیده معتقدند که برخلاف دیگر داروهای مخدر که اثر خود را در افزایش رها شدن دوپامین در یک مرحله انجام می‌دهند، نیکوتین اثر خود را در دو مرحله تحریکی و یک مرحله مهاری نسبتا طولانی اعمال می‌کند [۱۱]. به همین دلیل اگرچه یک جریان گذرای افزایش دوپامین پس از مصرف نیکوتین وجود دارد، اما به دنبال آن یک مرحله مهار نیز وجود دارد که ممکن است سرخوشی اولیه و نیز مهار حرکت را بصورت توامان در مورد نیکوتین مشاهده کنیم [۱۱].

تجویز اسیدآسکوربیک نه قادر به القاء ترجیح (و یا تنفر) مکانی شرطی شده بود و نه فعالیت حرکتی حیوانات را تغییر داد. با توجه به اثر اسید اسکوربیک بر فعالیت سیستم دوپامینی [۱۳،۱۴و۱۶]، شاید اینگونه به نظر آید که تجویز اسید اسکوربیک ممکن است باعث بروز تنفر مکانی شرطی شده در حیوانات گردد و یا اینکه کاهش فعالیت حرکتی را در حیوانات به دنبال داشته باشد. اما در تحقیق حاضر هیچکدام از این دو مورد در حیوانات دیده نشد. استفاده از سایر روشهای بررسی اثر داروهای مخدر مانند خود–تجویزی شاید بتواند در این خصوص نتایجی را به همراه داشته باشد.

در قسمت دوم آزمایشات، تجویز اسیداسکوربیک توانست هم کسب و هم بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین را مهار سازد. این گفته بدین معنی است که احتمالا اسیدآسکوربیک باعث مهار یا کاهش فعالیت سیستمهائی شده است که نیکوتین اثرات خود را از طریق آنها اعمال می‌کند. نیکوتین با اثر بر گیرنده های کولینرژیک خود که بر روی نورنهای اوپیوئیدی در منطقه تگمنتوم شکمی و هسته آکومبانس قرار دارند و تحریک آنها باعث افزایش رها شدن دوپامین و بروز اثرات پاداشی می شود که در اینجا با افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت دارو همراه بود [۷ و۱۱]. از سوی دیگر، نیکوتین با تحریک یک مسیر گلوتاماتی موجود در تگمنتوم شکمی باعث افزایش رها شدن دوپامین در این ناحیه می شود [۸]. تجویز اسیداسکوربیک باعث کاهش فعالیت سیستمهای دوپامینی و گلوتاماتی موجود در سیستم عصبی مرکزی شده

و احتمالا بدین ترتیب با اثـرات نیکوتین مخالفت می‌کند [۱۲، ۱۴و۱۷]. برخی محققین همچنین نشان داده اند که تجویز اسیداسکوربیک می‌تواند به تقویت اثر آمفتامین در القاء ترجیح مکان شـرطی شـده در موشـهای بزرگ آزمایشگاهی منجر شود [۱۴]. این نتیجه در مغایرت با نتایج تحقیق حاضر به نظر می‌رسـد، اما شـاید بتوان آن را به تفاوتهـای گونه ای و یا تفـاوت در عملکرد دو داروی نیکوتین و آمفتامین نسـبت داد. بعلاوه، اثر اسیداسکوربیک را بر متابولیسم نیکوتین بخصوص در حالت تجویز مزمن آن نبایستی از نظر دور داشت.

در ادامـه آزمایشـات، تجویـز مکرر و منقطـع نیکوتین باعـث القاء حساسـیت حرکتی در حیوانات شـد به نحوی که تجویز مقادیر اندک این دارو باعث افزایش شـدید حرکت در موشـهای حساس شده گردید، امری که در موشـهای غیر حساس دیده نشـد. این نتایج با نتایج سایر محققان همخوانی دارد [۴] اما با نتایج برخی دیگر در یک راستا نیست (برای مرور بـه: ۱۱ مراجعه کنید). حساسـیت به نیکوتین احتمـالا در منطقه مرکزی هسـته آکومبانس و توسط سیسـتم دوپامینی القاء می‌شود [۷]. همچنین ناحیه تگمنتوم شـکمی نیز از نواحی مهم برای القاء حساسیت به نیکوتین و سـایر داروهای مخدر می باشـد [۱۹]. در این ناحیه و همچنین هسـته آکومبانس نورونهای دوپامینی و گلوتاماتی نقش مهم و حیاتی را در القاء و بروز حساسیت به نیکوتین بازی می‌کنند [۸، ۱۱و۱۹]. چون انواع مختلفی از گیرنده‌های نیکوتینی در مغز یافت شده است، برخی از محققین معتقدند که بیش از یک نوع گیرنده نیکوتینی استیل کولین در حساسیت به نیکوتین دخالت دارند [۱۱]. بعلاوه، برخی محققین نوع الفا-۷ گیرندههای نیکوتین را بـه عنوان اصلی‌ترین گیرنده نیکوتین درگیر در بروز خواص پاداشـی و افزایش فعالیت حرکتی نیکوتین معرفی کرده اند [۱۰].

تجویز اسیداسـکوربیک در خلال القاء حساسـیت به نیکوتین، باعث کاهش شـدید اثر نیکوتین در القاء حساسـیت رفتاری شد. این نتیجه در هنگام اسـتفاده حاد از اسید اسـکوربیک در روز تست و بر بیان حساسیت رفتاری ناشـی از نیکوتین مشاهده نشـد. اطلاعات زیادی در راستای کار مـا و در تایید آن وجود دانـد. به عنوان مثال: تجویز اسیداسـکوربیک از القاء حساسـیت حرکتی به اتانول در موشـهای بزرگ آزمایشگاهی [۱۵] و همچنین القاء حساسـیت رفتاری توسـط آمفتامین در موشهای کوچک آزمایشگاهی [۱۶] جلوگیری می‌کند. حساسیت به نیکوتین بر سیستمهای نوروترانسمیتری متعددی در مغز استوار است و بخوبی شناخته نشده است. تغییر در فعالیت سیستمهای دوپامینی [۷]، گلوتاماتی [۸] و نیتریک اکساید [۲۲] در هنگام تجویز نیکوتین دیده شـده است. چون اسیداسکوربیک با سیسـتم دوپامینی [۱۴] و گلوتاماتی [۱۲] مغز تداخل می‌کند و همچنین بعنوان یک آنتی اکسیدان در پاکسازی محیط از انواع متابولیتهای حاصل از کار نیکوتیـن عمل می‌کند (که احتمالا با نیتریک اکسـاید تداخلی هم دارد)، می‌توان اینگونه فرض کرد که این دارو با اثر بر روی یک یا چند تا از این سیسـتمها اثر خود را بر کار نیکوتین اعمال کرده است. نتایجی که در قسمت آخر آزمایشات بدست آمد نشان داد که اسیداسکوربیک اثری بر بیان حساسیت رفتاری ناشی از نیکوتین ندارد. این نتایج احتمالا نشان می دهند که مسـیرها و سیسـتمهای نورونی و نوروترانسمیتری که در هنگام القاء و بیان حساسـیت رفتاری فعال می شـوند یکی نیستند، امری که در مورد ترجیح مکان شرطی شده بکررات نشان داده شده است.

در یـک نتیجه‌گیـری می‌تـوان بیـان کـرد کـه در ایـن تحقیـق اسیدآسـکوربیک هم با اثرات تقویت مثبت (سرخوشـی‌آور) و هم با اثرات رفتـاری نیکوتین تداخل نشـان داده و آنها را کاهش داد. مکانیسـمهای متعددی هم برای این عملکرد اسیدآسـکوربیک ممکن است وجود داشته باشـد که از همه مهمتر بایستی به نقش اسیدآسکوربیک در مهار سیستم دوپامینی و گلوتاماتی در هسـته آکومبانس، تگمنتوم شـکمی و یا نواحی دیگر اشـاره کرد. با اینحال هنوز معلوم نیسـت که چرا اسیداسـکوربیک تنها بر کسـب و نه بیان حساسـیت حرکتی ناشی از نیکوتین مؤثر است و همچنین نمی‌توان به راحتـی اظهار کرد که آیا در صورت مصرف مقادیر زیادی اسیداسـکوربیک، آیا می‌توان نیکوتین بیشتری را به مصرف رساند یا خیر. در هر حال تحقیقات بیشتر می‌تواند پاسخگوی ابهامات موجود در این زمینه باشد.

تقدیر و تشکر

این کار قسـمتی از طـرح تحقیقاتی مرکز تحقیقـات علوم رفتاری؛ پژوهشـکده طب رزمی؛ دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) می باشد که بدینوسیله از حمایت مالی مرکز مذکور تشکر بعمل می آید.

منابع

[1] Baker TB, Brandon TH, Chassin L, Motivational influences on cigarette smoking. ***Annu Rev Psychol*** 55 (2004) 463-491.

[2] Cadoni C, Di Chiara G, Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. ***Eur J Pharmacol*** 387 (2000) 23-R25.

[3] Booze RM, Welch MA, Wood ML, Billings KA, Apple SR, Mactutus CF, Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration: gender differences and gonadal hormones. ***Pharmacol Biochem Behav*** 64 (1999) 827-839.

[4] Biala G, Calcium channel antagonists suppress nicotine-induced place preference and locomotor sensitization in rodents. ***Polish J Pharmcol*** 55 (2003) 327-335.

[5] Shim I, Javaid JI, Wirtsshafter D, Jang SY, Shin KH, Lee HJ, Chung YC, Chun BG, Nicotine-

induced behavioral sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-Fos in the striatum and nucleus accumbens of the rat. ***Behav Brain Res*** 121 (2001) 137-147.

[6] Pidoplichko VI, Noguchi J, Areola OO, Liang Y, Peterson J, Zhang T,Dani JA, Nicotine cholinergic synaptic mechanisms in the ventral tegmental area contribute to nicotine addiction. ***Learning and Memory*** 11 (2004) 60-69.

[7] Di Chiara G, Role of dopamine in the behavioral actions of nicotine related to addiction. ***Eur J Pharmacol*** 93 (2000) 295-314.

[8] Fu Y, Matta SG, Gao W, Brower VG, Sharp BM, Systemic nicotine stimulates dopamine release in nucleus accumbens: re-evaluation of the role of n-methyl-d-aspartate receptors in the ventral tegmental area. ***J Pharmacol Exp Ther*** 294 (2000) 458-465.

[9] Pomerleau OF, Endogenous opioid and smoking: a review of progress and problems. ***Psychoneuroendocrinology*** 23 (1998) 115-130.

[10] Grottick AJ, Trube G, Corrigall WA, Huwyler J, Malherbe P, Wyler R, Higgins GA, Evidence that nicotine $_{\alpha 7}$ receptors are not involved in the hyperlocomotor and rewarding effects of nicotine. ***J Pharmacol Exp Ther*** 294 (2000) 1112-1119.

[11] Picciotto MR, Nicotine as a modulator of behavior: beyond the inverted U. ***Trend Pharmacol Sci*** 24 (2003) 493-499.

[12] Rice ME, Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. ***Trends Neurosci*** 23 (2000) 209-216.

[13] Tolbert LC, Morris PE, Spollen JJ, Ashe SC, Streospecific effect of ascorbic acid and analogues of D1 and D2 agonist binding. ***Life Sci*** 51 (1992) 921-930.

[14] Pierce RC, Rowlett JK, Rebec GV, Bardo MT, Ascorbate potentiates amphetamine-induced conditioned place preference and forebrain dopamine release in rats. ***Brain Res*** 688 (1995) 21-26.

[15] Miquel M, Aguilar MA, Aragon CMG, Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field. ***Pharmacol Biochem Behav*** 62 (1999) 361-266.

[16] Heikkila RE, Cabbat FS, Manzino L, Differential inhibitory effects of ascorbic acid on the binding of dopamine agonist and antagonist to neostriatal membrane preparations: correlations with behavioral effects. ***Res Commun Chem Pathol Pharmacol*** 34 (1981) 409-421.

[17] de Angelis L, Ascorbic acid and atypical antipsychotic drugs: modulation of amineptine-induced behavior in mice. ***Brain Res*** 670 (1995) 303-307.

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

[19] Balfour DJK, Benwell MEM, Birrell CE, Kelly RJ, Al-Aloul M, Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine. ***Pharmacol Biochem Behav*** 59 (1998) 1021-1030.

[20] Sahraei H, Falahi M, Zarrindast MR, Sabetkasaei M, Ghoshooni H, Khalili M, The effects of nitric oxide on the acquisition and expression of nicotine-induced conditioned place preference in mice. ***Eur J Pharmacol*** 503 (2004) 81-87.

[21] Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A, The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. ***Nicotine and Tobacco Research*** 4 (2002) 341-348.

[22] Shim I, Kim HT, Kim YH, Chun BG, Hahm DH, Lee EH, Kim SE, Lee HJ, Role of nitric oxide synthase inhibitors and NMDA receptor antagonist in nicotine-induced behavioral sensitization in the rat. ***Eur J Pharmacol*** 443 (2002) 119-124.

[23] Rebec GV, Wang Z, Behavioral activation in rats requires endogenous ascorbate release in striatum. ***J Neurosci*** 21 (2001) 668-675.

متن کامل این مقاله از طریق وب سایت مجله قابل دسترسی است www.phypha.ir/ppj