● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال اول، شمارهٔ ۲، صفحه ۱۷ الی ۲۳، ۱۳۷۸

اثر غلظتهای مختلف ساخارین بر بی‌دردی مرفین در موش سوری باتست فرمالین

دکتر شکوفه نیک‌فر [۱]، دکتر لیلا حبیبی [۱]، دکتر محمد عبداللهی [۲]

خلاصه

سابقه و هدف: این مطالعه برای بررسی نقش نسبی شیرینی و اثرات متفاوت مزه شیرین کننده غیر کالریک، ساخارین، بر درد و بی دردی مرفین توسط تست فرمالین در موش سوری انجام شده است. تست فرمالین به این علت انتخاب شده که می‌تواند پاسخ به تحرک دردزای طولانی مدت را اندازه بگیرد و تقریباً شبیه درد کلینیکی است.

مواد وروش‌ها: در این مطالعه از موشهای سوری نر به وزن تقریبی ۲۷-۲۲ گرم استفاده شد. حیوانات درگروههای نه تائی تحت تاثیر غلظت‌های مختلف ساخارین ۰/۰۴، ۰/۰۸ و ۰/۱۶ درصد به مدت ۱۲ روز قرار گرفتند و سپس قبل از ثبت بی دردی، ۲۵ میکرولیتر فرمالین ۰/۵ درصد بصورت زیر جلدی به سطح پشتی کف پنجه موش سوری تزریق گردید و در زمانهای مختلف ۵-۰ دقیقه و ۳۰-۱۰ دقیقه تعداد کل لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده بررسی شده و با استفاده از تست Newmann-keuls داده‌ها آنالیز شدند.

یافته‌ها: رژیم دوازده روزه حیوانات با دوزهای ساخارین (۰/۱۶٪، ۰/۰۸٪، ۰/۰۴٪) بی دردی دوز پائین مرفین(۱/۵mg/kg)را در فاز اولیه بطور مشخص افزایش داد اما اثراتشان با افزایش غلظت مرفین کاهش یافت. همچنین در ثبت بی دردی فاز اولیه، همه دوزهای ساخارین اثر مرفین (۳mg/kg) را بطور وابسته به دوز آنتاگونیزه کردند واثر دوزهای بالای مرفین(۹mg/kg-۶) با دوز پائین ساخارین (۰/۰۴٪) آنتاگونیزه شد اما اثر مرفین (۶mg/kg) با غلظتهای بالای ساخارین (۰/۱۶٪، ۰/۰۸٪) افزایش یافت. اثر دوزهای پائین مرفین (۳mg/kg-۱/۵) با همه دوزهای ساخارین در فاز تاخیری کاهش یافت. غلظتهای مختلف ساخارین همچنین اثر آنتاگونیزه نالوکسان (۰/۴mg/kg) را بر بی دردی مرفین درهردو فاز تغییردادند. دوزبالای‌ساخارین (۰/۱۶٪) اثر نالوکسان را در فاز تاخیری افزایش داد.

نتیجه گیری: نتایج بدست آمده تایید کرد که مزه یک فاکتور مهم، در خواص بی دردی مرفین می‌باشد. علاوه بر این توجه به احساس مزه شیرین مهم به نظر می‌رسد. بنابر این استفاده از غلظتهای مختلف محلولهای شیرین ساخارین به جای هم نابجاست.

واژه‌های کلیدی: بیدردی مرفین، تست فرمالین، سدیم ساخارین.

---

۱ ـ دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲ ـ استادیار داروشناسی و سم‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.3.0]

مقدمه

اثر مواد شیرین مزه در تعدیل بی دردی مرفین قبلاً گزارش شده بود (۶-۱). با وجود این خوردن مواد شیرین همیشه چنین تغییراتی در بی دردی مرفین ایجاد نمی‌کند. چندین تحقیق نشان دادند که خوردن محلولهای شیرین، حساسیت به خواص بی دردی مرفین را کاهش داده است (۱،۴،۷). البته بقیه نشان دادند که خوردن شیرینی حساسیت اثرات تخفیفی مرفین را نسبت به درد افزایش می‌دهد(۳،۵،۸،۹،۱۰). تست فرمالین پاسخ به تحریک دردزای طولانی اثر را اندازه می‌گیرد و بنابراین تقریباً شبیه درد کلینیکی است (۱۱،۱۲). تحقیقات قبلی ما نشان داد که شیرین کننده غیر کالریک(ساخارین) می‌تواند اثر مرفین را در درد و التهاب ناشی از فرمالین تغییر دهد(۶،۱۳). شواهدی وجود دارد که این تغییرات بعلت فعالیت رسپتورهای اوپیوئیدی محیطی بخصوص در دستگاه گوارش است. بعلاوه شدت پاسخ ذائقه‌ای، فعالیت سیستمهای اوپیوئیدی داخلی را در سطح دستگاه گوارش تعدیل می‌کند(۱۴). بنظر میرسد که غلظتهای مختلف محلولهای ساخارین به یک شیوه عمل نکنند. بنابراین برای تعیین نقش نسبی رژیم شیرین مزه در بی دردی مرفین و مقایسه اثرات متفاوت احساس مزه محلول شیرین غیر کالریک (ساخارین) بر درد و بیدردی مرفین باتست فرمالین در موش سوری، این مطالعه انجام شد.

مواد وروش ها

مواد شیمیایی: مرفین سولفات، نالوکسان و ساخارین از Sigma Chemical Co.(UK) خریداری شدند و فرمالین از Merck Chemical Co. (Germany) تهیه گردید.

حیوانات: موش سوری نر از نژاد albino بوزن ۲۷g-۲۲ در آزمایشات استفاده شدند. حیوانات در شرایط حرارت استاندارد ($22+2^{\circ}C$) و نور کنترل شده اتاق (۱۲hr و ۱۲hr) نگهداری شدند.

رژیم: موشهای سوری بطور تصادفی در گروههای نه تایی شاهد و تست توزیع شدند. حیوانات اولین گروه به گروه شاهد اختصاص یافت و تنها آب شیر را دریافت می‌کردند. سه گروه باقی مانده به ترتیب تحت رژیم با غلظتهای ساخارین شامل: ۰/۰۴٪، ۰/۰۸٪، ۰/۱۶٪ W/V قرار گرفتند. همه حیوانات به قدر کافی به آب و غذا طی آزمایشات دسترسی داشتند. حیوانات دوازده روز تحت رژیم بودند. بعد از دوازده روز رژیم ساخارین و آب شیر، ثبت بی دردی در روز سیزدهم انجام شد.

مرفین سولفات در سالین ۰/۹٪ برای غلظتهای تحت مطالعه حل شد تا در حجم ۱۰ml/kg تجویز شود و ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین تجویز می‌شد. نالوکسان همچنین در نرمال سالین حل شد و پنج دقیقه قبل از مرفین تزریق می‌شد.

ثبت بی دردی: به هر موش سوری اجازه داده شد که ۳۰ دقیقه قبل از هر تزریقی با محیط خو بگیرد. ۲۵μl فرمالین (۰/۵٪) زیر جلدی به سطح پشتی کف پنجه راست موش با استفاده از میکروسرنگ با سوزن شماره ۲۶ تزریق شد. فوراً بعد از تزریق فرمالین حیوانات بطور جداگانه در زیر قیف شیشه‌ای بر روی یک سطح شیشه‌ای صاف قرار گرفتند و یک آینه با زاویه 45° زیر قیف قرار داشت که به بررسی واضح پنجه‌های حیوانات کمک می‌کند. کل زمانی (ثانیه‌ها) که به لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده گذشت طی دوره‌های ۵-۰ دقیقه (فاز اولیه) و ۳۰-۱۰ (فاز تاخیری) بعنوان یک مشخصه پاسخ درد والتهاب اندازه گرفته شد.

آنالیز آماری: مقایسه بین گروهها با ANOVA و سپس با متد Newman-keuls انجام شد. اختلافات با $P<0/05$ بین گروههای آزمایشی از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

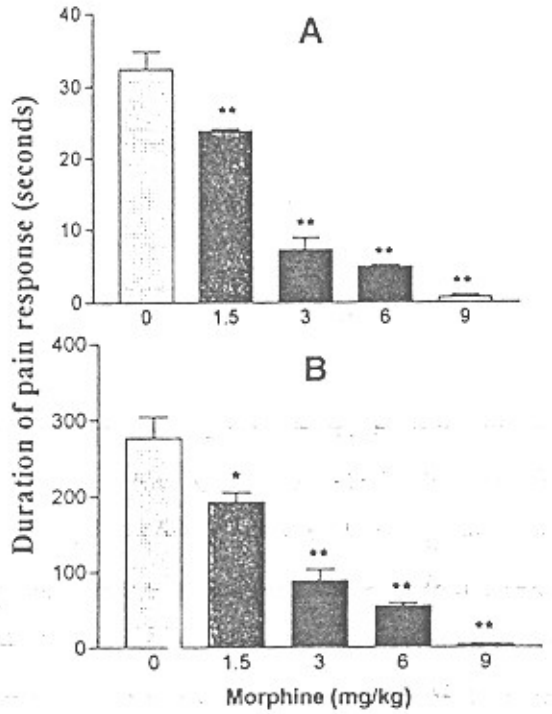
یافته ها

▣ بی دردی ناشی از دوزهای مختلف مرفین بر تست فرمالین در موش سوری

اثرات مرفین بر بی دردی در تست فرمالین در شکل ۱، نشان داده شده است. ANOVA نشان داد که اختلاف مشخصی بین حیواناتی که تحت تزریق دوزهای متفاوت مرفین بصورت زیر جلدی قرار می‌گرفتند در فاز اولیه و تاخیری نسبت به سالین وجود دارد. آنالیز بیشتر نشان داد که بی دردی مرفین در

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.3.0]

فاز اولیه و تاخیری وابسته به دوز می‌باشد.



شکل ۱. اثر مرفین (۹mg/kg و ۶ و ۳ و ۱/۵) و سالین (۰) ۳۰ دقیقه قبل از تست فرمالین در موش سوری. بیدردی در دوفاز اولیه (A یا ۰ تا ۵ دقیقه) و فاز تأخیری(B یا ۱۰ تا ۳۰ دقیقه) به ثبت رسید. هر نقطه میانگین و انحراف معیار ۹ موش است و اختلاف بین گروهها در ۰/۰۵ > P* و ۰/۰۱ > P** معنی دار است.

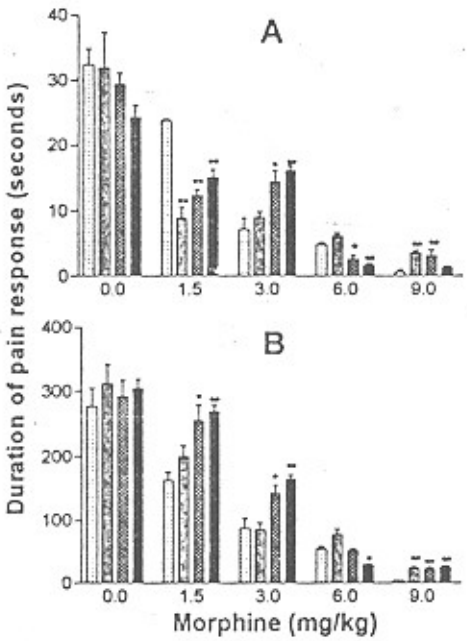
▣ اثرات رژیم دوازده روزه با ساخارین (۰/۱۶٪، ۰/۰۸٪، ۰/۰۴٪) بر بی دردی مرفین

فاز اولیه: همه دوزهای ساخارین بطور مشخصی بیدردی دوز پائین مرفین (۱/۵mg/kg) را افزایش دادند اما اثرشان با افزایش غلظت مرفین کاهش یافت(شکل ۲). همچنین ساخارین اثر ۳mg/kg مرفین را بطور وابسته به دوز مهار کرد. اثر دوزهای بالای مرفین (۹mg/kg-۶)، با دوزهای پائین ساخارین (۰/۰۴٪) مهار شد اما اثر مرفین (۶mg/kg)، با غلظتهای بالای ساخارین (۰/۱۶٪ و ۰/۰۸٪) افزایش یافت. همه غلظتهای ساخارین اثر بی دردی مرفین ۹mg/kg را کاهش دادند.

فاز تاخیری رژیم ۶ روزه حیوانات با سه دوز ساخارین اثر بی دردی دوزهای پایین مرفین (۳mg/kg-۱/۵) را بطور وابسته به دوز مهار کرد. این وابستگی به دوز وقتی دوزهای بالای مرفین (۹mg/kg-۶) استفاده شد، تداوم نیافت.

▣ اثر نالوکسان بر اثرات رژیم ۱۲ روزه غلظتهای متفاوت ساخارین در بی دردی مرفین

غلظتهای مختلف ساخارین، اثر آنتاگونیسم نالوکسان (۰/۴mg/kg) بر بی دردی مرفین را درهر دو فاز تست فرمالین را کاهش داد. این فعالیتها با افزایش دوز ساخارین کاهش یافت. دوز بالای ساخارین (۰/۱۶٪) اثر نالوکسان را در فاز تاخیری افزایش داد(شکل ۳، جدول ۱).



شکل ۲. اثر رژیم دوازده روزهٔ آب یا ساخارین (۰/۰۴٪، ۰/۰۸٪ و ۰/۱۶٪) بر بیدردی دوزهای مختلف مرفین (mg/kg و۶و۳و۱/۵) ۳۰ دقیقه قبل از تست فرمالین در موش سوری(۹ موش در هر گروه). اختلاف بین گروهها در ۰/۰۵ > P* و ۰/۰۱ > P** معنی دار است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.3.0]

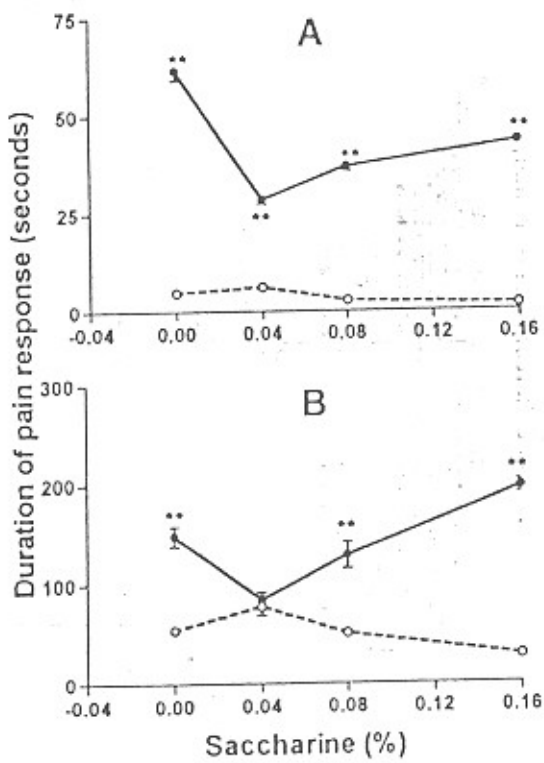
جدول ۱. اثرات رژیم دوازده روزهٔ ساخارین بر فعالیت آنتاگونیستی نالوکسان(۰/۴ mg/kg) در بیدردی ناشی از مرفین(۶ mg/kg). با استفاده از تست فرمالین.

گروههای درمانی	فازحاد	فاز تاخیری
آب + نالوکسان +مرفین	۶۱/۵±۲/۴	۱۴۷/۴±۱۰/۴
ساخارین (۰/۴٪)+نالوکسان +مرفین	۲۸/۴±۱/۱	۸۴/۵±۷/۷**
ساخارین (۰/۰۸٪)+نالوکسان +مرفین	۳۶/۸±۱/۲**	۱۲۷/۴±۱۳/۴
ساخارین (۰/۱۶٪)+نالوکسان +مرفین	۴۳±۱۴**	۱۹۶/۴±۶/۴**

هر نقطه میانگین ± انحراف معیار ۹ موش می‌باشد. ** P<0.01

بحث

نتایج آزمایشات حاضر نشان داد که ساخارین می‌تواند نقش مهمی در بی دردی مرفین در هر دو فاز درد بازی کند.



شکل ۳. اثر نالوکسان(۵ دقیقه قبل از مرفین) بر بیدردی مرفین تحت رژیم دوازده روزهٔ ساخارین (۰/۰۴٪، ۰/۰۸٪ و ۰/۱۶٪). (A یا ۰ تا ۵ دقیقه و B یا ۱۰ تا ۳۰ دقیقه). اختلاف بین گروهها(هر گروه ۹ موش) در P< ۰/۰۵ * و P< ۰/۰۱ ** معنی دار است.

تغییرات در قدرت بی دردی مرفین به دنبال مصرف غذاهای مزه‌دار شاهدی برارتباط بین مزه غذاها و سیستم اوپیوئید میباشد (۱۵،۱۰،۵،۸). چندین منبع تحقیقاتی طرح پیشنهادی مزه مواد مغذی و غیر مغذی را بطور متفاوت با اثر متقابل بر سیستم اوپیوئیدی داخلی تائید می‌کنند (۸،۶). ساخارین در بدن حیوانات و انسانها متابولیزه نمی‌شود و بدون تغییر ترشح‌می‌شود. بنابراین توسط بدن بعنوان عامل انرژی‌زا بکار نمی‌رود(۸). شواهدی وجود دارد که مصرف محلولهای مزه‌دار می‌تواند سیستم اوپیوئیدداخلی را تحریک کند. برای مثال خوردن محلولهای شیرین، ترشح بتا - اندورفین را در هیپوتالاموس افزایش‌می‌دهد (۱۷،۱۶). مصرف دراز مدت محلولهای شیرین اثر بی دردی دوزهای کوچک مرفین را کاهش می‌دهد (۱۹،۱۸،۱). اطلاعات ما نشان می‌دهد که اثرات غلظتهای مختلف ساخارین بر بی دردی مرفین در دوزهای پائین و بالای مرفین، همچنین در فازهای اولیه و تاخیری تست فرمالین متغیر است. نتایج بدست آمده به وضوح یک نقش وابسته به دوز را نشان داد. تداخلات آشکار بین اوپیات (Opiate) و تست فرمالین و ساخارین نشان میدهد که سوبستراها و رسپتورهای مشترکی توسط این مواد فعال می‌شوند. غلظت‌های مختلف ساخارین اثر افزایشی بر درد با دوزهای پائین مرفین نشان میدهد، چه وقتی که اثر مرفین

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.3.0]

افزایش می‌یابد یاحذف می‌شود. از طرف دیگر ساخارین یک اثر کاهش‌دهنده بر دوزهای بالای مرفین در هر دو فاز تست فرمالین دارد و نوشیدن ساخارین ترشح Opioidergic را درگیر می‌کند (۲۰).

از طرف دیگر درد ناشی از فرمالین به اوپیوئیدهای آگونیست مو و کاپا حساس است (۲۱). چندین واسطه شیمیایی در پاسخ به اثرات درد و التهاب آن دخیلند(۱۱). اگرچه هم اکنون توضیح این مشاهدات مشکل است، بعضی احتمالات می‌تواند در نظر گرفته شود. این احتمال هست که پاسخ‌های متفاوت بعلت تحریکات متفاوت ساب تایپهای مختلف رسپتور اوپیوئیدی است (۱۴،۶).

برای مثال اخیراً نشان داده شده که تزریق داخل بطنی آگونیست اختصاصی مو (DAGO) و آگونیست اختصاصی دلتا (DTLET) مصرف محلولهای ساخارین مزه‌دار را افزایش می‌دهد در حالیکه تزریق آگونیست اختصاصی کاپا (U-50,488H) مصرف چنین محلوهایی را کاهش میدهد (۲۲). با وجود ناتوانی آگونیستهای کاپا در افزایش جذب ساخارین نشان داده شده که تزریق زیر جلدی چنین آگونیستی مصرف غذاهای مزه‌دار را تحریک می‌کند اما آگونیست اختصاصی رسپتور اوپیوئیدی مو و کاپا مصرف ساخارین را کاهش نمی‌دهند (۲۴،۲۳). گزارش شده که ساخارین اثر روی رسپتور مو را ظاهر نمی‌کند (۸). همچنین نشان داده شده که پاسخ ساخارین به علت فعالیت رسپتورهای اوپیوئیدی محیطی بویژه در دستگاه گوارش است (۲۵). این مشاهدات اشاره می‌کند که شدت تحریک ذائقه‌ای سیستم اوپیوئیدی دستگاه گوارش احتمالاً نقش واسطه‌ای در فعالیت سیستم‌های اوپیوئیدی داخلی خاصی را دارد که گاه باعث اثر عکس در آگونیست و آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی می‌گردد(۱۴).

مکانیسمهای احتمالی دیگر شامل تغییر در پیامبرهای ثانویه GAMP,G-protein و غیره است. بررسی‌های قبلی مانشان داد که کلسیم می‌تواند نقش مهمی در اثر بخشی ساخارین بر بی دردی مرفین بازی کند. همچنین مهار کننده‌های کانال کلسیم، اثر ساخارین را کاهش می‌دهند و این اثر مهاری برای همه دوزهای مرفین مشابه می‌باشد (۱۳). نتیجه دوم مطالعه حاضر به اثرات کلاسیک مرفین و نالوکسان و اثرساخارین بر آن مربوط می‌شود. رژیم دوازده روزه ساخارین اثر نالوکسان بر بی دردی مرفین را حذف می‌کند و اثرش با افزایش غلظت ساخارین در فاز اولیه کاهش می‌یابد. در فاز تاخیری غلظتهای پائین ساخارین (۰/۰۴٪) اثر نالوکسان را حذف می‌کند اما دوز بالای آن اثر نالوکسان را افزایش می‌دهد و دوز متوسطش روی اثر بخشی نالوکسان در بی دردی مرفین اثر خاصی ندارد. نتایج نشان می‌دهد که غلظت شیرین کننده یک فاکتور مشخص اولیه است که پاسخگوی اثرات برگشتی مرفین و نالوکسان است. احتمالاً اثرات برگشتی این دو دارو از تحریک رسپتورهای اوپیوئیدی پس سیناپسی ناشی می‌شود. احتمال ترشح پپتیدهای اوپیوئیدی واسطه توسط مهار فیدبکی پیش سیناپسی در مطالعه قبلی بدست آمده است.

همچنین شواهدی وجود دارد براینکه دوزهای پائین آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی مثل نالوکسان بی دردی در موشهای سوری و صحرایی ایجاد می‌کند (۲۷،۲۶). علاوه بر این مرفین باعث کاهشی در ترشح met-انکفالین از مغز می‌شود، در حالیکه نالوکسان ترشح این پپتید را افزایش می‌دهد (۲۷،۲۸)، که میتوان در اثرات عکس این دو دارو مؤثر باشد. در نهایت می‌توان چنین فرض کرد که فعالیت سیستم‌های اوپیوئیدی داخلی خاص با غلظتهای ساخارین که در مطالعه حاضر تست شده (۰/۰۸٪ و ۰/۰۴٪ و ۰/۱۶٪) با فعالیت ترجیحی مرفین و نالوکسان بر رسپتورهای اوپیوئیدی مفروض هدایت می‌شود.

نتایج بدست آمده تائید می‌کند که مزه یک فاکتور اصلی در واسطه گری بی دردی مرفین می‌باشد. بعلاوه توجه به شدت احساس مزه شیرین مهم به نظر می‌رسد. از این رو، استفاده غلظتهای متفاوت محلولهای شیرین ساخارین بجای هم نامناسب است. تحقیقات آینده با استفاده از چگونگی خوراندن حیوانات و تکنیکهای پیشرفته سنجش مقدار مصرفی معدی نقش مزه را در واسطه گری بی‌دردی مرفین

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.3.0]

بیشتر آشکار می‌کند. تحقیقات بیشتر برای یافتن روش بیوشیمیایی تعدیل درد و توضیح بهتر نقش ساخارین بر نوع رسپتورهای اوپیوئیدی که بی دردی را تست فرمالین ایجاد می‌کنند موردنیاز می‌باشد.

****

References;

1. Bergmann F, Lieblich L, Cohen E, Ganchrow JR. Influence of intake of sweet solutions on the analgesic effect of low dose morphine in randomly bred rats. Behav Neur Biol 1985; 44:347-353.

2. Blass E, Fitzgerald E, Kehoe P. Interactions between sucrose, pain and isolation distress. Pharmacol Biochem Biohav 1987; 26:483-489.

3. D'Anci KE, Kanarek RB, Marks- Kaufman R. Duration of sucrose availability differentially alters morphine analegesia in rats. Ppharmacol Biochem Biohav 1996; 54:693-697.

4. Holder MD. Responsivity to pain in rats changed by the ingestion of flavored water. Behav Neur Biol 1988; 49:45-53.

5. Kanarek RB, White ES, Biegen MT, Marks-kaufman R. Dietary influences on morphine induced analgesia in rats. Pharmacol Biochem Biohav 1991; 38: 681- 684.

6. Nikfar S, Abdollahi M, Etemad F, Sharifzadeh M. Effects of sweetening agents on moephine induced analgesia in mice by formalin test. Gen Pharmac 1997; 29: 583- 586.

7. Fidler P, Kalman BA, Ziener HE, Grenn KF. Early onset of reduced morphine analgesia by ingestion of sweet solutions. Physiol Behav 1993; 53:167-171.

8. D'Anci KE, Kanarek RB, Marks- Kaufman R. Beyound sweet taste: saccharin ,sucrose ,and polycose differ in their effects upon morphine induced analgesia. Pharmacol Biochem Biohav 1997; 56:341-345.

9. Frye CA, Cuevas CA, Kanarek RB. Diet and estrous cycle influence pain sensitivity in rats. Physiol Behav 1993; 45:255-260.

10. Roame DS, Martin RJ. Continuous sucrose feeding decreases pain threshold and increases chronically elevated intake of differnt concentrations of saccharin on morphine tolerance in genetically seleted rats. Physiol Behav 1984; 32: 1041-1043.

11. Abbott FV, Melzack R, Samuel C. Morphaine analgesia in the tail flick and formalin pain test is mediated by different neural systems. Exp Neurol 1992; 75: 644- 651.

12. Murray CW, Porreca F, Cowan A. Methodolo gical refinements to the mouse paw formalin test : an animal model of tonic pain. J Pharmac Methods 1988; 20: 175-186.

13. Nikfar S, Abdollahi M, Sarkarati F, Etemad F. Interaction between calcium channel blockers and sweetening agents on morphine induced analgesia in mice by formalin-test. Gen Pharmac 1998; 31:431-435.

14. Touzani K, Akarid K, Velley L. Modulation of saccharin preference by morphine and naloxone: inversion of srug effects as a function of saccharin concentration. Pharmacol Biochem Biohav 1991; 38:37-41.

15. Schoenbaum GM, Martin RJ, Roane DS. Discontinuation of sustained sucrose- feeding

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.3.0]

aggravates morphine withdrawal. Brain Res Bull 1990; 24:565-568.

16. Dum J, Gramsch CH, Herz A. Activation of hypothalamic betaendorphin pools by reward induced by highly palatable food. Pharmacol Biochem Behav 1983; 18:443-447.

17. Gagin R, Cohen E, Shavit Y. Prenatal exposure to morphine alters analgesic responses and prefernce for sweet solutions in adult rats. Pharmacol Biochem Behav 1996; 55:629-634.

18. Cohen E, Lirblich I, Bergmann F. Effects of behavior. Pharmacol Biochem Biohav 1981;15: 477-484.

19. Lieblich I, Cohen E, Ganchrow JR, Blass JM, Bergman F. Morphine tolerance in genetically selected rats induced by chronically elevated saccharin intake. Science 1983; 221:871-873.

20. Kampov-polevoy AB, Kasheffskaya OP, Overstreet DH, Rezvani AH, Vighlinskaya IV, Badistov BA, Seredenin SB, Halikas JA, Sinclair JD. Pain sensitivity and saccharin intake inalcohol-preferring and nonpreferring rat strains. Physiol Behav 1996; 59:683-688.

21. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test : a quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. Pain 1977; 4:161-174.

22. Gosnell BA, Majchrzak MJ. Cenerally administered opioid peptides stimulate saccharin intake in nondeprived rats. Pharmacol Biochem Biohav 1989; 33:805- 810.

23. Beczkowska IW, Bowem WD, Bodnar RJ. Central opioid receptor subtype antagonists differentially alter sucrose and deprivation induced water intake in rats. Brain Res 1992; 589:291-301.

24. Beczkowska IW, Koch JE, Bostock ME, Leibowitz SF, Bodnar RJ. Central opioid receptor antagonists differentially reduce intake of saccharin and maltose dextrin solutions in rats. Brain Res 1993; 618:261- 270.

25. Jalowiec JE, Panksepp K, Zolovick AJ, Najam N, Herman BH. Opioid modulation of ingestive morphine potency. Pharmacol Biochem Biohav 1990; 35:225-226.

26. Kayser V, Besson JM, Guilboud G. Paradoxical effects of low doses of naloxone in experimental mosels of inflammatory pain. Prog Brain Res 1988; 77:301-312.

27. Ueda H, Fukushima N, Kitao TM, Takagi H. Low doses of naloxone produce analgesia in the aggravates morphine withdrawal. Brain Res Bull 1990; 24:565-568.

mouse brain by blocking presynaptic autoinhibition of enkephalin release. Neurosci Lett 1986; 65:247-252.

28. Nikolarakis KE, Almeida OFX, Herz A. Feedback inhibition of opioid peptide release in the hypothalamus of the rat. Neurosience 1987; 23:143-148.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.2.3.0]