

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه خوارزمی

دانشگاه خوارزمی

دانشکده علوم زیستی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری

رشته

زیست شناسی - فیزیولوژی جانوری

عنوان

بررسی اثر نیتریک اکساید موجود در هسته اکومبانس و ناحیه تگمنتوم شکمی بر

ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین در موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد

ویستار

استاد راهنما

دکتر شهر بانو عریان

استاد مشاور

دکتر هدایت صحرایی

دانشجو

امیر عباس برزگری سرخه

مهر ماه ۱۳۹۱



صور تجلسه دفاع از رساله دکتری

جلسه دفاع از رساله دکتری آقای امیر عباس برزگری دانشجوی رشته زیست شناسی

گرایش فیزیولوژی جانوری به شماره دانشجویی ۸۶۴۲۶۱۹۰۲

تحت عنوان:

بررسی اثر نیتریک اکساید موجود در هسته اکومینس و ناحیه تگمنتوم شکمی شکمی بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین در موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار

در ساعت ۱۲ ظهر روز یکشنبه مورخ ۹۱/۷/۱۶ در محل سالن آمفی تئاتر دانشکده علوم با حضور امضاء کنندگان زیر تشکیل شد:

- ۱- استاد راهنما : سرکار خانم دکتر شهربانو عریان
- ۲- استاد مشاور : جناب آقای دکتر هدایت صحرایی
- ۳- نماینده تحصیلات تکمیلی : جناب آقای دکتر فرخ قهرمانی نژاد
- ۴- داور خارجی : سرکار خانم دکتر پروین رستمی
- ۵- داور خارجی : جناب آقای دکتر وهاب باباپور
- ۶- داور داخلی : سرکار خانم دکتر مهتاب آبرو
- ۷- داور داخلی : جناب آقای دکتر محمد نبیونی

اقای امیر عباس برزگری خلاصه کارهای تحقیقاتی خود را ارائه نمود و پس از پرسش و پاسخ، هیات داوران کار تحقیقاتی آقای امیر عباس برزگری را در سطح قابل ارزشیابی نموده و برای نامبرده نمره ۱۸,۵ را منظور نموده اند.

رئیس دانشکده علوم زیستی

مدیر گروه زیست شناسی

تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم که دعای خیرشان همیشه

راهگشای سختیها و مشکلات من در زندگی

بوده است.

تقدیم به:

برادران و خواهر گرامیم که همواره تکیه گاه و

دلگرمی من در زندگی بوده اند.

تقدیم به :

همسر خوب و مهربانم ، که با صبر و فداکاری

فراوان در تمامی لحظات بهترین یار و پشتیبانم

بوده است .

تقدیر و تشکر

بدین وسیله :

از استاد ارجمندم ، سرکار خانم دکتر شهربانو عریان، که با وجود مشغله فراوان ، قبول زحمت فرمودند و راهنمایی این رساله را پذیرفتند کمال سپاسگزاری و قدردانی را دارم.

از استاد خوبم ، جناب آقای دکتر هدایت صحرایی ، که زحمت مشاورت این رساله را تقبل فرمودند صمیمانه سپاسگزاری می کنم و همیشه قدردان محبت‌های ایشان خواهم بود.

از اساتید ارجمندم ، سرکار خانم دکتر پروین رستمی ، جناب آقای دکتر وهاب باباپور، جناب آقای دکتر محمد نبیونی و سرکار خانم دکتر مهناز آذرنیا که قبول زحمت فرمودند و داوری این رساله را پذیرفتند کمال تشکر و امتنان را دارم .

از اساتید گرامی جناب آقای علی نوروز زاده ، جناب آقای حسن قشونی ، جناب آقای دکتر کاکا و جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست کمال تشکر و قدر دانی را دارم .

از کلیه دوستانی که در انجام مراحل مختلف این رساله به هر نحوی مرا یاری نمودند سپاسگزاری می نمایم.

فهرست

- ۱-مقدمه..... ۱
- ۱-۱- اهمیت مطالعه مکانیسم اعتیاد به تنباکو..... ۲
- ۲-۱- منابع نیکوتین و تاریخچه استفاده از تنباکو..... ۳
- ۳-۱- شیمی دود تنباکو..... ۵
- ۴-۱- فارماکوکینتیک ، خواص شیمیایی و جذب نیکوتین..... ۶
- ۵-۱- متابولیسم نیکوتین..... ۸
- ۶-۱- دفع نیکوتین..... ۱۰
- ۷-۱- گیرنده های نیکوتینی استیل کولین..... ۱۱
- ۸-۱- تغییر شکل فضایی گیرنده های نیکوتینی استیل کولین در اثر اتصال نیکوتین..... ۱۳
- ۹-۱- انواع مختلف گیرنده های نیکوتینی نوع نوروئی در دستگاه عصبی مرکزی..... ۱۴
- ۱۰-۱- آثار سلولی فعال شدن گیرنده های نیکوتینی توسط نیکوتین..... ۱۷
- ۱۱-۱- سیستم دوپامینی مزو کورتیکولیمبیک..... ۱۹
- ۱-۱۱-۱- ساختمان ناحیه تگمنتوم شکمی..... ۲۰
- ۱-۱۱-۱-۱- انواع سلولهای ناحیه تگمنتوم شکمی..... ۲۱
- ۱-۱۱-۱-۲- آناتومی ناحیه تگمنتوم شکمی..... ۲۱
- ۱-۱۱-۱-۳- پروجکشن های ناحیه تگمنتوم شکمی..... ۲۱
- ۱-۱۱-۱-۴- آورانه های ناحیه تگمنتوم شکمی (تحریکی ، مهاری)..... ۲۲
- ۱-۱۱-۱-۵- مدارهای داخلی ناحیه تگمنتوم شکمی..... ۲۳

- ۱۲-۱- استریاتوم شکمی..... ۲۳
- ۱-۱۲-۱- موقعیت آناتومیک هسته اکومبنس..... ۲۵
- ۱-۱۲-۲- انواع سلولهای موجود در هسته اکومبنس..... ۲۶
- ۱-۱۲-۳- تفاوت‌های بین بخش پوسته و بخش مرکزی هسته اکومبنس..... ۲۶
- ۱-۱۳- اثرات نیکوتین بر نورونهای موجود در سیستم مزوکورتیکولیمبیک..... ۳۱
- ۱-۱۴- رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۳۳
- ۱-۱۵- نیتریک اکساید..... ۳۴
- ۱-۱۵-۱- مقدمه ای در مورد نیتریک اکساید..... ۳۴
- ۱-۱۵-۲- آنزیمهای نیتریک اکساید سنتاز..... ۳۵
- ۱-۱۵-۲-۱- نیتریک اکساید سنتاز نوع عصبی..... ۳۶
- ۱-۱۵-۳- اثر نیتریک اکساید بر فعال سازی گوانیل لیل سیکلاز..... ۳۹
- ۱-۱۵-۴- نیتریک اکساید و نوروترانسمیترهای دیگر..... ۴۰
- ۱-۱۶- آرژینین در پستانداران..... ۴۳
- ۱-۱۶-۱- انتقال آرژینین..... ۴۳
- ۱-۱۶-۲- آرژینین و نیتریک اکساید..... ۴۴
- ۱-۱۷- داروی L-NAME..... ۴۴
- ۱-۱۸- مدل‌های جانوری در ارزیابی اثرات پاداشی نیکوتین..... ۴۵
- ۱-۱۸-۱- خود تجویزی نیکوتین..... ۴۵
- ۱-۱۸-۲- تغییرات ایجاد شده در خود تحریکی داخل مجمه ای توسط نیکوتین..... ۴۶
- ۱-۱۸-۳- ترجیح مکانی ناشی از نیکوتین..... ۴۶
- ۱-۱۹- ترجیح مکان شرطی شده به عنوان مدلی برای ارزیابی اثرات پاداشی داروهای مورد سوء مصرف..... ۴۸

۴۸۱-۱۹-۱- اصول شرطی سازی
۴۸۲-۱۹-۱- طراحی وسایل شرطی سازی
۴۹۳-۱۹-۱- طرح طرفدار در مقابل طرح غیر طرفدار
۵۰۴-۱۹-۱- روشهای تجویز دارو
۵۱۵-۱۹-۱- اثرزملن
۵۲۶-۱۹-۱- وابستگی به حالت
۵۲۷-۱۹-۱- مهار مخفی
۵۳۲۰-۱- مزایای روش ترجیح مکان شرطی شده
۵۴۲۱-۱- بیان مساله
۶۰۲- مواد و روشها
۶۱۱-۲- جانوران
۶۱۲-۲- وسایل و مواد مصرفی
۶۲۳-۲- دستگاه شرطی سازی
۶۳۴-۲- مواد شیمیایی و داروهای مورد استفاده
۶۳۵-۲- روشها
۶۳۱-۵-۲- روش انجام ترجیح مکان شرطی شده
۶۴۱-۱-۵-۲- مرحله پیش شرطی سازی
۶۴۲-۱-۵-۲- مرحله شرطی سازی یا آموزش
۶۵۳-۱-۵-۲- مرحله پس از شرطی سازی یا تست
۶۵۲-۵-۲- روش اندازه گیری رفتارهای وابسته به دوپامین
۶۶۳-۵-۲- روش جراحی و کانول گذاری
۷۳۶-۲- گروههای تجربی جانوران (طرح آزمایش)

- ۷-۲- تجزیه و تحلیل آماری..... ۸۰
- ۳- نتایج..... ۸۲
- ۱-۱-۳- رابطه دوز- پاسخ نیکوتین در روش ترجیح مکان شرطی شده..... ۸۳
- ۲-۱-۳- رابطه دوز- پاسخ نیکوتین در رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۸۴
- ۱-۲-۳- رابطه دوز پاسخ L-arginine در القای ترجیح مکان شرطی شده..... ۸۵
- ۲-۲-۳- رابطه دوز - پاسخ L-arginine در رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۸۶
- ۱-۳-۳- رابطه دوز پاسخ L-NAME در القای ترجیح مکان شرطی شده..... ۸۸
- ۲-۳-۳- رابطه دوز پاسخ L-NAME در رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۸۹
- ۱-۴-۳- تاثیر تجویز محیطی L-arginine بر بیان CPP ناشی از نیکوتین در روز تست..... ۹۰
- ۲-۴-۳- تاثیر تجویز محیطی L-arginine بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین..... ۹۱
- ۱-۵-۳- تاثیر تجویز محیطی L-NAME بر بیان CPP ناشی از نیکوتین در روز تست..... ۹۲
- ۲-۵-۳- تاثیر تجویز محیطی L-NAME بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین..... ۹۳
- ۱-۶-۳- تاثیر تجویز محیطی L-arginine بر کسب CPP ناشی از نیکوتین..... ۹۴
- ۲-۶-۳- تاثیر تجویز محیطی L-arginine بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین..... ۹۶
- ۱-۷-۳- تاثیر تجویز محیطی L-NAME بر کسب CPP ناشی از نیکوتین..... ۹۷
- ۲-۷-۳- تاثیر تجویز محیطی L-NMAE بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین..... ۹۸

- ۳-۸-۱- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان CPP ناشی از نیکوتین..... ۹۹
- ۳-۸-۲- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۱۰۰
- ۳-۹-۱- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان CPP ناشی از نیکوتین..... ۱۰۱
- ۳-۹-۲- تاثیر تجویز L-ANME به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۱۰۲
- ۳-۱۰-۱- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه پوسته هسته اکومبنس در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب CPP..... ۱۰۴
- ۳-۱۰-۲- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه پوسته هسته اکومبنس در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۱۰۶
- ۳-۱۱-۱- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه پوسته هسته اکومبنس در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب CPP..... ۱۰۹
- ۳-۱۱-۲- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه پوسته هسته اکومبنس در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۱۱۱
- ۳-۱۲-۱- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه VTA بر بیان CPP ناشی از نیکوتین..... ۱۱۴
- ۳-۱۲-۲- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه VTA بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین..... ۱۱۵
- ۳-۱۳-۱- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه VTA بر بیان CPP ناشی از نیکوتین..... ۱۱۶
- ۳-۱۳-۲- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه VTA بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین..... ۱۱۷
- ۳-۱۴-۱- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه VTA در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب CPP..... ۱۱۹

۳-۱۴-۲- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه VTA در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین.....	۱۲۱
۳-۱۵-۱- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه VTA در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب CPP.....	۱۲۴
۳-۱۵-۲- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه VTA در غیاب یا حضور نیکوتین بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین.....	۱۲۶
۴- بحث و نتیجه گیری.....	۱۲۹
پیشنهادها.....	۱۴۳
منابع.....	۱۴۴

فهرست اشکال

شکل ۱-۱	فرمول شیمیایی نیکوتین.....	۵
شکل ۲-۱	مسیرهای اصلی اکسیداسیون نیکوتین.....	۹
شکل ۳-۱	N و O گلوکوروئیداسیون نیکوتین.....	۱۰
شکل ۴-۱	انواع گیرنده های نیکوتینی.....	۱۷
شکل ۵-۱	مدارهای VTA و ناحیه پوسته هسته اکومبنس.....	۲۳
شکل ۶-۱	مقطع عرضی از مغز قدامی موش بزرگ آزمایشگاهی که نشان دهنده استریاتوم است.....	۲۵
شکل ۷-۱	ساختمان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و جایگاه اتصال سوبسترا به آن	۳۸
شکل ۲-۱	دستگاه ترجیح مکان شرطی شده دوقسمتی.....	۶۳
شکل ۲-۲	دستگاه استریوتاکسی.....	۶۹
شکل ۳-۲	نحوه قرار گرفتن جانور در دستگاه استریوتاکسی.....	۶۹
شکل ۴-۲	مراحل مختلف جراحی و کانول گذاری در هسته.....	۷۰
شکل ۲-۵	چگونگی تزریق به داخل هسته با استفاده از کانول تزریق و سرنگ	۷۲
همیلتون.....		
شکل ۳-۱	ترجیح مکان شرطی شده ناشی از نیکوتین برای مکان مزدوج با تزریق دارو.....	۸۳
شکل ۳-۲	ترجیح مکان شرطی شده ناشی از L-arginine برای مکان مزدوج با دارو.....	۸۶
شکل ۳-۳	ترجیح مکان شرطی شده ناشی از L-NAME برای بخش مزدوج با دارو.....	۸۸
شکل ۳-۴	اثر تجویز محیطی L-arginine بر بیان CPP ناشی از نیکوتین.....	۹۰
شکل ۳-۵	اثر تجویز محیطی L-NAME بر بیان CPP ناشی از نیکوتین.....	۹۲
شکل ۳-۶	تاثیر تجویز محیطی L-arginine بر کسب CPP ناشی از نیکوتین.....	۹۵
شکل ۳-۷	تاثیر تجویز محیطی L-NAME بر کسب CPP ناشی از نیکوتین.....	۹۷
شکل ۳-۸	تاثیر تجویز L-arginine به داخل ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان CPP ناشی از نیکوتین.....	۹۹
شکل ۳-۹	تاثیر تجویز L-NAME به داخل ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان CPP ناشی از نیکوتین.....	۱۰۲

- شکل ۳-۱۰- اثرات تزریق دوطرفه L-arginine به داخل ناحیه پوسته هسته اکومبیس بر کسب ترجیح مکان شرطی شده در حضور یا عدم حضور نیکوتین..... ۱۰۵
- شکل ۳-۱۱- اثرات تزریق دوطرفه L-NAME به داخل ناحیه پوسته هسته اکومبیس بر کسب ترجیح مکان شرطی شده در حضور یا عدم حضور نیکوتین..... ۱۱۰
- شکل ۳-۱۲- تاثیر تجویز L-arginine به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی بر بیان CPP ناشی از نیکوتین..... ۱۱۴
- شکل ۳-۱۳- تاثیر تجویز L-NAME به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی بر بیان CPP ناشی از نیکوتین..... ۱۱۷
- شکل ۳-۱۴- اثرات تزریق دوطرفه L-arginine به داخل ناحیه VTA بر کسب ترجیح مکان شرطی شده در حضور یا عدم حضور نیکوتین..... ۱۲۰
- شکل ۳-۱۵- اثرات تزریق دوطرفه L-NAME به داخل ناحیه VTA بر کسب ترجیح مکان شرطی شده در حضور یا عدم حضور نیکوتین..... ۱۲۵

فهرست جداول

جدول ۳-۱- تاثیر تجویز دوزهای مختلف نیکوتین بر رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۸۵
جدول ۳-۲- تاثیر تجویز دوزهای مختلف L-arginine بر رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۸۷
جدول ۳-۳- تاثیر تجویز دوزهای مختلف L-NAME بر رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۸۹
جدول ۳-۴- تاثیر تجویز L-arginine در روز تست بر رفتارهای وابسته به دوپامین القاء شده توسط نیکوتین.....	۹۲
جدول ۳-۵- تاثیر تجویز L-NAME در روز تست بر رفتارهای وابسته به دوپامین القاء شده توسط نیکوتین.....	۹۳
جدول ۳-۶- تاثیر تجویز L-arginine بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین.....	۹۶
جدول ۳-۷- تاثیر تجویز L-NAME بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین ناشی از نیکوتین.....	۹۸
جدول ۳-۸- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۱۰۱
جدول ۳-۹- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۱۰۳
جدول ۳-۱۰- تاثیر تجویز L-arginine به تنهایی یا همراه با نیکوتین به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۱۰۸
جدول ۳-۱۱- تاثیر تجویز L-NAME به تنهایی یا همراه با نیکوتین به ناحیه پوسته هسته اکومبنس بر کسب رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۱۱۳
جدول ۳-۱۲- تاثیر تجویز L-arginine به ناحیه VTA بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین در روز تست.....	۱۱۶

جدول ۳-۱۳- تاثیر تجویز L-NAME به ناحیه VTA بر بیان رفتارهای وابسته به دوپامین
در روز تست..... ۱۱۹

جدول ۳-۱۴- تاثیر تجویز L-arginine به تنهایی یا همراه با نیکوتین به ناحیه VTA بر
کسب رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۱۲۳

جدول ۳-۱۵- تاثیر تجویز L-NAME به تنهایی یا همراه با نیکوتین به ناحیه VTA بر
کسب رفتارهای وابسته به دوپامین..... ۱۲۸

چکیده

هدف از انجام این تحقیق بررسی نقش احتمالی داروهای نیتریک ارژیک در اثرات پاداشی نیکوتین در موش بزرگ آزمایشگاهی نر بود. از یک روش ترجیح مکان شرطی شده یا CPP (Conditioned Place Preference) برای اندازه گیری اثرات پاداشی نیکوتین استفاده شد و در روز تست علاوه بر نمره شرطی شدن تعداد رفتارهای وابسته به دوپامین نیز شمارش شد. نتایج نشان داد که تجویز داخل صفاقی نیکوتین باعث القای CPP معنی دار شد در حالی که تجویز داخل صفاقی L-arginine و یا L-NAME هیچ گونه اثر معنی داری در القای CPP نداشت. تجویز داخل صفاقی L-arginine و نه L-NAME باعث کاهش معنی دار بیان CPP ناشی از نیکوتین شد. تجویز داخل صفاقی L-arginine و یا L-NAME باعث کاهش معنی دار کسب CPP ناشی از نیکوتین شد. تجویز L-arginine و L-NAME به ناحیه پوسته هسته اکومبنس به ترتیب باعث کاهش و افزایش بیان CPP ناشی از نیکوتین در روز تست گردید در حالی که تجویز هر کدام از این داروها به پوسته هسته اکومبنس باعث مهار وابسته به دوز کسب CPP ناشی از نیکوتین گردید.

تجویز هر کدام از داروهای L-arginine و یا L-NAME به ناحیه تگمنتوم شکمی هیچ گونه اثر معنی داری بر بیان CPP القاء شده توسط نیکوتین نداشت در حالی که تجویز هر یک از این دو دارو به ناحیه تگمنتوم شکمی مهار معنی دار کسب CPP ناشی از نیکوتین را سبب شد. همچنین اندازه گیری رفتارهای وابسته به دوپامین در این آزمایشها نشان داد که تجویز داخل صفاقی و همچنین تجویز مرکزی L-arginine و یا L-NAME به ناحیه تگمنتوم شکمی و پوسته هسته اکومبنس باعث تغییر رفتارهای وابسته به دوپامین در این آزمایشها گردید. این نتایج بیانگر نقش نیتریک اکساید موجود در ناحیه تگمنتوم شکمی و بخش پوسته هسته اکومبنس در اثرات پاداشی نیکوتین می باشد. همچنین، تغییر رفتارهای وابسته به دوپامین در این آزمایشها بیانگر نقش سیستمهای دوپامینی مختلف در اثرات داروهای نیتریک ارژیک بر بیان CPP ناشی از نیکوتین می باشد.

کلمات کلیدی: نیکوتین، نیتریک اکساید، ترجیح مکان شرطی شده، ناحیه تگمنتوم شکمی، هسته اکومبنس، موش بزرگ آزمایشگاهی

فصل اول:

مقدمه

۱-۱- اهمیت مطالعه مکانیسم اعتیاد به تنباکو

امروزه آثار زیان بار برجسته و متنوع سیگار کشیدن بر روی سلامتی به طور گسترده ای شناخته شده است. سیگار کشیدن با بیماریهای مزمن انسدادی ریه ، انواع مختلف سرطان ها (Sasco A.J. 2004, Catessi, et al. 2008) ، پرفشاری خون ، تغییرات نامساعد در لیپوپروتئین ها ، علائم التهاب (افزایش سطح گلبولهای سفید و مارکرهای التهابی مثل (CRP ، IL-6 ، TNF- α) تغییر انعقاد خون (با تحریک تجمع پلاکتها و کاهش فیبرینولیز) ، افزایش ریسک دیابت، افزایش ریسک بیماریهای عفونی (آنفلوانزا، بیماریهای پنوموکوکی ، سل و عفونتهای ناشی از زخم) و همچنین کاهش باروری و افزایش ریسک عقیمی خودبخودی در ارتباط است. بنظر می رسد که نیکوتین و سایر آگونیستهای گیرنده های نیکوتینی موجود در دود سیگار نقش اساسی در پاتوژنز سرطان وسخت شدن دیواره رگها (Arteriosclerosis) داشته باشند که قبلا تصور می شد عمدتا ناشی از سایر ترکیبات موجود در دود تنباکو مثل نیتروزآمینها باشد. سیگار کشیدن باعث پوکی استخوان، وقایع نامطلوب پس از عمل، تاخیر در بهبودی زخمها، زخم معده و دوازدهه می شود (Benowitz 2009). سالانه بیش از 3 میلیون مرگ مرتبط با سیگار کشیدن در سراسر جهان گزارش می شود. در دنیای غرب و کشورهای درحال توسعه عقیده بر این است که سیگار کشیدن عامل 20٪ همه مرگها می باشد (Le Foll and Goldberg 2009) و این پدیده نیکوتین را به عنوان بزرگترین عامل واحد مرگ ومیرهای قابل پیشگیری، کرده است. علی رغم این آمار وحشتناک ، استفاده از تنباکو در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است و پیش بینی می شود که مرگ ومیر در رابطه با سیگار کشیدن در 30-40 سال آینده به بیش از 10 میلیون نفر در سال برسد (Koob and LeMoal 2006, van der Kooy and Laviolette 2004). بر طبق آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO) تقریبا یک سوم افراد بالغ در جهان سیگار می کشند و بیشتر آنها

این عادت را با شروع سن بلوغ شروع کرده اند. تقریباً نیمی از افرادی که در بلوغ به سیگار کشیدن ادامه می دهند از بیماریهای در ارتباط با سیگار کشیدن می میرند. تعداد مرگ و میرهای در ارتباط با سیگار کشیدن تنها پس از مالاریا در جایگاه دوم قرار دارد (Mansvelder and McGehee 2002). با وجود این که تنباکو حاوی چند صد ماده شیمیایی است که برخی از آنها مثل نیکوتین دارای آثار فعال کننده روان (Psychoactive) هستند، نیکوتین ماده اصلی فعال کننده روان موجود در تنباکو است و نقش اساسی در وابستگی به تنباکو بازی می کند (Le Foll and Goldberg 2009). مثل سایر انواع وابستگی دارویی، وابستگی به نیکوتین به صورت یک اختلال مزمن و عود کننده که در آن جستجوی اجباری دارو و رفتار مصرف دارو علی رغم عواقب منفی آن و انگیزه ترک ادامه می یابد تعریف می شود. قدرت بالای اعتیاد زایی تنباکو را با سختی زیاد ترک آن مثال می زنند. با وجود این که بسیاری از سیگاریها می خواهند که آن را ترک کنند تنها درصد کمی از آنها موفق به این کار می شوند (Le Foll and Goldberg 2009). بازگشت عادت به مصرف تنباکو در 80 درصد افراد در اولین ماه ترک رخ می دهد و بعد از گذشت 6 ماه تنها 3٪ آنها هنوز در حال ترک هستند (Dwoskin, et al. 2009). آثار غم انگیز اعتیاد به نیکوتین بر اهمیت تحقیقات بر روی مکانیسم های ایجاد کننده این پدیده رفتاری پیچیده تاکید می کند.

۱-۲- منابع نیکوتین و تاریخچه استفاده از تنباکو

همان طور که اکنون می دانیم تنباکو از آب و هوای معتدل آمریکا منشاء گرفته است. بومیان تنباکو را می جویدند و یا آن را دود می کردند و آن را در سرتاسر آمریکا گسترش دادند. بعد از این که کریستوف کلمب به آمریکا رسید تنباکو در سراسر آمریکا و در جزایر اطراف

گسترش پیدا کرد و به عنوان یک کالا تلقی شد. در قرن 15 میلادی تنباکو توسط سربازان اسپانیایی، پرتغالی و انگلیسی در بنادر به مردم معرفی شد. اولین بار سفیر فرانسه در پرتغال (Jean Nicot de Villemain) در مورد خواص پزشکی تنباکو مطلع شد و آن را به دربار فرانسه معرفی کرد. در نهایت از نام او برای نام گذاری خود گیاه تنباکو (*Nicotiana tabacum*) و آکالوئید اصلی موجود در آن یعنی نیکوتین مورد استفاده قرار گرفت (Dani and Balfour 2011). نیکوتین آکالوئیدی است که در برگهای گیاه تنباکو یافت می شود و با مقادیر کمتر در گیاهانی از خانواده *solanaceous* مثل بادمجان، گوجه فرنگی، سیب زمینی و فلفل سبز وجود دارد (Yildiz 2004) که به صورت حشره کش طبیعی عمل می کند (Domea, et al. 2010, Catassin, et al. 2008). ساختمان نیکوتین در سال ۱۸۹۲ کشف شد و به صورت $C_{10}H_{14}N_2$ و $[1\text{-Methyl-2-3pyridyl-pyrrolidine}]$ می باشد (Yildiz 2004) (شکل ۱-۱). نیکوتین ۱.۵٪ از وزن تنباکوی سیگارت های تجاری را تشکیل می دهد و ۹۵٪ از کل آکالوئیدهای آن را شامل می شود (Catassin, et al. 2008). تنباکو را می توان به عنوان برگ خشک شده گیاه کشت شده (*Nicotiana rustica tabacum*) که بومی آمریکای شمالی و جنوبی است، (*Nicotiana rustica*) و یک گیاه که عضوی از خانواده *Solanacea* است به نام انگور سگ، تعریف کرد (Catassin, et al. 2008). منشأ کلمه تنباکو *Tobacco* به یک کلمه در هند شرقی به نام *Tabaco* می باشد که لوله یا پیپی بود که بومیان در آن تنباکو را دود می کرده اند که این نام توسط اسپانیایی ها به خود گیاه منتقل شد (Henningfield et al., 2009). تنباکو به طرق مختلفی مصرف می شود و می تواند دود شود مثل سیگار، سیگارت و پیپ یا به صورت استنشاقی یا جویدنی مصرف شود.