

The Effect of L-dopa on Creating Morphine Dependency in Male Mature Mice Using Conditioned Place Preference (CPP) Method

S.E. Hosseini^{1*}, F. Firozirad², H. Aqababa.

1. Assistant Prof. of Animal Biology, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University.
2. MSc. of Animal Biology, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University.
3. Assistant Prof. of Animal Biology, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University.

(Received: Feb. 23, 2012; Accepted: Jul. 11, 2012)

Abstract

Morphine and other opioid drugs through by increasing brain dopaminergic systems are used to induce dependence and craving. This study investigated the effects of L-dopa as dopamine precursor on creating dependency of morphine. In this study, 56 male mature mice (about 80 days old) with a weight of 30-35 grams were enrolled as the experimental, sham and the control groups. The experimental groups included 5 subgroups treated with either morphine, L-dopa with dose of minimum (750 mg/kg), L-dopa with dose of maximum (1500 mg/kg), morphine+ L-dopa with dose of minimum and morphine+ L-dopa with dose of maximum. Morphine was used for dependency and L-dopa was used as dopamine precursor and CCP method was used to estimate dependency. The data were statistically analyzed by ANOVA using SPSS version 18 Results showed no meaningful difference between the control and the witness groups. However, there was a meaningful difference between the control group with morphine, L-dopa and L-dopa +morphine groups in preferring a location to receive morphine ($P \leq 0.01$). And also no meaningful difference between the L-dopa +morphine group in preferring the location for receiving the drug compared with the group receiving morphine alone. Morphine through stimulating mesolimbic dopaminergic nerve pathways and L-dopa through increased production of dopamine in the brain is causes increasing CPP.

Keywords: Morphine dependency, L-dopa, Conditioned Place Preference (CPP) method.

تأثیر ال-دوپا بر پیدایش وابستگی به مورفین به روش ترجیح مکان شرطی (CPP) در موش‌های سوری نر بالغ

سیدابراهیم حسینی^{۱*}، فاطمه فیروزی‌راد^۲، حیدر آقابابا^۳

۱. استادیار گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس. ۲. کارشناسی ارشد زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس. ۳. استادیار گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس.
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱۲/۰۴، تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۴/۲۱)

چکیده

مورفین و سایر داروهای اوپیویدی از طریق افزایش فعالیت سیستم‌های دوپامینرژیک مغز باعث ایجاد وابستگی و اشتیاق به ادامه مصرف می‌شوند. این مطالعه با هدف بررسی اثر ال-دوپا به عنوان پیش‌ساز دوپامین بر پیدایش وابستگی به مورفین صورت گرفت. این پژوهش بر روی ۵۶ سر موش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم و سن حدوداً ۸۰ روزه انجام گردید که به گروه‌های کنترل، شاهد و ۵ گروه تجربی تیمار با مورفین، تیمار با ال-دوپا با دوزهای حداقل (۷۵۰ mg/kg) و حداکثر (۱۵۰۰ mg/kg) و تیمار با مورفین ال-دوپا با دوزهای حداقل و حداکثر تقسیم گردیدند. از مورفین برای ایجاد وابستگی و از ال-دوپا به عنوان پیش‌ساز دوپامین استفاده شد. برای تشخیص ایجاد وابستگی از روش ترجیح مکان شرطی (CPP) استفاده گردید و نتایج با کمک روش آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که بین گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری در ترجیح مکان خاصی وجود ندارد اما در گروه‌های تجربی تیمار با مورفین و تیمار با ال-دوپا و مورفین+ ال-دوپا افزایش معناداری در ترجیح مکان دریافت داروها نسبت به گروه کنترل، مشاهده گردید. ($P \leq 0.01$) اما بین گروه تیمار با مورفین+ ال-دوپا نسبت گروه تیمار با مورفین به تنهایی تفاوت معناداری در ترجیح مکانی مشاهده نشد. مورفین از طریق تحریک مسیرهای عصبی دوپامینرژیک مزولیمبیک و ال-دوپا از طریق افزایش تولید دوپامین در مغز باعث افزایش CPP می‌شوند، که با CPP القاء شده با مورفین تفاوتی ندارد، لذا با انجام تحقیقات بیشتر می‌توان از آن به عنوان داروی جایگزین در درمان عوارض ترک در سوء مصرف کنندگان مواد مخدر استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: وابستگی به مورفین، ال-دوپا، روش ترجیح مکان شرطی (CPP).

* نویسنده مسئول: سیدابراهیم حسینی

Email: ebrahim.hossini@yahoo.com

مقدمه

تریاک و مشتقات آن که اویپویدها یا مواد افیونی خوانده می‌شوند از راه تضعیف فعالیت دستگاه عصبی مرکزی باعث کاهش توان پاسخ دادن به محرک‌ها می‌شوند و هنگامی که این مواد به صورت استنشاقی و یا تزریقی مصرف شوند در عرض چند دقیقه به بالاترین سطح خود در مغز می‌رسند (Lingford-Hughes, Welch & Nutt, 2004, 296). مورفین و سایر داروهای اعتیادآور دستگاه‌های پاداش مغز را بیش از حد تحریک می‌کنند (Donald & Lambert, 2008, 34). داروهای نشئه‌آوری همچون مورفین بخش‌های لذت و همچنین قسمت‌های مربوط به انگیزش دستگاه‌های پاداش مغز را شدیداً فعال می‌سازند به طوری که در شخص مصرف‌کننده وسوسه تکرار مصرف را ایجاد می‌کنند (Rogacheva, Laatikainen, 2008, 634). افراد معتاد در اثر تکرار مصرف داروی اعتیادآور احتمال مقاوم شدن دستگاه‌های پاداش مغز وجود دارد که در نتیجه آن در صورت قطع مصرف فعالیت سیستم‌های لذت و پاداش مغز کاهش می‌یابد و باعث بروز عوارض ترک و انگیزشی دوچندان برای ادامه مصرف دارو می‌شود (Thomas, 2007, 2).

داروهای اعتیادآور ممکن است باعث ایجاد تغییرات دائمی در دستگاه‌های پاداش مغز شوند و این تغییرات حتی پس از گذراندن دوره ترک دارو موجب اشتیاق به استفاده از دارو می‌گردد (Xiaoli, Hong, Silu & Zhengwen, 2009, 327) و اشتیاق به مصرف داروهای نظیر مورفین آمفتامین‌ها، کوکائین، نیکوتین و الکل می‌تواند بسیار شدید باشد (Thomas, Schnur & Iguchi, 2007, 2). ناحیه تگمنتوم شکمی که محل اصلی تجمع نورون‌های دوپامینرژیک است، شامل سیستم‌های دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک نیز می‌باشد و به طور گسترده در سیکل طبیعی تأثیر پاداشی داروها در مغز، توجه، تمرکز، انگیزش، تحریک اعتیاد دارویی و بسیاری از ناهنجاری‌های روانی درگیر است (Williams & Goldman-Rakic, 1998, 322). ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته عصبی اکومبنس مکان‌های اصلی تأثیر داروهای اعتیادآور در مغز می‌باشند و این داروها از طریق تعدیل عصبی دوپامین در پروسه کردن سیستم‌های تقویتی باعث تداوم فعالیت دوپامینرژیکی در نواحی تگمنتوم شکمی و هسته عصبی اکومبنس می‌شوند (Rezayof, Darbandi & Zarrindast, 2008, 2).

دوپامین تبدیل می‌شود (Martindale, 1993, 432).

ترجیح مکان شرطی^۱ (یا به اختصار CPP) یکی از روش‌های اصلی مطالعات تجربی در رابطه با اثرات پاداش دهنده و یا آزار دهنده داروها به حساب می‌آید (Carr, Fibiger & PHillips, 1989, 756; Mucha, 1987, 217; Suzuki, Ise, Tsuda, Maeda & Misawa, 1996, 282).

مورفین به دلیل ویژگی‌های اعتیادآوری و اثرات گسترده‌ای که بر مکانیسم‌های مختلف بدن اعمال می‌کند باعث می‌شود که سیستم‌های حیاتی بدن با تغییرات وسیعی روبرو شوند که از آن جمله می‌توان از پدیده وابستگی که ناشی از تغییرات تقویتی و پاداشی آن می‌باشد نام برد، شواهد بسیار زیادی نیز به نقش میانجی دوپامین در ایجاد این اثرات اشاره دارند (Marks, 1997, 57; Wood, 1992, 1037).

از آن‌جا که تاکنون روش‌ها و داروهای فراوانی برای مقابله با وابستگی به مواد مخدر مورد استفاده قرار گرفته است که از آن جمله می‌توان به استفاده از روش‌های اعتیاد جایگزین نام برد و در این مورد داروهایی نظیر متادون و ترامادول بیش از سایرین

(255). بررسی‌ها نشان داده‌اند که ورودی‌های دوپامینرژیک از ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته اکومبیس باعث تعدیل عملکرد این بخش می‌گردد که مکان اصلی تاثیر داروهایی نظیر آمفتامین‌ها و کوکائین که شدیداً اعتیادآور هستند، می‌باشد (Vassoler & Schmidt, 2008, 8737). نتایج حاصل از پژوهش‌ها بیان‌گر آن است که تزریق درون وریدی هروئین به عنوان آگونیست گیرنده-های اوپیویدی فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی را به شدت افزایش می‌دهد در حالی که تزریق نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیویدی این فعالیت‌ها را به شدت کاهش می‌دهد (Devine & Wise, 1994, 1979; Evangelou, Kalfakakou, Georgakas, Koutras, Vezyraki, Iliopoulou, et al, 2000, 365; Gerrits, Ramsey, Wolterink & van Ree, 1994, 488; Johnson & North, 1992, 485; Kiyatkin, Wise & Gratton, 1993, 64).

ال-دوپا که مشتق از اسید آمینه تیروزین می‌باشد و به عنوان پیش‌ساز دوپامین به این نوروترانسمیتر تبدیل می‌گردد، ماده‌ای بی‌بو، بی‌مزه و اندکی قابل حل در آب می‌باشد و به راحتی از سد خونی مغز عبور می‌نماید و در نورون‌های دوپامینرژیک به

1. Conditioned Place Preference (CPP)

مطالعه شده است و تحقیقات چندانی نیز در رابطه اثرات ال-دوپا در این مورد صورت نگرفته است، لذا این پژوهش با هدف بررسی اثرات داروی ال-دوپا که باعث افزایش تولید دوپامین در مغز می‌شود بر پیدایش وابستگی به مورفین انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۰ با همکاری بخش زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس، بر روی ۵۶ سر موش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم و با سن ۸۰ روزه که به گروه‌های ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل یا فاقد تیمار، شاهد که روزانه تنها ۱ سی‌سی آب مقطر به صورت تزریق زیرجلدی دریافت می‌داشتند و گروه‌های تجربی ال-دوپا با دوز حداقل ۷۵۰ mg/kg و ال-دوپا با دوز حداکثر ۱۵۰۰ mg/kg و مورفین با دوز ۱۰ mg/kg و ال-دوپا با دوز حداقل+مورفین و ال-دوپا با دوز حداکثر+مورفین بود. در این تجربه حیوانات مورفین را به صورت تزریق زیرجلدی و ال-دوپا را به صورت خوراکی، دریافت داشتند. حیوانات مورد مطالعه در این پژوهش از آب و غذای فشرده مخصوص حیوانات بدون هیچ محدودیتی برخوردار

بوده و در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتی-گراد نگهداری گردیدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. داروهای مورد استفاده در این تحقیق تهیه شده از شرکت ایران دارو بود. همچنین برای انجام تست CPP از جعبه‌ای به ابعاد ۱۵×۳۰×۱۵cm که به دو بخش مساوی تقسیم شده و با یک بخش میانی که نقش راهرو را ایفا می‌نماید، استفاده شد. این جعبه دارای یک بخش با دیوارها و کف سفید و بخش دیگر با دیوارها و کف سیاه و از جنس پلکسی کلاس می‌باشد (Subhan, Deslanddes, Pache & Sewell, 2000, 260). برای انجام CPP سه مرحله پیش شرطی، شرطی و پس شرطی وجود دارد. در مرحله پیش شرطی برای مدت یک روز تمام موش‌ها بدون تزریق یکی یکی به مدت ۱۰ دقیقه داخل جعبه گذاشته شدند و آنها می‌توانستند به هر دو بخش جعبه بدون هیچ محدودیتی دسترسی داشته باشند و مدت زمان حضور هر سر موش در هر بخش ثبت می‌گردید و معمولاً موش‌ها ترجیحی را نشان نداده و به طور آماری ۵۰٪ در یک بخش و

در همان رنگ قرار گیرد تا شرطی شدن اتفاق افتد. در گروه‌های دریافت کننده ال-دوپا با دوز حداقل و حداکثر به تنهایی، دارو با دوزهای ۷۵۰mg/kg و ۱۵۰۰mg/kg به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق گردید و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه که زمان لازم برای ماکزیمم اثر دارو می‌باشد، حیوان به بخش جفت شده با دارو انتقال یافته و به مدت ۳۰ دقیقه در آن جا نگه داشته می‌شد. در گروه‌های دریافت کننده ال-دوپا با دوزهای حداقل و حداکثر + مورفین ابتدا حیوانات ال-دوپا را با دوزهای ۷۵۰mg/kg و ۱۵۰۰mg/kg به صورت خوراکی دریافت کرده و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه به حیوانات مورفین نیز با دوز ۱۰mg/kg به صورت زیرجلدی تزریق گردید و بلافاصله حیوانات را به بخش جفت شده با دارو انتقال داده تا به مدت ۳۰ دقیقه در آن جا بمانند. این گروه‌ها با گروه‌های دریافت کننده مورفین و کنترل مقایسه گردیدند. در تمام گروه‌ها زمان بخش جفت شده با دارو برای هر حیوان با کرنومتر ثبت تا در روز تست، تمایل حیوان به همان بخش سنجیده شود.

در مرحله پس شرطی که شامل روزهای چهارم و نهم بود، هر موش را در بخشی که روز پیش شرطی در آن قرار داده شده بود قرار

۵۰٪ در بخش دیگر حضور داشتند و اگر حیوانی بیش از ۹۰٪ یک سمت جعبه را ترجیح می‌داد حذف می‌گردید و در ابتدای شروع آزمایش هر موش را به صورت تصادفی در یکی از بخش‌های سفید یا سیاه قرار داده و زمان ماندن آن را ثبت نموده تا در روز تست نیز آن موش در همان بخش قرار داده شود.

در طی مرحله شرطی که ۸ روز به طول انجامید حیوانات گروه کنترل هیچ‌گونه مداخله‌ای دریافت نکردند. و به گروه شاهد به میزان ۱cc آب مقطر به صورت زیرجلدی تزریق گردید و به گروه دریافت کننده مورفین به میزان ۱۰mg/kg مورفین که بر اساس مطالعات مختلف (Hosseini, Aghababa, Avatefinezhad, 2011, 129) بهترین دوز برای ایجاد وابستگی روانی به روش CPP است به صورت زیرجلدی، مورفین تزریق گردید و حیوانات بلافاصله به صورت تصادفی در سمت سفید یا سیاه جعبه برای مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شدند. این در حالی است که درب هر طرف بسته است و حیوان به بخش‌های دیگر دسترسی ندارد و این عمل برای مدت ۸ روز تکرار گردید و به این مسئله نیز توجه شد که حیوان در هر رنگی که قرار داده شد تا آخرین روز مرحله شرطی الزاماً

داده و به حیوان اجازه‌ی دستیابی به همه بخش‌های جعبه را همانند روز پیش شرطی به مدت زمان ده دقیقه داده شد و مدت زمان حضور حیوان در هر بخش توسط کرونومتر ثبت گردید (Le Pen, Duterte & Costentin, 1998, 691) تا مشخص شود با وجود آموزشی که حیوان دیده، آیا تزریق داروی ال-دوپا تأثیری بر وابستگی حیوان به مورفین گذاشته است یا خیر؟ در نهایت داده‌های به دست آمده از طریق آزمون آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA)، به کمک نرم‌افزار آماری SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

نتایج نشان داد که در مرحله پیش شرطی موش‌ها در ترجیحی را نسبت به مکان خاصی نشان نمی‌دهند و به طور آماری ۵۰ درصد در یک بخش و ۵۰ درصد در بخش دیگر حضور دارند (جدول ۱). همچنین نتایج نشان داد که بین میانگین زمان سپری شده در بخش جفت شده با محرک در دو گروه کنترل و شاهد در روزهای چهارم و نهم نسبت به روز اول

اختلافی مشاهده نمی‌شود یعنی این که هیچ‌کدام از دو گروه ترجیحی را برای ماندن در بخشی که طی مرحله شرطی در آن قرار گرفته‌اند، نشان نمی‌دهند (جدول ۲). با توجه نتایج مندرج در جدول ۲ افزایش معنی‌داری در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر بین گروه کنترل با گروه‌های تجربی تیمار با ال-دوپا با دوزهای حداقل $(P < 0.05)$ و حداکثر $(P < 0.01)$ و مورفین $(P < 0.01)$ در روز چهارم تست مشاهده شد. همچنین افزایش معنی‌داری در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر بین گروه کنترل با گروه‌های تجربی تیمار با ال-دوپا با دوزهای حداقل $(P < 0.05)$ و حداکثر $(P < 0.05)$ و مورفین $(P < 0.05)$ در روز نهم تست مشاهده شد. همچنین نتایج نشان داد که اگر چه افزایش معناداری در بخش مورد نظر بین گروه‌های تیمار با ال-دوپا با دوزهای حداقل و حداکثر+مورفین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود اما بین گروه‌های تجربی تیمار با ال-دوپا با دوزهای حداقل و حداکثر در مقایسه با گروه تجربی مورفین به تنهایی اختلاف معناداری مشاهده

نتیجه‌گیری و بحث

در این مطالعه اثر داروی ال-دوپا به عنوان پیش‌ساز دوپامین بر پیدایش وابستگی به مورفین بر روی ۵۶ سر موش سوری نر بالغ به روش ترجیح مکان شرطی (CPP) بررسی شد. نتایج نشان داد که مورفین و ال‌دوپا با دوزهای حداکثر و حداقل باعث القا CPP می‌شوند. مطالعات نشان دهنده درگیری تعداد زیادی از مسیرهای عصبی داخل جمجمه در پدیده ترجیح مکان شرطی می‌باشد و مناطق مجزایی از دستگاه عصبی مرکزی نیز در مکانیسم‌های پاداشی مغز دخالت دارند (McBride, MurpHym & Ikemoto, 1999,) (133). بنابراین بدیهی است که مواد مخدر مناطق عملکردی متعددی که شامل ناحیه تگمنتوم شکمی (Olmstead & Franklin, 1997, 1317) هسته عصبی اکومینس (Laviolette & Van der Corrigall, 2004, 2181) هیپوکامپ (Kooy, 2004, 2181) آمیگدال (Linseman, 1988, 781) کورتکس میانی پری فرونتال و هیپوتالاموس کناری (McBride, 1999, 142) و ماده خاکستری اطراف قنات مغزی (Motta & Brandao, 1993, 121) که تماماً دارای

نمی‌شود، که این نشان از این دارد که هم ال-دوپا و هم مورفین وابستگی ایجاد می‌کنند (جدول ۲).

جدول ۱. میانگین و خطای معیار حضور حیوانات در دو سمت جعبه در روز پیش شرطی (بر حسب ثانیه)

تعداد	حضور حیوانات در جعبه			
	در سمت سیاه		در سمت سفید	
	میانگین	خطای معیار	میانگین	خطای معیار
۵۶	۲۲۱/۲	۵۳/۳	۲۱۰/۲	۵۵/۴

جدول ۲. میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در روزهای مختلف بین گروه‌های مورد پژوهش (بر حسب ثانیه)

گروه‌ها	میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در بخش جفت شده با محرک		
	در روز		
	پیش شرطی	روز چهارم	روز نهم
کنترل	۱۶±۵۲/۹ ۲۰۸	۱۲±۵۲/۸ ۲۱۶	۱۵±۵۴/۹ ۲۱۴
شاهد	۱۳±۶۳/۷ ۲۲۲	۱۹±۶۲/۴ ۲۲۴	۱۱±۶۵/۹ ۲۳۰
ال-دوپا با دوز حداقل	۱۴±۳۳/۷ ۲۳۰	۱۹±۴۱/۳* ۲۷۴	۱۳±۲۹/۹* ۲۶۴
ال-دوپا با دوز حداکثر	۱۹±۴۲/۹ ۲۳۵	۱۸±۲۵/۰** ۲۷۱	۱۹±۲۳/۴* ۲۶۳
مورفین	۱۰±۱۲/۲ ۲۲۳	۱۳±۳۴/۰** ۲۸۵	۱۹±۴۳/۲* ۲۷۴
ال-دوپا با دوز حداقل+مورفین	۱۰±۲۸/۷ ۲۱۰	۱۲±۳۰/۱** ۲۷۵	۱۲±۲۹/۱* ۲۶۲
ال-دوپا با دوز حداکثر+مورفین	۱۰±۱۲/۲ ۲۴۳	۱۳±۳۴/۰** ۲۷۸	۱۹±۴۳/۲* ۲۶۵

(* نشان دهنده تفاوت در سطح $P < 0.05$ بین گروه مورد نظر با گروه کنترل است.)

(** نشان دهنده تفاوت در سطح $P < 0.01$ بین گروه مورد نظر با گروه کنترل است.)

حالی که NO از طریق افزایش ترشح دوپامین و رفتارهای وابسته به آن، باعث افزایش تقویت CPP القاء شده با نیکوتین، مورفین، آمفتامین‌ها و کوکائین می‌گردد (Gholami, Zarrindast, Sahraei & Haerrirohani, 2003; Sahraei, Zarei, Eidi, Oryan, Shams, Khoshbaten & Zarrindast, 2007, 101).

در پدیده وابستگی به اویپویدها مسیرهای عصبی دوپامینرژیک به عنوان مهمترین مسیر عصبی در پیدایش وابستگی و تحمل به مخدرها مطرح می‌باشند (Dockstader, Rubinstein, Grandy, Low & van der Kooy, 2001, 1000; Chartoff, Mague, Barhight, Smith & Carlezon, 2006, 6452; Diaz, Kemmling, Rubio & Balerio, 2005, 604). بررسی‌ها نشان داده‌اند که متعاقب مصرف حاد و مزمن اویپویدهایی نظیر مورفین آزادسازی دوپامین از هسته‌های مختلف مغزی به ویژه هسته اکومبسن دچار تغییر می‌شود (Spiga, Puddu, Pisano & Diana, 2005, 2334; Walters, Aston-Jones & Druhan, 2000, 310). بر اساس نتایج حاصل از مطالعات روشن شده است که گالانین با ممانعت از آزادسازی دوپامین در نواحی VTA و سیستم مزولیمبیک، باعث کاهش CPP وابسته به مورفین در موش‌ها می‌گردد

نورون‌های دوپامینرژیک و یا ورودی‌های دوپامینی می‌باشند را تحت تأثیر قرار می‌دهند. تحقیقات راجع به مسیرهای عصبی دخیل در اعتیاد بیان‌گر آن است که از مهمترین مسیرهای نورونی در وابستگی و اعتیاد به مواد اعتیادآور مسیرهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک می‌باشند (Das, Rogers & Michael-Titus, 1994, 223). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تحریک گیرنده‌های پیش سیناپسی اویپویدی در پایانه‌های دوپامینرژیک باعث آزادسازی دوپامین از آنها می‌شود که نتیجه آن بروز پدیده پاداش و تقویت می‌باشد (Wood, 1992, 1039). مطالعات مختلف پیشنهاد می‌نمایند که اویپویدها، الکل، نیکوتین، کانابینویدها و داروهای روان‌گردان همگی با اثر بر روی سیستم‌های دوپامینی مزولیمبیک و افزایش مقدار سیناپسی دوپامین در مغز اثرات تقویت‌کنندگی و پاداشی خود را اعمال می‌کنند (Gupta & Kulhara, 2007, 88). تحقیقات نشان داده‌اند که با مهار تولید نیتریک اکسید NO، به علت کاهش غلظت دوپامین در سیناپس‌های دوپامینرژیک CPP وابسته به مورفین کاهش می‌یابد (Jain, Mukherjee & Mohan, 2004, 476; Kiss, Zsilla & Vizi, 2008).

قطع مصرف می‌شود (Zarrindast, Habibi, Borzabadi, Fazli-Tabaei, Hossein-Yahyavi & Rostamin, 2002, 282; Zarrindast & Rezayof, 2004, 201). بررسی‌ها نشان داده‌اند که مصرف مزمن مورفین باعث افزایش دوپامین در ناحیه جسم مخطط (استریاتوم) و هیپوتالاموس می‌شود که در صورت قطع مصرف مزمن مورفین و یا تجویز نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیویدی ترشح دوپامین در نواحی مزولیمبیک و مسیر عصبی جسم سیاه به جسم مخطط کاهش می‌یابد (Sastre-Coll, Esteban & Garcia-Sevilla, 2002, 216). تحقیقات دیگری نیز نشان داده‌اند که اسید آسکوربیک در دوزهای بالا می‌تواند با جلوگیری از متابولیزه شدن اوپیویدهای درون مغزی درد و میزان مصرف مواد مخدر را در بیماران سرطانی کاهش دهد و موجب تخفیف علائم ترک در بیماران معتاد به هروئین گردد (Evangelou, Kalfakakou, Georgakas, Koutras, Vezyraki, Iliopoulou, et al, 2000, 363; Gerrits & Van Ree, 1996, 121; Gold, 1993, 1121). شواهد مطالعاتی حاکی از آن است که ال-دوپا و سایر آگونیست‌های دوپامینی باعث افزایش آزاد شدن اسید آسکوربیک در نئواستریاتوم

(Picciotto, Brabant, Einstein, Kamens & Neugebauer, 2010, 6). مطالعات نشان داده‌اند که قطع مصرف مزمن مورفین باعث کاهش میزان دوپامین در هسته عصبی اکومبنس می‌گردد (Ahtee, Attila, Carlson & Haikala, 1992, 673). بر اساس نتایج حاصل از بررسی‌ها روشن شده است که تحریک گیرنده‌های دوپامینی باعث کاهش عوارض قطع مصرف داروهای اعتیادآور می‌شود (Self & Nestler, 1995, 465). تحقیقات نشان داده که وابستگی به اوپیوئیدها به علت تأثیر مهاری این دارو بر نورون‌های گابارژیک ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) و متعاقب آن افزایش دوپامین می‌باشد (Nugent & Kauer, 2008, 1491) و بر اساس نتایج حاصل از مطالعات روشن شده است که استفاده از زولپیدم به عنوان آگونیست گیرنده‌های گابارژیک با مهار مسیرهای دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی CPP القاء شده با مورفین کاهش می‌یابد (Hosseini, Aghababa, Avatefinezhad, 2011, 130). مطالعات نشان داده‌اند که تجویز محیطی و همچنین درون مغزی کوئین پیرول از آگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی در موش‌های سوری و صحرایی باعث کاهش عوارض سندرم

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که در موش‌هایی که تحت تیمار ال-دوپا قرار گرفته‌اند، این دارو باعث القاء CPP می‌گردد که با CPP القاء شده با مورفین تفاوتی ندارد، لذا با انجام تحقیقات بیشتر می‌توان از آن به عنوان داروی جایگزین در درمان عوارض ترک در سوء مصرف کنندگان مواد مخدر، استفاده نمود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند که از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه واحد علوم و تحقیقات فارس، که در اجرای این تحقیق ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی بنمایند.

می‌شود (Rebec & Pierce, 1994, 540; Suaudeau & Costentin, 1995, 149; Tanda & Chiara, 1998, 1183). نتایج حاصل از مطالعات بیان‌گر آن است که با جلوگیری از ازدیاد فعالیت سیستم دوپامینرژیک در طی مصرف حاد مورفین مورفین و بالعکس با افزایش دادن فعالیت این سیستم در طی زمان ترک، علائم سندرم محرومیت از مصرف مورفین را کاهش داد (Gupta & Kulhara, 2007, 88) و از آن‌جا که سطح دوپامین مغزی در طی مصرف حاد مورفین افزایش و بعد از قطع مصرف مزمن مورفین، کاهش نشان می‌دهد (Martindale, 1993, 432). لذا با عنایت به نتایج حاصل از این مطالعه روشن است که چرا ال-دوپا به عنوان پیش‌ساز دوپامین و افزایش‌دهنده‌ی این نوروترانسمیتر باعث کاهش القاء CPP می‌گردد.

REFERENCES:

- Ahtee L, Attila LM, Carlson KR, Haikala H. Changes in brain monoamine metabolism during withdrawal from chronic oral self-administration of morphine and in response to a morphine challenge in the withdrawn state. *J PHarmacol Exp Ther*, 1992; 261: 669-677.
- Carr G. D., Fibiger H. C., Phillips A. G. *Conditioned place preference as a measure of drug reward*. In: Liebman M. J., Cooper S. J., editors. *The neuropharmacological basis of reward*. Oxford: Clarendon Press, 1989.
- Chartoff E.H., Mague S.D., Barhight M.F., Smith A.M., Carlezon W.A. Behavioral and molecular effects of dopamine D1 receptor stimulation during naloxone-precipitated morphine withdrawal. *J Neurosci*, 2006; 26: 6450-6457.
- Corrigall WA and Linseman MA. Conditioned place preference produced by intra-hippocampal morphine. *PHarmacol. Biochem. Behav.* 1988; 30: 787-789.
- Das D, Rogers J, Michael-Titus AT. Comparative study of the effects of mu, delta and kappa opioid agonists on 3H-dopamine uptake in rat striatum and nucleus accumbens. *Neuropharmacology*. 1994; 33(2): 221-226.
- Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J Neurosci*, 1994; 14(4): 1978-1984.
- Diaz S.L., Kemmling A.K., Rubio M.C., Balerio G.N. Morphine withdrawal syndrome: involvement of the dopaminergic system in prepubertal male and female mice. *PHarmacol Biochem Behav*, 2005; 82: 601-607.
- Dockstader C.L., Rubinstein M., Grandy D.K., Low M.J., van der Kooy D. The D2 receptor is critical in mediating opiate motivation only in opiate-dependent and withdrawn mice. *Eur J Neurosci*, 2001; 13: 995-1001.
- Donald J. Mc, Lambert D. G. Opioid mechanisms and opioid drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2008; 9(1): 33-37.
- Evangelou A, Kalfakakou V, Georgakas P, Koutras V, Vezyraki P, Iliopoulou L, et al. Ascorbic acid (vitamin C) effects on withdrawal syndrome of heroin abusers. *In Vivo*, 2000; 14(2): 363-366.
- Gerrits MA, Ramsey NF, Wolterink G, van Ree JM. Lack of evidence for an involvement of nucleus accumbens dopamine D1 receptors in the initiation of heroin self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994; 114(3): 486-494.
- Gerrits MA, Van Ree JM. Effect of nucleus accumbens dopamine depletion on motivational aspects involved in initiation of cocaine and heroin self-administration in rats. *Brain Res*, 1996; 713(1-2): 114-124.
- Gholami A, Zarrindast M, Sahraeic H, Haerirohani A. Nitric oxide within the ventral tegmental area is involved in mediating morphine reward. *European Journal of PHarmacology*, 2003 458:119-128.
- Gold MS. Is there a treatment for drug abuse or addiction? *Contempt Psychol*, 1993; 38: 1119-1123.
- Gupta S, Kulhara P. Cellular mechanisms of drug dependence: An overview and update. *Indian J Psychiatry*. 2007; 49(2): 85-90.
- Hosseini E, Aghababa H, Avatefinezhad G. The Effect of Zolpidem on Creating Dependency of Morphine in Male Mature Mice Using Conditioned Place Preference (CPP) Method. ---, 2011; 2(5): 125-134.[in Persian]
- Jain R, Mukherjee K, Mohan D. Effects of nitric oxide synthase inhibitors in attenuating nicotine withdrawal in rats. *PHarmacology, Biochemistry and Behavior*, 2008; 88 :473-480.
- Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci*, 1992; 12(2): 483-488.
- Kelsy JE and Arnold SR. Lesions the dorsomedial amygdala, but not the

- nucleus accumbens, reduce the aversiveness of morphine withdrawal in rats. *Behav. Neurosci.* 1994; 108: 1119-1127.
- Kiss JP, Zsilla G, Vizi ES. Inhibitory effect of nitric oxide on dopamine transporters: interneuronal communication without receptors. *Neurochemistry International*, 2004; 45: 485-489.
- Kiyatkin EA, Wise RA, Gratton A. Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous heroin self-administration in rats. *Synapse.* 1993; 14(1): 60-72.
- Lavolette SR, Van der Kooy D. GABAA receptors signal bidirectional reward transmission from the ventral tegmental area to the tegmental pedunculopontine nucleus as a function of opiate state. *Eur J Neurosci.* 2004; 20(8): 2179-2187.
- Le Pen G, Duterte D, Costentin J. Sensitization to the rewarding effects of the specific dopamine uptake inhibitor GBR12783. *J PHarmacol Exp Ther.* 1998; 286: 688-96.
- Lingford-Hughes A. R., Welch S., Nutt D. j., et al. Evidence based guide lines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and Comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2004; 18(3): 293-335.
- Marks, Gold- MD. The neurobiology of addiction. Normans, Miller: The principle and practice of addiction in psychiatry, W.B saunders company Philadelphia, 1997; 57-69.
- Martindale. *The extra Pharmacopoeia*, 30th ed. Reynolds, J. E. F., ed., The Pharmaceutical Press London, 1993.
- McBride WJ, Murphym JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioral Brain Research.* 1999; 101: 129-152.
- Motta V and Brandao ML. Aversive and antiaversive effects of morphine in the dorsal periaqueductal gray of rats submitted to the elevated plus-maze test. *PHarmacol. Biochem. Behav.* 1993; 44: 119-125.
- Mucha R. F. Is the motivational effect of opiate withdrawal reflected by common somatic indices of precipitated withdrawal? A place conditioning study in the rat. *Brain Res Brain Res Rev.* 1987; 418: 214-220.
- Nugent FS, Kauer JA. LTP of GABAergic synapses in the ventral tegmental area and beyond. *The journal of physiology.* 2008; 586(6): 1487-1493.
- Olmstead MC, Franklin KB. The development of a conditioned place preference to morphine: effects on lesions of various CNS sites. *Behav Neurosci.* 1997; 111: 1313-1323.
- Picciotto MR, Brabant C, Einstein EB, Kamens HM, Neugebauer. Effects of galanin on monoaminergic systems and HPA axis: potential mechanism underlying the effects of galanin on addiction- and stress-related behaviors. *Brain Res.* 2010; 206: 1-15.
- Rebec GV, Pierce RC. A vitamin as neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. *Prog Neurobiol*, 1994; 43(6): 537-565.
- Rezayof A., Darbandi N., Zarrindast M. R. Nicotinic acetylcholine receptors the ventral tegmental areas are involved in mediating morphine-state-dependent-learning. *Neurobiology of Learning and memory.* 2008; 9(1): 255-260.
- Rogacheva A, Laatikainen T. Smoking and related factors of the social environment among adolescents in the Republic of Karelia, Russia in 1995 and 2004. *The European Journal of Public Health.* 2008; 18(6): 630-636.
- Sahraei H, Zarei F, Eidi A, Oryan S, Shams J, Khoshbaten A, Zarrindast M. The role of nitric oxide within the nucleus accumbens on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in morphine sensitized rats. *European Journal of PHarmacology*, 2007; 556 : 99-106.
- Sastre-Coll A., Esteban S., Garcia-Sevilla J.A. Supersensitivity of 5-HT1A

- autoreceptors and α_2 -adrenoceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch PHarmacol*, 2002; 365: 210-219.
- Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci*. 1995; 18: 463-495.
- Spiga S., Puddu M.C., Pisano M., Diana M. Morphine withdrawal-induced morphological changes in the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci*, 2005; 22: 2332-2340.
- Suaudeau C, Costentin J. Analgesic effect of the direct D2 dopamine receptor agonist RU 24926 and cross tolerance with morphine. *Fundam Clin PHarmacol*, 1995; 9(2): 147-152.
- Subhan F, Deslandes PN, Pache DM, Sewell RD. Do antidepressants affect motivation in conditioned place preference? *Eur J PHarmacol*. 2000; 408: 257-63.
- Suzuki T., Ise Y., Tsuda M., Maeda J., Misawa M. Mecamylamine precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats. *Eur J PHarmacol*. 1996; 314: 281-284.
- Tanda G, Di Chiara G. A dopamine-mu1 opioid link in the rat ventral tegmentum shared by palatable food (Fonzies) and nonpsychostimulant drugs of abuse. *Eur J Neurosci*, 1998; 10(3): 1179-1187.
- Thomas .YF, Schnur P, Iguchi .M.Y. Behavioral and economic perspectives in drug abuse research. *Drug and alcohol dependence*. 2007; 90: S1-S3.
- Vassoler F.M, Schmidt H.D, Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens Shell Attenuates Cocaine Priming-Induced Reinstatement of Drug Seeking in Rats. *J Neurosci*. 2008; 28(30): 8735-8739.
- Walters C.L., Aston-Jones G., Druhan J.P. Expression of fos-related antigens in the nucleus accumbens during opiate withdrawal and their attenuation by a D2 dopamine receptor agonist. *Neuropsychopharmacology*, 2000; 23: 307-315.
- Williams SM, Goldman-Rakic PS. Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cerebral Cortex*, 1998; 8: 321-345.
- Wood PL. Morphine and nigrostriatal function in the rat and mouse, the role of nigral and striatal opiate receptors. *Neuropharmacology*. 1992, 21: 1035-1047.
- Xiaoli N., Hong Y., Silu C., Zhengwen L. Factors influencing internet addiction in a sample of freshmen university students in china. *Cyber psychology Behavior*. 2009; 12(3): 327-330.
- Zarrindast M.R., Rezayof A. morphine state-dependent learning sensitization and interaction with dopamine receptors. *Eur J PHarmacol*. 2004; 497: 197-204.
- Zarrindast MR, Habibi M, Borzabadi S, Fazli-Tabaei S, Hossein Yahyavi S, Rostamin P. The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J PHarmacol*. 2002; 451(3): 287-293.