

بررسی اثرهای وابسته به جنس در شرطی‌سازی القایی مرفین در اولین زاده‌های موش‌های ماده شرطی‌شده با مرفین طی بارداری

نویسندگان: دکتر منیژه کرمی^{۱*}، زهرا دل‌زننده^۲ و فاطمه عاصی‌طهرانی^۲

۱. استادیار دانشگاه شاهد، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه شاهد

۲. دانشجوی رشته زیست‌شناسی (علوم جانوری) دانشگاه شاهد

Email: karami@shahed.ac.ir

* نویسنده مسئول:

چکیده

مقدمه و هدف: ترجیح مکانی شرطی‌شده (Conditioned Place Preference) روش مناسبی برای ارزیابی وابستگی روانی ناشی از مواد مخدر، مانند مرفین، است. مطالعات بر روی نسل برآمده از حیوانات دریافت‌کننده مرفین بسیار نادر و اغلب بر پایه مطالعات تکوینی استوار است و درباره شرطی‌شدن مکانی وابسته به مرفین در اولین زاده‌های والد دریافت‌کننده مرفین (طی بارداری) شواهدی در دست نیست. بنابراین بر آن شدیم تا فرایند شرطی‌سازی را که نشانگر وابستگی روانی ناشی از مرفین است در زاده‌های حاصل از والد (مادر) شرطی‌شده با مرفین طی بارداری مورد مطالعه قرار دهیم.

روش بررسی: به منظور بررسی اثرهای وابسته به جنس مرفین در جریان شرطی‌سازی در زاده‌های موش‌های سفید نژاد ویستار، زاده‌های اول (نسل اول) موش‌های ویستار باردار که در دوران بارداری (روزهای ۱۴ تا ۱۶) به روش غیرطرفدار (Unbiased) سه روزه با تزریق زیر جلدی مرفین (۷/۵mg/kg - ۲/۵) شرطی‌شده بودند، پس از رسیدن به سن از شیر گرفتن، به کمک روش مذکور تحت همان مقادیر دارو (۲/۵-۷/۵ mg/kg) در گروه‌های جداگانه (نر و ماده) مورد آزمایش قرار گرفتند.

نتایج: نتایج حاکی است که در نرها و ماده‌های مورد بررسی (زاده‌های اول)، پاسخ نسبت به مرفین به طور متفاوتی حاصل گردیده و حیوانات ماده حداکثر پاسخ را با ۷/۵ mg/kg دارو نشان دادند. حال آن‌که حداکثر پاسخ حیوانات نر نسبت به دارو در مقدار ۵ mg/kg حاصل شد و در مقادیر بالاتر ثابت ماند. پاسخ حرکتی حیوانات نر طی شرطی‌سازی با مرفین نسبت به کنترل معنادار نبود، ولی در حیوانات ماده با حداکثر مقدار دارو (۷/۵mg/kg) افزایش معنادار پاسخ حرکتی مشاهده گردید که این امر احتمالاً به پاسخ شرطی این حیوانات تحت مقدار مذکور منسوب نیست. تزریقات مرفین طی شرطی‌سازی بر وزن حیوانات نر و ماده تأثیر نشان نداد.

نتیجه‌گیری: این شواهد اثرهای دارو را در دو جنس به طور متفاوت نمایان می‌سازد. این بررسی که در نوع خود بدیع و جدید است، نشان داد که تفاوت‌های وابسته به جنس در اثرهای القایی مواد اپیوئیدی، مانند مرفین حائز اهمیت است و این امر باید در تجارب بعدی مورد نگرش و بررسی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: مرفین، وابسته به جنس، شرطی‌سازی مکانی، زاده‌ها، بارداری

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال پانزدهم - شماره ۷۵
تیر ۱۳۸۷

وصول: ۸۵/۷/۷

ارسال اصلاحات: ۸۶/۳/۳۰

دریافت اصلاحات: ۸۶/۴/۱۲

ارسال اصلاحات: ۸۶/۶/۲۴

دریافت اصلاحات: ۸۶/۷/۲۳

پذیرش: ۸۶/۸/۲۶

مقدمه

بشر از سال‌ها پیش تریاک (opium) را می‌شناخته و از آن استفاده می‌کرده‌است. این ماده حاوی ۲۰ نوع آلکالوئید است که مرفین از مهم‌ترین آن‌ها به شمار می‌آید. سومریان و آشوریان، از کهن‌ترین اقوامی بودند که با مواد افیونی آشنایی داشتند. از این رو در خط و زبان سومریان، کلمه تریاک به کار رفته و گیاهی را که از آن این ماده استخراج می‌شده، گیاه نشاط‌آور (plant of gay) نام نهاده بودند. مطالعات و شواهد موجود نشان می‌دهد که مصرف تریاک به عنوان دارو در ایران، نتیجه تحقیقات ابوعلی سینا و فخر رازی بوده‌است. آنان در شمار نخستین پزشکانی بودند که قرن‌ها پیش به گونه‌ای همه‌جانبه خواص تریاک را شناختند و برای پیشبرد اهداف طبی، مواد افیونی را به عنوان پادزهر مورد استفاده قرار دادند و این مواد را به جهان معرفی کردند. البته از اثر سوء آن‌ها بر بدن نیز آگاه بودند [۱].

ترجیح مکانی شرطی‌شده (conditioned place preference) روش مناسبی برای ارزیابی وابستگی و اثرهای مثبت و منفی ناشی از مواد مخدر، از جمله مرفین و عوامل مرکزی مؤثر در آن است [۲ و ۳]. در این روش، مقدار معینی از دارو طبق برنامه‌ای مشخص به حیوان تجویز می‌شود و از محرک‌های مختلف دیداری، بویایی و بساویایی برای سنجش اثرهای القایی دارو استفاده می‌گردد. طراحی دستگاه شرطی‌سازی می‌تواند به نحوی باشد که حیوان سالم در هنگام آشنایی با آن، ترجیح مشخصی به هیچ یک از قسمت‌های دستگاه از خود نشان ندهد که در آن صورت به آن طرح غیرطرفدار یا بی‌طرف (Unbiased) می‌گویند [۴ و ۱]. در روش بی‌طرف می‌توان حیوانات را در هر یک از دو قسمت شرطی‌کننده دستگاه دو قسمتی شرطی کرد [۲].

برای مطالعه عوامل مؤثر در ایجاد و بروز وابستگی روانی طبیعی (خوردن، آشامیدن و مسائل جنسی) و دارویی (استفاده از داروهای مخدر نظیر مرفین) عموماً از حیوانات آزمایشگاهی بالغ استفاده می‌شود. شواهد

به دست آمده از این نوع مطالعات نشان داده که شرطی‌سازی مکانی ناشی از تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی مو (μ) و کاپا (k) از طریق سیستم دوپامینی مزولیمبیک میانجی‌گری می‌شود [۶ و ۵] و بررسی سازوکارهای نوروشیمیایی درگیر در یادگیری [۷ و ۸ و ۹] منجر به آگاهی از نقش دوپامین در فرایند یادگیری وقایع پاداشی مثبت، مانند شرطی‌سازی مکانی شده‌است [۱۰، ۱۱ و ۱۲].

مطالعات بر روی نسل برآمده از حیوانات دریافت‌کننده مرفین بسیار نادر و اغلب بر پایه مطالعات تکوینی است. شواهد نشان می‌دهند که تزریق مقادیر بالای مرفین در روزهای هشتم و نهم بارداری موش آزمایشگاهی، نقص در سیستم عصبی و اسکلتی زاده‌ها را به دنبال داشته [۱۳] و در مواردی باعث بسته نشدن لوله عصبی [۱۴] و نقص در سیستم ایمنی [۱۵] شده‌است. دلیل بروز این اثرها آن است که مرفین، قابلیت عبور از سد جفت را دارد [۱۶ و ۱۷]، اما درباره شرطی‌کنندگی مکانی وابسته به مرفین در اولین زاده‌های والد دریافت‌کننده مرفین (طی بارداری) شواهدی در دست نیست. بنابراین بر آن شدیم تا فرایند شرطی‌سازی را که نشانگر وابستگی روانی القایی مرفین است در زاده‌های حاصل از والد (مادر) شرطی‌شده با مرفین طی بارداری مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده را موش‌های سفید بزرگ نژاد ویستار (Wistar rats) تشکیل می‌دادند (خرید از انستیتو پاستور ایران) که به صورت سالم و دست نخورده تحت اوزان ۲۵۰-۲۲۰ گرم، تحت دمای 21 ± 3 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰-۵۰ درصد در قفس‌های استاندارد به صورت گروه‌های دو تایی از یک جنس (نر و یا ماده) نگهداری می‌شدند. حیوانات نر و ماده بالغ که آماده باروری بودند، به صورت جفت، مزدوج (couple) می‌شدند و پس از مشاهده پلاک واژینال، نرها از ماده‌ها جدا می‌گردیدند. ماده‌های بارور، در قفس‌های استاندارد جداگانه نگهداری می‌شدند و در روزهای

که این مرحله، شامل دو جلسه (session) شرطی سازی در هر روز به فاصله ۶ ساعت، اولی صبح و دیگری بعدازظهر بود و طی این جلسات، یک بار تزریق زیر جلدی دارو (مرفین، تحت مقادیر ۷/۵-۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و بار دیگر تزریق زیر جلدی سالین (سرم فیزیولوژی ۹ در هزار به نسبت ۱ میلی گرم بر کیلوگرم) انجام می شد. حیوانات تحت آزمایش با این روش، در روز اول شرطی سازی (روز دوم آزمایش)، صبح مرفین و بعدازظهر سالین، و در روز بعد، صبح سالین و بعد از ظهر مرفین، و روز بعد مجدداً (مانند روز اول شرطی سازی یا روز دوم آزمایش) صبح مرفین و بعد از ظهر سالین دریافت می کردند. طول مدت هر جلسه شرطی سازی (پس از دریافت مرفین و یا سالین) ۴۵ دقیقه بود. روز آخر (روز پنجم آزمایش) یا روز آزمون (test day)، شرایطی مانند روز آشنایی ایجاد می شد و هر حیوان، بدون دریافت هر گونه دارو و یا سالین (drug-free) در حالی که دیواره کشویی دستگاه، ۱۲ سانتی متر بالاتر از کف آن قرار داشت، به مدت ۱۵ دقیقه اجازه حرکت را در محفظه داشت و زمان توقف در دو قسمت شرطی کننده اندازه گیری می شد و برای هر حیوان که در قسمتی خاص شرطی شده بود (مرفین را در آن قسمت و سالین را در قسمت مقابل دریافت می کرد)، تفاوت زمان توقف در این قسمت طی ۱۵ دقیقه آزمون نسبت به میزان توقف در آن سمت نسبت به روز آشنایی (طی ۱۵ آشنایی) به عنوان زمان تغییر در ترجیح مکانی (change in place preference) بر حسب ثابته محاسبه شد.

بررسی فعالیت حرکتی حیوانات مورد آزمایش

به منظور بررسی فعالیت حرکتی حیوانات مورد آزمایش، کف هر قسمت شرطی کننده به چهار قسمت (چارک quadrant) مساوی تقسیم شد و هر گاه حیوان از هر چارک به چارک دیگر حرکت می کرد یک عدد بر شمارگان حرکت آن طی آزمون اضافه می شد و فعالیت حرکت بر حسب کل شمارش طی ۱۵ دقیقه (counts/min) گزارش می گردید [۱۸ و ۱۷].

۱۴، ۱۵ و ۱۶ بارداری تحت تزریق زیر جلدی مرفین (۷/۵-۲/۵، میلی گرم بر کیلوگرم) [۱۸ و ۱۷] قرار می گرفتند. جریان رشد زاده‌ها از بدو تولد مورد دقت قرار می گرفت تا با رسیدن به سن از شیر گرفتن، از نظر جنسیت تفکیک شده، نرها و ماده‌ها به صورت آمیزش نداشته (virgin) در شرایط استاندارد، نگهداری شوند تا به اوزان و سن مناسب برای آزمایش دست یابند. طی این مدت، حیوانات با غذای فشرده (pellet- خرید از مرکز خوراک دام پارس) تغذیه شده، محدودیتی از نظر تغذیه و آب نداشتند. نر و ماده‌های نسل حاضر، اولین زاده‌های مادران تحت آزمایش، به طور جداگانه مورد آزمایش شرطی سازی قرار گرفتند.

دستگاه و روش شرطی سازی

برای شرطی سازی حیوانات از یک روش غیرطرفدار یا بی طرف (Unbiased) مشتمل بر ۳ روز شرطی سازی استفاده شده است [۱۸ و ۱۷]. دستگاه شرطی سازی، محفظه‌ای از جنس چوب و به رنگ سفید در ابعاد ۳۰×۳۰×۶۰ سانتی متر است که در خط وسط (midline)، دارای یک دیواره حایل کشویی قابل بالا و پایین شدن است. در سطوح ثابت دو قسمت شرطی کننده (conditioning compartment) این دستگاه، به کمک نوار چسب سیاه، نقوش هندسی متفاوتی برای ایجاد حس (sensation) متفاوت تعبیه و طراحی شده و حیوانات با این دستگاه در روز آشنایی (Familiarization) آشنا شدند. در این روز، هر حیوان ابتدا وزن گردید (با کمک ترازوی مخصوص توزین حیوان)، سپس در حالی که دیواره حایل، ۱۲ سانتی متر بالاتر از کف محفظه ثابت شده بود، آزادانه به مدت ۱۵ دقیقه بین دو قسمت شرطی کننده حرکت می کرد تا مشخص شود نسبت به این محفظه حالت غیرطرفدار دارد یا خیر (حیوان در شرایط غیرطرفدار باید تقریباً به طور مساوی در دو قسمت توقف کند). اگر حیوانی ترجیح مشخصی به یکی از دو قسمت داشت، حذف و توسط حیوان مناسب دیگر جایگزین می گردید.

حیوانات آشنایی داده شده، طی سه روز بعد (روزهای شرطی سازی: conditioning days) شرطی شدند

بررسی اوزان حیوانات مورد آزمایش

وزن هر حیوان در روز آشنایی و روز آزمون اندازه‌گیری، و تغییر وزن بر حسب گرم (weight change/gr) گزارش می‌شد.

آنالیز آماری داده‌ها

کلیه داده‌ها با کمک آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه بررسی شد. مطالعه پستاک (Posthoc) به منظور بررسی بیش‌تر با آزمون توکی (Tukey) انجام شد و $p < 0/05$ معنادار تلقی گردید.

نتایج

تأثیر مرفین بر شرطی‌سازی در زاده‌های نر و ماده

بررسی داده‌های به دست آمده از انجام آزمایش بر روی گروه‌های حیوانی نر (۴ گروه، هر گروه متشکل از ۸-۷ موش سالم بالغ) که تحت تزریق زیر جلدی مرفین (۲/۵-۷/۵ mg/kg) به روش غیرطرفدار (Unbiased) آزمایش شدند به کمک آنالیز واریانس نشان داد که پاسخ به صورت معنادار (وابسته به دوز یا مقدار: Dose-dependently) اتفاق افتاده است: $p < 0/0001$ و $F(3,24) = 15/030$.

بررسی داده‌های به دست آمده از آزمایش‌ها بر روی زاده‌های ماده (۴ گروه، هر گروه متشکل از ۸-۷ موش سالم بالغ) به کمک آنالیز واریانس، مؤید پاسخ مؤثر و معنادار مرفین به صورت وابسته به دوز (dose-dependently) در این گروه نیز هست: $p < 0/001$ و $F(3,24) = 10/341$ (نمودار ۱).

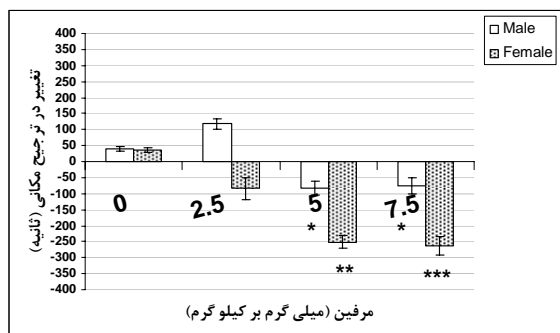
بررسی تأثیر مرفین بر فعالیت حرکتی زاده‌های نر و ماده

داده‌های حاصل از بررسی فعالیت حرکتی حیوانات مورد آزمایش به کمک آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نتایج نشان داد که در این حیوانات، فرایند شرطی‌سازی القایی مرفین بر فعالیت حرکتی تأثیر معنادار نداشته است: $p < 0/05$ و $F(3,24) = 2/330$ (نمودار ۲).

داده‌های مربوط به حیوانات ماده مورد آزمایش به منظور بررسی تأثیر مرفین طی شرطی‌سازی، بر فعالیت حرکتی این حیوانات نیز به کمک آنالیز واریانس مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که مرفین در مقادیر بالا (۷/۵ mg/kg) در این گروه از حیوانات باعث تغییر معنادار فعالیت حرکتی حیوانات می‌شود: $p < 0/05$ و $F(3,24) = 3/549$.

بررسی تأثیر مرفین بر وزن زاده‌های نر و ماده

داده‌های مربوط به اوزان حیوانات نر تحت آزمایش با مرفین با آنالیز واریانس مورد بررسی آماری قرار گرفت. نتایج حاکی است که تغییر وزن تحت تأثیر تزریقات مرفین طی شرطی‌سازی حادث نشده است: $p > 0/05$ و $F(3,24) = 0/857$ (به علت معنادار نبودن داده‌ها شکل نمایش داده نشده است).



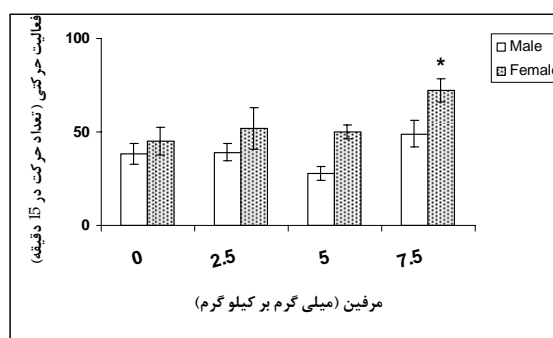
نمودار ۱ شرطی‌سازی حیوانات نر و ماده مورد آزمایش حیوانات مورد آزمایش تحت تزریق مرفین (۲/۵-۷/۵ mg/kg) قرار گرفته‌اند. تزریقات مرفین طی سه روز شرطی‌سازی، هر روز یک بار به صورت زیر جلدی انجام شده است. گروه‌های کنترل فقط سالی (سرم فیزیولوژی ۹ در ۱۰۰۰) را به صورت زیر جلدی به مقدار ۱ mg/kg یک بار در روز دریافت کرده‌اند. تغییر در ترجیح مکانی بر حسب ثانیه، تفاوت‌های توقف در سمت شرطی‌کننده را برای حیوانات مورد آزمایش نشان می‌دهد. داده‌ها معرف میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) هستند و بررسی پستاک با آنالیز توکی:

- * تفاوت را نسبت به گروه کنترل با $p < 0/05$ نشان می‌دهد.
- ** تفاوت را نسبت به گروه کنترل با $p < 0/01$ نشان می‌دهد.
- *** تفاوت را نسبت به گروه کنترل با $p < 0/001$ نشان می‌دهد.

نسل اول بودند، پس از رسیدن به سن بلوغ و وزن مناسب، جداگانه به صورت گروه‌هایی ۸-۷ تایی، تحت تزریقات زیر جلدی دارو (۷/۵-۲/۵ mg/kg)، به روش غیرطرفدار شرطی شدند. بررسی نتایج نشان داد که مرفین به صورت وابسته به دوز در حیوانات نر و ماده، پاسخ را کاملاً معنادار القا کرد. پاسخ ماکزیمم در زاده‌های ماده با ۷/۵ mg/kg دارو حاصل شد، ولی شدت پاسخ حیوانات نر پس از مقدار ۵ mg/kg ثابت ماند.

در این بررسی، تفاوت‌های وابسته به جنس در شرطی‌سازی القایی مرفین مشاهده شد که این امر احتمالاً نشانگر تفاوت‌های جنسی در یادگیری وقایع شرطی‌کنندگی است. چنان‌که شواهد نشان می‌دهد بین اثرهای القایی مواد اپیوئیدی در دو جنس تفاوت وجود دارد [۱۷ و ۱۹]. اغلب محققین این تفاوت‌ها را متأثر از ویژگی‌های فارماکودینامیک دارو در دو جنس می‌دانند [۱۷]. به این ترتیب برای تأیید پیشنهاد وجود تفاوت‌های وابسته به جنس در حیوانات [۲۰ و ۲۱]، این بررسی تفاوت‌هایی را در فرایند شرطی‌شدن زاده‌های (نسل اول) حاصل از مادران شرطی‌شده نشان داد که اولین گزارش در دنیا محسوب می‌شود و تاکنون مطالعه مشابهی در این خصوص گزارش نگردیده است.

بررسی حاضر، همچنین تأثیر معنادار دارو را طی شرطی‌سازی بر فعالیت حرکتی حیوانات ماده در ماکزیمم پاسخ (۷/۵ mg/kg) دارو نشان داد که در مطالعات قبلی بر روی حیوانات ماده (والد) نیز نشان داده شده است [۲۲] و از این نظر بین زاده‌های اول مادران شرطی‌شده طی بارداری و حیوانات ماده دست نخورده که تجربه شرطی‌شدن را پشت سر می‌گذارند تفاوت وجود ندارد [۲۲]. این‌که آیا پاسخ حرکتی مورد مشاهده توانسته حداکثر پاسخ شرطی را در این گروه ایجاد کند، چنان‌که شواهد نشان می‌دهد که پاسخ شرطی تحت تأثیر کاهش فعالیت حرکتی و نه افزایش آن متأثر می‌شود [۲۳]، این افزایش حرکت، شدت پاسخ شرطی حیوانات تحت آزمایش را افزایش نداده است. اما در حیوانات نر، پاسخ حرکتی معناداری



نمودار ۲ فعالیت حرکتی حیوانات نر و ماده مورد آزمایش حیوانات نر مورد آزمایش که تحت تزریق مرفین (۷/۵-۲/۵ mg/kg، زیر جلدی) قرار گرفتند، از نظر فعالیت حرکتی مورد آزمایش واقع شدند، به این ترتیب که شمارگان حرکت از یک چارک به چارک دیگر از مجموع چهار چارک کف سمت شرطی‌کننده دستگاه، طی مدت آزمون (۱۵ دقیقه)، محاسبه شده و نسبت به فعالیت حرکتی گروه کنترل که فقط سالی (۱ ml/kg، زیر جلدی) دریافت کرده‌اند، مقایسه گردیده است. تفاوت‌های معناداری بین گروه نر و گروه کنترل وجود ندارد، اما گروه ماده این تفاوت را نشان می‌دهد.

داده‌ها معرف میانگین \pm خطای استاندارد هستند و بررسی پستاک با آنالیز توکی:

* تفاوت را نسبت به گروه کنترل با $p < 0.05$ نشان می‌دهد.

داده‌های وزنی حیوانات ماده آزمایش شده نیز با آنالیز واریانس بررسی شد. نتایج حاکی است که تغییر معنادار اوزان طی شرطی‌سازی با مرفین در این حیوانات نیز حادث نشده است: $p > 0.05$ و $F(3, 24) = 0.998$ (به علت معنادار نبودن داده‌ها شکل نمایش داده نشده است).

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر، به کمک یک روش شرطی‌سازی بی‌طرف (Unbiased) موش‌های ماده بارور شده با نرهای سالم در روزهای ۱۴ تا ۱۶ بارداری، طی سه جلسه تحت تزریق زیر جلدی مرفین (۷/۵-۲/۵ mg/kg) قرار گرفتند و زاده‌های حاصل پس از رسیدن به سن جدایی از مادر، به صورت گروه‌های نر و ماده جدید، جداگانه نگهداری شدند و این حیوانات (offspring) که زاده‌های

6. Van Ree JM. Endorphin and experimental addiction. *Alcohol* 1996; 13: 25-30.
7. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards, relevance to addictive drugs. *J Neurosci.* 2002; 22: 3306-3331.
8. Sutton MA, Beninger RJ. Psychopharmacology of conditioned reward, evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacol.* 1999; 144: 95-110.
9. Wickens J. Striatal dopamine in motor activation and reward-mediated learning, steps toward a unifying model. *J Neural. Transmis.* 1990; 80: 9-31.
10. Beninger RJ. The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res. Rev.* 1983; 6: 173-196.
11. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward, hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Rev.* 1998; 28: 309-369.
12. Miller R, Wickens JR, Beninger RJ. Dopamine D1 and D2 receptors in relation to reward and performance. A case for the D1 receptor as a primary site of therapeutic action of neuroleptic drugs. *Prog. Neurobiol.* 1990; 34: 143-183.
13. Zeller JE, Gautier RF. Evaluation of teratogenic potential of codeine sulfate in CF-1 mice. *Pharmacol. Sci.* 1977; 646: 1727.
14. Jossop JJ. Effect of high doses of morphine on con-A induced lymphokine production in vitro. *Immunopharm.* 1991; 23: 175-184
15. Gavreiaux-Ruff C, Matthes HW, Peluso J, Jieffer BL. Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu opioid receptor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95: 6326-30.
16. Holtman JR, Sloan JW, Jing X, Wala EP. Modification of morphine analgesia and tolerance by flumazenil in male and female rats. *J Pharmacol.* 2003; 470: 149-156.
۱۷. آبادی مهدیه، شمالی حنا. بررسی اثر مرفین بر زاده‌های موش‌های شرطی‌شده. پایان‌نامه کارشناسی، دانشگاه شاهد، دی ماه ۱۳۸۳.
18. Zarrindast MR, Karami M, Sepehri H, Sahraei H. Influence of nitric oxide on morphine-induced conditioned place preference in the rat central amygdale. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 453: 81-89.
19. Barrett AC, Cook DC, Turner JM, Craft RM, Picker MJ. Importance of sex and relative efficacy at the mu opioid receptor in development of tolerance and cross-tolerance to the antinociceptive effects of opioids. *Psychopharmacol.* 2001; 158: 154-164.
20. Cicero TJ, Aylward SC, Meyer ER. Gender differences in the intravenous self-administration of mu opiate agonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003; 74: 541-549.
21. Cicero TJ, Ennis T, Ogden J, Meyer ER. Gender differences in the intravenous self-administration of mu opiate agonists. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 65: 91-96.
۲۲. هوزاده ندا، قربانگی حوری. بررسی تأثیر جنسیت در شرطی‌شدن مکانی القایی مرفین در موش‌های سفید بزرگ. پایان‌نامه کارشناسی، دانشگاه شاهد، تیر ماه ۱۳۸۲.
23. Zarrindast MR, Zarghi A. Morphine stimulates locomotor activity by an indirect dopaminergic mechanism: possible D-1 and D-2 receptor involvement. *Gen. Pharmacol.* 1992; 23: 1221-1225.

حاصل نشد که مشابه این نتیجه قبلاً در حیوانات نر دست نخورده که تجربه شرطی‌شدن را پشت سر می‌گذاشتند حاصل گردیده بود [۲۲].

در این بررسی همچنین تأثیر تزریقات مرفین طی فرایند شرطی‌سازی بر اوزان حیوانات تحت آزمایش نیز بررسی شد و در هر یک از گروه‌ها (نرها و ماده‌ها)، به طور مشابه پاسخ معناداری حاصل نشد. گزارش‌های قبلی [۲۲] نشانگر آن است که در حیوانات نر و ماده (دست نخورده که تجربه شرطی‌شدن را پشت سر می‌گذاشتند) تنها در مقادیر بالاتر دارو (۱۰ mg/kg) که در این بررسی مورد استفاده نبود، افزایش وزن مشاهده می‌شود که این امر به تداخل مرفین با سازوکارهای تغذیه و اشتهای حیوانات منسوب است [۱۷].

در مجموع، بررسی حاضر، مجدداً نشانگر اهمیت در نظر گرفتن تفاوت‌های جنسی در اثرهای القایی مرفین است که این بار بر اساس تحقیق در زاده‌های نسل اول به عنوان بررسی نو و جدیدی گزارش می‌شود.

قدردانی

این پژوهش به کمک اعتبار تخصیصی از سوی مرکز تحقیقات علوم پایه دانشگاه شاهد (۴-۴۶/۱۳۷۹) انجام شده و به این وسیله از مسئولین مربوط قدردانی می‌شود.

منابع

1. Van Ree JM, Gerrits MAFM, Vanderschuren LJM. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, physiology and medicine. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51: 341-396.
2. Van der Kooy D. Place conditioning: A simple and effective method for assessing the motivational properties of drugs. New York: Springer-Verlag; 1987.
3. Nazarian A, Russo S, Festa E, Kraish M, Quinones-Jenab V. The role of D1 and D2 receptors in the cocaine conditioned place preference of male and female rats. *Brain Res. Bull.* 2004; 63: 295-299.
4. Burns DL, Hewlett EL, Moss J, Vaughan M. Pertussis toxin inhibits enkephalin stimulation of GTPase of NG108-15 cells. *J Biol. Chem.* 1983; 258: 1435-1438.
5. Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, Samad TA, Roques BP, Borrelli E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature (Lond).* 2001; 388: 586-589.