

## The Effect of Phenobarbital on Creating Dependency of Morphine in Mature Mice Using the Conditioned Place Preference Method

Seyyed Ebrahim Hosseini<sup>1\*</sup>, Gohar Avatefinezhad<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran

<sup>2</sup>Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran

Received: 18 May, 2013      Accepted: 25 Jul, 2013

### Abstract

**Background and Objectives:** Morphine as an addictive drug, increases the brain dopaminergic activity and creates a heavy reliance on the consumer. Due to an interaction between the dopaminergic neurons and the GABAergic neurons in the brain, the current study was aimed to evaluate the efficacy of Phenobarbital on Creating Dependency of Morphine in Mature Mice Using the Conditioned Place Preference (CPP) Method.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 56 male mature mice with the weight of 30-35 grams were divided into three groups: the experimental, sham and control groups. The experimental group included 5 subgroups treated with: 1) either morphine, 2) Phenobarbital with dose of minimum, 3) Phenobarbital with dose of maximum, 4) morphine+ Phenobarbital with dose of minimum, and 5) morphine+ Phenobarbital with dose of maximum. Morphine was used for causing the dependency and CPP method was used to estimate the dependency.

**Results:** There was no significant differences between the control and the sham groups and also between the control and Phenobarbital groups in preferring a special location to receive the drug. However, there was a significant difference between the control and the Phenobarbital with dose of maximum and morphine groups in preferring a location to receive morphine, and no significant attenuation was observed in the Phenobarbital with dose of minimum and maximum morphine groups in preferring the location for receiving the drug compared with the group receiving morphine alone.

**Conclusion:** The phenobarbital as the GABA receptors agonist through an interaction with dopaminergic pathways influence the CPP induced by morphine.

**Keywords:** Morphine dependency, Phenobarbital, CPP method

\* Corresponding author:

**E-mail:** ebrahim.hosseini@yahoo.com

## مقاله پژوهشی

# اثر داروی فنوباربیتال بر پیدایش وابستگی به مورفین به روش ترجیح مکان شرطی در موش‌های سوری نر بالغ

سیدابراهیم حسینی: گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، فارس، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: ebrahim.hossini@yahoo.com

گوهر عوافی‌نژاد: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

دریافت: ۹۲/۲/۲۸ پذیرش: ۹۲/۵/۳

## چکیده

**زمینه و اهداف:** مورفین به عنوان یک داروی اعتیادآور باعث فعالیت بیش از حد سیستم‌های دوپامینرژیک مغز و ایجاد وابستگی شدید در مصرف‌کنندگان می‌شود. با توجه به تداخل عمل نورون‌های دوپامینرژیک با نورون‌های گاباژیک در مغز، این مطالعه با هدف بررسی اثر داروی ضد اضطرابی فنوباربیتال که به عنوان آگونیست گابا عمل می‌نماید، بر روی ترجیح مکان شرطی (CPP) القاء شده با مورفین صورت گرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه 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 فنوباربیتال با دوز حداقل و حداکثر و تیمار با مورفین+فنوباربیتال با دوز حداقل و تیمار با مورفین+فنوباربیتال با دوز حداکثر تقسیم گردیدند. برای تشخیص ایجاد وابستگی از روش CPP استفاده شد. داده‌ها با کمک آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و با کمک نرم‌افزار SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که بین گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری در ترجیح مکان خاصی وجود ندارد، همچنین بین گروه کنترل با گروه تجربی تیمار با فنوباربیتال با دوز حداقل نیز اختلاف معنی‌داری در ترجیح مکان خاصی مشاهده نشد، اما بین گروه کنترل و گروه تیمار با فنوباربیتال با دوز حداکثر و بین گروه کنترل و تیمار با مورفین اختلاف معنی‌داری در ترجیح مکان دریافت دارو مشاهده گردید و بین گروه تیمار با فنوباربیتال با دوزهای حداقل و حداکثر+مورفین نسبت به گروه تیمار با مورفین به تنهایی کاهش غیر معناداری در ترجیح مکانی نشان داده شد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که فنوباربیتال به عنوان آگونیست گیرنده‌های GABA از طریق تداخل عمل با مسیرهای دوپامینرژیک بر CPP القاء شده با مورفین تأثیر می‌گذارد.

**کلیدواژه‌ها:** وابستگی به مورفین، فنوباربیتال، روش CPP

## مقدمه

مزولیمبیک پاداش را بسیار فعال سازند، منجر به نشئه دارویی که یک پاداش بسیار بزرگ می‌باشد و هم چنین حافظه اعتیاد می‌گردند (۲). داروهای اعتیادآور، بخش‌های لذت و انگیزشی دستگاه پاداش مغز را چنان فعال می‌کنند که خاطره یک بار تجربه چنین لذت سرشاری در شخص، وسوسه تکرار مصرف را ایجاد نموده، که در صورت مصرف مکرر دستگاه-های لذت مغز هر بار بیش از پیش در برابر تحریک مقاوم‌تر می‌شوند که منجر به تحمل دارویی می‌شود (۳). داروهای اعتیادآور ممکن است با ایجاد تغییرات دائمی در دستگاه‌های

متاسفانه بر اساس گزارشات بین‌المللی، ایران جزء یکی از کشورهای دارای بالاترین میزان معتادان به مواد مخدر در جهان می‌باشد که معادل ۲/۸ درصد از جمعیت بالای ۱۵ سال را شامل می‌شود. خاصیت اعتیادآوری اکثریت قریب به اتفاق داروهای که توسط انسان‌ها به صورت نامتعارف مصرف می‌شوند به توانایی آن‌ها در انتقال دوپامین در مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک مغز بستگی دارد (۱). مورفین و اکثر داروهای اعتیادآور دستگاه‌های پاداش مغز را بیش از حد تحریک می‌کنند و چون می‌توانند سیستم‌های دوپامینی

## مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۰ با همکاری بخش بیولوژی دانشگاه آزاد سلامی واحد ارسنجان بر روی ۵۶ سر موش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم و با میانگین سنی ۸۰ روز انجام گردید. حیوانات مورد مطالعه به ۶ گروه ۸ تایی، شامل گروه‌های کنترل یا فاقد تیمار، شاهد که روزانه تنها ۱ میلی لیتر آب مقطر را به صورت تزریق زیرجلدی دریافت می‌داشتند و گروه‌های تجربی فنوباریتال با دوز حداقل ۲۵mg/kg و فنوباریتال با دوز حداکثر ۵۰mg/kg و مورفین با دوز ۱۰mg/kg و فنوباریتال با دوز حداقل+مورفین و فنوباریتال با دوز حداکثر+مورفین تقسیم شدند. در این تجربه حیوانات مورفین را به صورت تزریق زیرجلدی و فنوباریتال را به صورت تزریق درون صفاقی 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  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. داروهای مورد استفاده در این تحقیق تهیه شده از شرکت سبحان دارو بود. همچنین برای انجام تست CPP از جعبه‌ای به ابعاد  $15\text{cm} \times 30\text{cm} \times 15\text{cm}$  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 پلکسی‌گلاس می‌باشد. 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 ۵۰٪ در بخش دیگر حضور داشتند و اگر حیوانی بیش از ۶۰٪ یک سمت جعبه را ترجیح می‌داد حذف می‌گردید. 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 هیچ دارویی دریافت نمودند و به گروه شاهد به میزان ۱cc آب مقطر به صورت زیرجلدی تزریق گردید. گروه دریافت کننده مورفین، دارو را به میزان ۱۰mg/kg که بر اساس مطالعات مختلف، بهترین دوز برای ایجاد وابستگی روانی به روش CPP است به صورت زیرجلدی، دریافت داشتند و سپس بلافاصله به صورت تصادفی در سمت سفید و یا سیاه جعبه برای مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شدند. این در حالی است که در هر

پاداش مغز باعث شوند که اشتیاق به مصرف دارو حتی مدت‌ها پس از ترک مصرف، همچنان باقی بماند؛ زیرا که مصرف داروهای اعتیادآور باعث پرکاری و حساسیت شدید نورون‌های دوپامینرژیک سیستم مزولیمبیک می‌گردند (۴) و چون این حساسیت نورونی تا زمان‌های طولانی پس از ترک مصرف دارو باقی می‌ماند لذا معتادان حتی مدت‌ها پس از پایان دوره های ترک اعتیاد و مسمویت‌زدایی باز هم در خطر سقوط به اعتیاد قرار دارند (۵) به طوری که تجربیات نشان داده‌اند که در نمونه های حیوانی با تقویت و یا تضعیف حافظه CPP القاء شده با مورفین به ترتیب افزایش و کاهش می‌یابد (۷ و ۶). هسته عصبی اکومبسنس و نواحی تگمنتوم شکمی مکان‌های اصلی تاثیر داروهای اعتیادآور می‌باشند و این مواد از طریق سیستم های عصبی دوپامینرژیک باعث تداوم فعالیت نورونی در این نواحی می‌شوند (۸). تعداد بسیار زیادی از سلول‌های عصبی مغز را نورون‌های مهاری گابارژیک تشکیل می‌دهند که بخش عمده‌ای از آن‌ها نیز به نواحی تگمنتوم شکمی و هسته اکومبسنس ختم می‌شوند و باعث مهار عملکردهای دوپامینرژیک این بخش‌ها می‌شوند (۹). مواد اوپیویدی می‌توانند با کاهش حساسیت گیرنده‌های گابارژیک باعث حذف اثر مهاری این نوروترانسمیتر بر سیستم‌های دوپامینی نواحی تگمنتوم شکمی و هسته عصبی اکومبسنس گردند (۱۰). فنوباریتال دارویی از گروه باریتورات‌ها و آگونیست نوروترانسمیتر گابا است که به آهستگی ولی در طولانی مدت، باعث تضعیف غیراختصاصی در سراسر سیستم عصبی مرکزی می‌گردد. فنوباریتال با نام تجاری لومینال در درمان اختلالاتی نظیر بیماری صرع منتهی کزاز و ... استفاده می‌شود و دارای عوارض جانبی از قبیل خواب آلودگی، افسردگی ذهنی، عدم تعادل، واکنش‌های آلرژیک پوستی، تحریک پذیری، بی‌قراری و اغتشاش شعور در سالمندان، هیجانان و فعالیت زیاد و غیرعادی در کودکان و کم خونی مگالوبلاستیک می‌باشد (۱۱). یکی از روش‌های مشهور تجربی نسبتاً ساده، کم هزینه و در عین حال دقیق برای اندازه‌گیری اثرات پاداش دهنده داروهای اعتیادآور روش ترجیح مکان شرطی می‌باشد (۱۲). بررسی‌ها نشان داده‌اند که به دنبال محرومیت غذایی موش‌های صحرایی، جانور بخشی را که قبلاً با غذا جفت شده بود را ترجیح می‌دهد (۱۳). برای نشان دادن حالات آزار دهنده و بی‌زاری نیز از روش ترجیح مکان شرطی استفاده می‌کنند (۱۴ و ۱۲). با توجه به آن که میلیون‌ها نفر در سراسر جهان از بیماری اعتیاد رنج می‌برند و تمایل زیادی به یافتن راه‌هایی دارند که بتوانند عوارض وابستگی روانی را کاهش دهند و یافتن چنین روش‌هایی، یقیناً در افزایش تعداد افرادی که متمایل به ترک مصرف مواد مخدر می‌شوند موثر خواهد بود (۱۶ و ۱۵)، لذا این تحقیق با هدف بررسی اثر فنوباریتال بر میزان وابستگی به مورفین در موش‌های سوری نر بالغ انجام گرفته است.

یک طرفه (ANOVA) و به کمک نرم افزار آماری SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

### یافته‌ها

نتایج نشان داد که در مرحله پیش شرطی موش‌ها در روش CPP ترجیحی را نسبت به مکان خاص 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 هیچ کدام از دو گروه ترجیحی را برای ماندن در بخشی که طی مرحله شرطی در آن قرار گرفته‌اند نشان نمی‌دهند (جدول ۲). با توجه به جدول ۲ اختلاف معنی‌داری در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر بین گروه تیمار با فنوباریتال با دوز حداکثر و گروه کنترل در روزهای تست (چهارم و نهم)  $P \leq 0.05$ ، وجود دارد. همچنین نتایج آماری بیانگر آن است که گروه تجربی دریافت کننده مورفین در روزهای تست (چهارم و نهم) نسبت به روز اول (پیش شرطی) مشاهده نمی‌شود اما اختلاف معنی‌داری در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر بین گروه تیمار با فنوباریتال با دوز حداکثر و گروه کنترل در روزهای تست (چهارم و نهم)  $P \leq 0.05$ ، وجود دارد. همچنین نتایج آماری بیانگر آن است که گروه تجربی دریافت کننده مورفین در روزهای تست (چهارم و نهم) نسبت به روز اول (پیش شرطی) و همچنین نسبت به گروه کنترل یک افزایش معنی‌داری در سطح  $P \leq 0.05$  در زمان سپری شده در بخش مورد نظر را دارد (جدول ۲). همچنین گروه‌های تیمار با فنوباریتال با دوزهای حداقل و حداکثر+مورفین در مقایسه با گروه مورفین به تنهایی، در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر کاهش نشان دادند (جدول ۲).

طرف بسته است و حیوان به بخش‌های دیگر دسترسی نداشت. این عمل برای مدت ۸ روز تکرار گردید و به این مسئله نیز توجه شد که حیوان در هر رنگی که قرار داده شده است تا آخرین روز مرحله شرطی الزاماً در همان رنگ قرار گیرد تا شرطی شدن اتفاق افتد. در گروه‌های دریافت کننده فنوباریتال با دوز حداقل و با دوز حداکثر به تنهایی، دارو با دوزهای ۲۵mg/kg و ۵۰mg/kg به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق گردید و بعد از گذشت ۵ دقیقه که زمان لازم برای ماکزیمم اثر دارو می‌باشد آن‌ها به بخش جفت شده با دارو انتقال یافته و به مدت ۳۰ دقیقه در آن‌جا نگهداری شدند. در گروه‌های دریافت کننده فنوباریتال با دوزهای حداقل و حداکثر+ مورفین ابتدا حیوانات فنوباریتال را با دوزهای ۲۵mg/kg و ۵۰mg/kg به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کرده و بعد از گذشت ۵ 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 آن‌جا 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 حیوان را در بخشی که روز پیش شرطی در آن قرار داده شده بود قرار داده و به حیوان اجزای 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 کرنومتر ثبت گردید تا مشخص شود که آیا تزریق داروی فنوباریتال با دوزهای مشخص شده تاثیری بر وابستگی حیوان به مورفین گذاشته است یا خیر؟ در نهایت داده‌های به دست آمده از طریق تجزیه و تحلیل واریانس

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

تعداد	حضور حیوانات در جعبه		تعداد	
	در سمت سیاه	در سمت سفید		
۵۶	میانگین ۲۳۲/۱	خطای معیار ۷۳/۹	میانگین ۲۲۳/۹	خطای معیار ۶۲/۵

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

گروه‌ها	تعداد	میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در بخش جفت شده با محرک در روز	
		پیش شرطی	تست (چهارم)
کنترل	۸	۲۳۱/۵±۶۱/۸	تست (روز نهم) ۲۲۰/۱±۸۱/۰
شاهد	۸	۲۳۹/۶±۵۹/۲۹	۲۵۶/۲±۱۰۶/۲
فنوباریتال با دوز حداقل	۸	۲۳۵/۲±۱۱۲/۶	۳۲۱/۱±۱۳۵/۵
فنوباریتال با دوز حداکثر	۸	۲۳۳/۲±۹۴/۲	۳۹۶/۸±۱۱۶/۷***
مورفین	۸	۲۴۲/۳±۶۳/۳	۳۱۹/۸±۷۲/۷*
فنوباریتال با دوز حداقل + مورفین	۸	۲۴۱/۵±۶۰/۷	۲۷۳/۹±۱۸۶/۵
فنوباریتال با دوز حداکثر+مورفین	۸	۲۱۹/۹±۶۴/۸	۲۱۸/۰±۱۹۸/۶

(\* نشان دهنده تفاوت در سطح  $P < 0.05$  بین گروه‌های مورفین و فنوباریتال با دوز حداکثر با گروه کنترل است.)

(\*\* نشان دهنده تفاوت در سطح  $P < 0.006$  بین گروه فنوباریتال با دوز حداکثر با گروه کنترل است.)

## بحث

که باریتورات‌ها در دوزهای پایین باعث تحریک و تقویت سیستم پاداش مغز می‌گردند (۲۲). نشان داده شده است که دوپامین نقش کلیدی در افزایش اثر پنتوباربیتال در ترجیح مکانی بازی می‌کند (۲۴ و ۲۳). در یک مطالعه نشان داده شد که نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های اوپیویدی باعث کاهش ترجیح مکانی ایجاد شده با پنتوباربیتال می‌شود اما نقش گیرنده‌های اوپیویدی در ترجیح مکانی القاء شده با این دارو چندان روشن نمی‌باشد (۲۲). نتایج حاصل از برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تزریق بیکوکولین به درون ناحیه نگمتوم شکمی مغز باعث توقف CPP القاء شده با مورفین می‌گردد (۲۵). مصرف باریتورات های نظیر پنتوباربیتال باعث کاهش آستانه خودتحریکی درون مغزی (۲۲) و همچنین موجب توقف عملکرد سیستم‌های پاداشی مغز در مقابل آمفتامین‌ها و کوکاین و اوپیویدها می‌شود (۲۶ و ۲۷). برخی از بررسی‌های دیگر نیز نشان داده‌اند که برخی از باریتورات‌ها باعث تقویت بیزاری می‌گردند (۱۸). زولپیدم به عنوان آگونیست دیگر گیرنده های نوع A نوروترانسمیتر GABA نیز باعث کاهش شدید CPP القاء شده با مورفین می‌شود (۶). با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که فنوباربیتال به عنوان آگونیست گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> از طریق تداخل عمل با مسیرهای دوپامینرژیک بر CPP القاء شده با مورفین تأثیر می‌گذارد که پیشنهاد می‌گردد با انجام تحقیقات مشابه در نمونه‌های انسانی به تأثیر این دارو در بیماران معتاد به مورفین پرداخته شود.

## نتیجه گیری

به نظر می‌رسد که فنوباربیتال به عنوان آگونیست گیرنده های GABA<sub>A</sub> از طریق تداخل عمل با مسیرهای دوپامینرژیک بر CPP القاء شده با مورفین تأثیر می‌گذارد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند که از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان که از اجرای این تحقیق حمایت کردند، تشکر و قدردانی نمایند.

در این پژوهش اثر داروی فنوباربیتال بر پیدایش وابستگی به مورفین به روش CPP بر روی ۵۶ سر موش سوری نر بالغ بررسی شد. نتایج به دست آمده بیانگر آن بود که CPP القاء شده با مورفین در حضور فنوباربیتال کاهش می‌یابد. اگر چه فنوباربیتال در دوز حداقل به تنهایی باعث القاء CPP نگردیده است اما در دوز حداکثر به تنهایی نسبت به گروه کنترل باعث القاء CPP می‌گردد. بر اساس مطالعات انجام گرفته روشن شده است که تأثیر اولیه فارماکولوژیکی باریتورات‌ها تسهیل انتقال عصبی گابارژیک می‌باشد. این داروها اتصال گابا و آگونیست‌های آن را به جایگاه اتصال بنزودیازپینی گیرنده‌های گابا افزایش داده و باعث باز شدن طولانی مدت کانال‌های کلر می‌گردد (۱۷). نقش تعدیل کنندگی گیرنده های گابا موجود در هسته عصبی آکومبسنس بر کسب و بیان ترجیح شرطی شده ناشی از مورفین در موش های صحرایی حساس شده به مورفین روشن شده است (۱۸). با توجه به اثبات وجود گیرنده های گابا بر روی اجسام سلولی نورون های گابارژیک موجود در هسته آکومبسنس، شاخه های راجعه این نورون ها و همچنین بر روی پایانه های دوپامینی و گلوتاماتی موجود در هسته آکومبسنس تأثیر وابسته به دوز آگونیست های گابا در ایجاد ترجیح مکان شرطی از طریق تحریک و یا مهار ترشح دوپامین قابل توجهی می‌باشد (۱۹). ترجیح مکانی القاء شده با پنتوباربیتال که یکی از داروهای خانواده باریتورات‌ها است در صورت پیش درمان با بیکوکولین (به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های GABA<sub>A</sub>)، اتیکلوپراید (به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های D<sub>2</sub> و D<sub>3</sub> دوپامین) و نالوکسان (به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیویدی) بلوکه می‌گردد (۲۰). با توجه به پراکندگی گیرنده های گابا به صورت پیش سیناپسی و پس سیناپسی در هسته آکومبسنس داروهای آگونیست و آنتاگونیست در دوزهای مختلف اثرات متضادی بر روی این گیرنده ها اعمال می‌نمایند (۲۱). برخلاف نتایج حاصل از مطالعه حاضر و بر اساس نتایج به دست آمده از برخی بررسی‌ها روشن شده است که باریتورات‌ها در دوزهای پایین باعث افزایش ترشح دوپامین در ناحیه استریاتوم و افزایش CPP و توقف ترشح دوپامین در دوزهای بالا و در نتیجه کاهش CPP می‌گردند (۱۹). مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند

## References

1. McDonald J, Lambert G. Opioid mechanisms and opioid drugs. *Anesthesia and intensive care medicine* 2008; **9**: 33-37.
2. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; **8**: 1481-1489.
3. Rogacheva A, Laatikainen T, Patja K, Paavola M, Tossavainen K, Vartiainen E. Smoking and related factors of the social environment among adolescents in the Republic of Karelia, Russia in 1995 and 2004. *Eur J Public Health* 2008; **18**(6): 630-636.
4. 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.
5. Donald J, Lambert D. Opioid mechanisms and opioid drugs. *Anesthesia & Intensive Care Medicine* 2008; **9**(1): 33-37.

6. Hosseini SE, Aghababa H, Avatefeynejad G. The effect of zolpidem on creating dependency of morphine in male mature mice using Conditioned Place Preference (CPP) Method. *J Psychological Models and Methods* 2011; **2**(5): 117-125.
7. Hosseini SE. The effect of memory attenuation on creating morphine dependency in male mature mice. *Zahedan j Res Med Sci* 2013; **15**(10): 49-53.
8. Rezayof A, Darbandi N, Zarrindast M. 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.
9. Bettler B, Tiao JYH. Molecular diversity, trafficking and subcellular localization of GABAB receptors. *Pharmacol Therapeut* 2006; **110**: 533-543.
10. Narita M, Shibasaki M, Mizuo K, Suzuki T. Changes in G-protein activity mediated through the stimulation of dopamine and GABA receptors in the mesolimbic dopaminergic system of morphine-sensitized mice. *Addict Biol* 2003; **8**: 319-325.
11. Remington. The science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
12. Derea E, Zlomuzicaa A, De Souza Silva MA. Neuronal histamine and the interplay of memory, reinforcement and emotions. *Behavioral Brain Research* 2010; **215**: 209-220.
13. Bevins RA, Palmatier MI. Extending the role of associative learning processes in nicotine addiction. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004; **3**(3): 143-158.
14. Suzuki T, Ise Y, Tsuda M, Maeda J, Misawa M. Mecamylamine precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats. *Eur J Pharmacol* 1996; **314**: 281-284.
15. Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998; **51**(1-2): 23-47.
16. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; **2**(2): 119-128.
17. Costa E. From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABAergic inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; **38**: 321-350.
18. Razaie-Rad M, Sahraei H, Haeri-Rohani A, Hourii S, Alavian-Dehaghani F, Ghoshooni H, et.al. The modulatory role of GABA-B receptors of the shell part of nucleus accumbens in the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in morphine-sensitized rats. *Physiology and Pharmacology* 2007; **11**(3): 182-191.
19. Taverna S, Van Dongen YC, Groenwegen HJ, Pennartz CM. Direct physiology evidence for synaptic connectivity between medium-sized spiny neurons in rat nucleus accumbens in situ. *J Neurophysiology* 2004; **91**: 1111-1121.
20. Hoffman DC. The noncompetitive NMDA antagonist MK-801 fails to block amphetamine-induced place conditioning in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; **47**: 907-912.
21. Bowerly NG, Bettler B, Frostl W, Gallagher JP, Marshall F, Raiteri M, et.al. Mammalian GABA-B receptors: structure and function. *Pharmacol Rev* 2002; **54**: 247-264.
22. Seeger TF, Carlson KR, Nazzaro JM. Pentobarbital induces a naloxone-reversible decrease in mesolimbic self-stimulation threshold. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; **15**: 583-586.
23. Wise RA. Opiate reward: sites and substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 1989; **13**: 129-133.
24. Hiroi N, White NM. The reserpine-sensitive dopamine pool mediates (+)-amphetamine-conditioned reward in the place preference paradigm. *Brain Res* 1990; **510**: 33-42.
25. Tsuji M, Nakagawa Y, Ishibashi Y, Yoshii T, Takashima T, Shimada M, et.al. Activation of ventral tegmental GABAB receptors inhibits morphine-induced place preference in rats. *Eur J Pharmacol* 1996; **313**: 169-173.
26. Schaefer GJ, Michael RP. An analysis of the effects of amphetamine on brain self-stimulation behavior. *Behav Brain Res* 1988; **29**: 93-101.
27. Schaefer GJ, Michael RP. The discriminative stimulus properties and detection thresholds of intracranial self-stimulation: effects of *d*-amphetamine, morphine, and haloperidol. *Psychopharmacology* 1985; **85**: 289-294.