

# نقش گیرندههای $GABA_A$ نواحی $CA_1$ هیپوکامپ در اکتساب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مرفین

هدف: هیپوکامپ از مراکز اصلی یادگیری وابسته به پاداش است و با در نظر گرفتن توزیع وسیع گیرندههای  $GABA_{A}$  در ناحیه  $CA_{1}$  هیپوکامپ پشتی، احتمال می رود این گیرندهها در یادگیری وابسته به پاداش نقش داشته باشند. در مطالعه حاضر، اثرات تزریق دو طرفه درون هیپوکامپی آگونیست یا آنتاگونیست گیرندههای  $GABA_A$  بر اکتساب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مرفین، در موشهای بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفته است. روش: در این مطالعهٔ تجربی- مداخلهای، از موشهای بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ، نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲٤٠ گرم استفاده شد. کلیه حیوانات با دستگاه استرئوتاکس در نواحی  $\operatorname{CA}_1$  هیپوکامپ پشتی به صورت دوطرفه کانولگذاری و پس از طی دورهٔ بهبود، وارد آموزشهای شرطیسازی و القای «ترجیح مکان شرطیشده» (CPP) شدند. روش مورد استفاده برای CPP شامل یک دورهٔ پنج روزه با سه مرحلهٔ مجزای زیر بود: ۱- مرحلهٔ پیش شرطیسازی؛ ۲- مرحلهٔ شرطی سازی؛ ۳- مرحلهٔ آزمون یا بیان پاداش. یافته ها: تزریق زیر جلدی مقادیر مختلف مرفین در یک روش وابسته به تعداد، ترجیح یک مكان شرطى شده (CCP) را القا نمود. تزريق موسيمول، به عنوان آگونيست گيرنده GABA داخل CA<sub>1</sub>، توانست CPP القا شده به وسیله مرفین را به طور معنی دار مهار کند. تزریق دوطرفه مقادیر مختلف بیکوکولین داخل نواحی  $CA_1$  هیپوکامپ، همراه با یک مقدار بی اثر مرفین سبب القای معنی دار CPP گردید. موسیمول یا بیکو کولین به تنهایی بر شرطی سازی مکانی اثرى نداشتند. همچنين نتايج نشان دادند كه واكنش القا شده به وسيله تزريق دو طرفه موسیمول به  $\operatorname{CA}_1$ ، با پیشتیمار به وسیله بیکوکولین برگشتپذیر است. از سوی دیگر، تزریـق دو طرفه موسیمول یا بیکوکولین داخل  $CA_1$ ، بیان CPP مرفین را به طور معنی دار کاهش داد، در حالی که بر فعالیت حرکتی در مرحله آزمون اثری نداشت. نتیجهگیری: نتایج تحقیق حاضر نشان دادند که گیرندههای  $GABA_A$  نواحی  $CA_1$  هیپوکامپ، در اکتساب و بیان ترجیح

#### سميرا رضوي موحد

دانشگاه تهران، دانشکده علوم زیست شناسی

#### آمنه رضايوف

دانشگاه تهران، دانشکده علوم زیست شناسی

#### علی حائری روحانی

دانشگاه تهران، دانشکده علوم زیست شناسی

#### هنگامه ذاتعلی

دانشگاه تهران، دانشکده علوم زیست شناسی

## دکتر محمدرضا زرین دست <sup>ا</sup>

دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

مكان شرطى شده ناشى از مرفين نقش مهمى به عهده دارند.

#### مقدمه

«ترجیح مکان شرطی شده» (CPP)، یک روش حساس برای ارزیابی پاداش دارویی است که بر اساس آن میزان گرایش حیوانات آزمایشگاهی به محرکی که قبلاً با یک حالت خوشایند

(القا شده به وسیله دارویی مانند مرفین) همراه شده بود، تعیین می شود (هافمن ۳، ۱۹۸۹؛ بلزانگ ٔ و باریو °، ۲۰۰۰؛ ناریتا ۲، او کی ۲، ازاکیی^، پاجیما و سوزوکی ۱۰، ۲۰۰۱). الگوی CPP نیازمند

2- Conditioned Place Preference 3 - Hoffman 4- Belzung 5 - Barreau 6- Narita 7- Aoki 8- Ozaki

9 - Yajima 10- Suzuki 11 - Piepponen

١ - نشاني تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشكده پزشكي، گروه فارماكولوژي.

E-mail: Zarinmr@ams.ac.ir



نمودار گیری ارتباط میان پاداش و مکان خاص است (پیپونن ۱۱، کیواستیک ، کاتاجاماکی ۲، زار کوفسکی و آتی  $^{1}$ , ۱۹۹۷؛ فربین تانو و مک دونالد ۲، ۲۰۰۱). وایت (۱۹۹۳) معتقد است که سیستم هیپو کامپی در CPP نقش دارد و مطالعات نیز نشان دادهاند که تخریب هیپو کامپ، موجب تضعیف CPP می شود (فربین تانو و مک دونالد، ۲۰۰۱).

مطالعات قبلي ما نشان مي دهند كه بين مراكز حافظه اي از جمله هیپوکامپ (کرمی، زرین دست، سیهری و صحرایی، ۲۰۰۲؛ رضایوف ۸ زرین دست، صحرایی و حائری روحانی، ۲۰۰۳) یا آمیگدال (رضایوف، زرین دست، صحرایی و حاثری روحانی، ۲۰۰۲؛ زرین دست، رضایوف، صحرایی، حاثری روحانی و رسولی ۲۰۰۳) و یادگیری وابسته به پاداش در CPP، ارتباط وجود دارد. به نظر مىرسد انتقالات دوپامينرژيك مزوليمبيك از منطقه تكمنتوم شکمی به هسته اکومبنس، نقش مهمی در اثرات وابسته به پاداش مرفین ایفا می کند (مکبراید<sup>۹</sup>، مورفی ۱<sup>۱</sup> و ایکموتو<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۹؛ ناریتا و همکاران، ۲۰۰۱؛ کلی<sup>۱۲</sup> و بریج<sup>۱۲</sup>، ۲۰۰۲). نورونهای GABA جزیسی از سیستم دوپامینی مزولیمبیک هستند که از طریق گیرندههای GABA، فعالیت نورونهای دوپامینرژیک را تنظیم مے کنند (گانگ انکے انکی و جاستیس، ۱۹۹۸؛ یانا گیس ۱۰ کاستلاکیس<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۲). به علاوه، نورونهای گابائرژیک تگمنتوم شکمی، انشعاباتی به سایر مراکز مغزی در گیر در فرآیندهای پاداشی رفتار می فرستند (سمبا۱۷ وفیبیگر ۱۹۹۲، ۱۹۹۲؛ وان بوکستل ۱۹ پیکل<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۵). GABA مهمترین ناقـل عـصبی یـا نوروترانـسمیتر مهاری در سیستم عصبی است که روی دو گروه گیرنده اصلی تأثیر می گذارد. این گیرنده ها به دو گروه عمده یونوتروپیک (گیرنده های GABA<sub>A</sub>/GABAc) و متابو تروپیک (گیرنده تقسیم می شوند (بورمن ۲۱، ۲۰۰۰؛ سمیانو  $^{17}$  و کولمن  $^{17}$ ، ۲۰۰۲). مشخص شده است که تزریق مزمن مرفین ممکن است گیرنده های GABA<sub>A</sub> مرکزی را تنظیم کند (تیکو ۲<sup>۱</sup> و هافمن ۲۰، ۱۹۸۰). همچنین پیشنهاد شده است که مهار گیرندههای ۱۹۸۰ متمرکز بر نورونهای دویامینی ناحیه تگمنتوم شکمی، نقش مهمی در تنظیم آزادسازی دوپامین در هسته اکومبنس ایفا می کنـد (زی<sup>۲۲</sup> و اشتاین ۲۲، ۲۰۰۲). GABA در ایجاد تعادل بین حالتهای

تحریکی و مهاری کورتکس و هیپوکامپ و نورونهای رابط (که نقش فعالی در فرآیندهای اطلاعاتی دارند) نقش کنترلی دارد (پائولسن<sup>۱۸</sup> و موزر<sup>۲۹</sup>، ۱۹۹۸). مشخص شده است که آگونیستها و آنتاگونیستهای گیرنده GABA<sub>A</sub>، به ترتیب موجب تضعیف و تقویت حافظه و یادگیری میشوند (فار ۳۰، فلود ۳۰ و مورلی ۳۰، تقویت حافظه و یادگیری میشوند (فار ۳۰ فلود ۱۳ و مورلی ۲۰۰۰ به علاوه، مطالعات نشان دادهاند که فربینتانو و مکدونالد، ۲۰۰۱). به علاوه، مطالعات نشان دادهاند که فربینتانو و مکدونالد، ۲۰۰۱) و یادگیری نیز نقش مهمی در توسعه پاداش اپیاتی دارد (وایت، ۱۹۹۲) لو تا زنگ و ۳۰ زنگ ۳۰ بلیو ۳۰ و شنگ ۲۰۰۷). بنابراین در مطالعه حاضر، تأثیر گیرندههای GABA<sub>A</sub> نواحی ۲۰۰۱). بنابراین در مطالعه حاضر، تأثیر گیرندههای ۲۰۰۲ شرطی شده ناشی از مرفین بررسی شده است.

#### روش

در ایس مطالعهٔ تجربی – مداخله ای از میوشهای بزرگ آزمایشگاهی  $^{77}$  نر بالغ نژاد ویستار  $^{67}$  با میانگین وزنی  $^{77}$  تا  $^{70}$  گرم استفاده شد. حیوانیات از انستیتوپاستور ایسران تهیه و در قفسهای مخصوص نگهداری شدند. آب و غذای مخصوص به میزان کافی (به جز هنگام آزمایش) در دسترس آنها قرار داده می شد. محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دوره روشنایی – تاریکی  $^{71}$  ساعته (روشنایی طی هفت صبح تا هفت شب) و دمای آن  $^{70}$   $^{71}$  بود. برای اینکه استرس و ترس ناشی از جابه جایی حیوانات از بین برود و به مکان جدید عادت کنند،

1- Kivastic	2 - Katajamaki
3- Zharkovsky	4 - Ahtee
5- Ferbinteanu	6 - McDonald
7- White	8- Rezayof
9- McBride	10 - Murphy
11- Ikemoto	12 - Kelley
13- Berridge	14 - Gong
15- Panagis	16 - Kastellakis
17- Semba	18 - Fibiger
19- Van Bockstaele	20 - Pickel
21- Bormann	22 - Semyanov
23- Kullmann	24 - Ticku
25- Huffman	26 - Xi
27- Stein	28- Paulsen
29- Moser	30 - Farr
31- Flood	32 - Morley
33- Chapouthier	34 - Lu
35- Zeng	36 - Liu
37- Ceng	38- Rat



حیوانات یک هفته قبل از آزمایش به آزمایشگاه منتقل شدند. در طول مدت سازش با محیط، هر حیوان فقط به مدت پنج دقیقه در دست قرار می گرفت تا کمتر دچار استرس شود و از هر حیوان در تمامی آزمایش ها، فقط یک بار استفاده شد.

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از: سولفات مرفین (شرکت تماد، تهران، ایران)، موسیمول (شرکت توکریس انگلستان) و بیکوکولین (شرکت سیگمای آمریکا). کلیه داروها، به جـز بیکوکولین، درست قبـل از آزمـایش در محلـول سـرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد استریل حل شدند.

ابتدا بیکو کولین در یک تا دو قطره اسید استیک گلاسیال (با کمک سرنگ هامیلتون) حل و سپس به وسیله سرم فیزیولوژیک تا حجم پنج میلی متر رقیق گردید. موسیمول و بیکو کولین در نواحی  $CA_1$  هیپو کامپ پشتی و مرفین به صورت زیر جلدی  $CA_1$  شدند. گروههای کنترل، سالین یا حامل  $CA_1$  دریافت می کردند.

### روش جراحی حیوان و تزریق دارو

قبل از عمل جراحی و کانول گذاری، ابتدا حیوان با کتامین  $\operatorname{mg/kg}$  هیدرو کلراید و زایلزین (با نسبت ۱۰۰  $\operatorname{mg/kg}$  کتامین به  $\operatorname{mg/kg}$  غ زایلزین) بی هوش شد. برای تهیه کانول راهنما، سر سرنگ شماره  $\operatorname{TV}$  از جنس فولاد ضدزنگ به کار رفت. این کانولها به صورت دو طرفه، با تعیین مختصات نواحی  $\operatorname{CA}_1$  هیپو کامپ پشتی از روی اطلس پاکسینوس و و اتسون (۱۹۸۱) به اندازه یک میلی متر بالاتر از محل تزریق کار گذاشته شدند. مختصات اطلس برای ناحیه هیپو کامپ پشتی عبارت است از: قدامی – خلفی:  $\operatorname{CM}$  تا میلی متر از برگما؛ میانی – جانبی:  $\operatorname{TM}$  میلی متر از خط وسط؛ شکمی – پشتی:  $\operatorname{TM}$  میلی متر از سطح جمجمه.

کانول تعبیه شده، با سیمان دندانپزشکی محکم شد. برای جلوگیری از بسته شدن مجرای کانول تا زمان تزریق دارو، این مجرا با یک سیم فولادی ضد زنگ هم اندازه با کانول راهنما که از سر سرنگ شماره ۲۷ تهیه شده بود، مسدود گردید. بعد از پایان جراحی، برای بهبود حیوانات و رفع استرس جراحی، یک هفته به آنها استراحت داده شد و بعد از پایان این مدت مورد آزمایش قرار گرفتند. داروهای گابائر ژیک مورد نظر، از طریق کانولها، به

صورت دوطرفه، داخل نواحی  $CA_1$  هیپو کامپ پشتی تزریق شدند. برای تزریق، حیوان به آرامی با دست نگه داشته شد تا دچار استرس و ترس نشود. بعد سیمهای فولادی از داخل کانول راهنما برداشته و کانول تزریق شماره ۲۷ به آرامی وارد یکی از کانولها شد (کانول تزریق، ۰/۰ میلی متر بلند تر از کانول راهنما بود). داروها به وسیله کانول تزریق شماره ۲۷ که با یک رابط پلی اتیلنی به سرنگ هامیلتون وصل بود، تزریق شدند؛ بدین ترتیب که ۰/۰ میکرولیتر از داروی موردنظر، به آرامی، به هر یک از دو ناحیه  $CA_1$  (راست و چپ) هیپو کامپ پشتی حیوان تزریق شدند. زمان تزریق  $CA_1$  ثانیه بود و ۲۰ ثانیه هم کانول تزریق را داخل کانول راهنما نگه داشتند تا دارو کاملاً در ناحیه مغزی مورد نظر جذب شود.

## دستگاه ترجیح مکان شرطی شده (CPP)

دستگاه سه قسمتی ترجیح مکان شرطی شده، چوبی و بر اساس A و ستگاه سه قسمتی ترجیح مکان شرطی شده، چوبی و بر اساس A و وایت (۱۹۸۳) ساخته شده است. دو قسمت اصلی A دستگاه، مساوی و دارای ابعاد A A A سانتی متر می باشند، ولی تفاوت هایی دارند که آنها را از هم مشخص می کند. دیواره قسمت A دستگاه، سفید رنگ است و نوارهای سیاه افقی به عرض دو سانتی متر و کف توری دارد و قسمت A دستگاه، سیاه رنگ است و دارای نوارهای عمودی سفید به عرض دو سانتی متر و یک است و دارای نوارهای عمودی سفید به عرض دو سانتی متر و یک تونل قرمز رنگ در ابعاد A سانتی متر دارد که دو قسمت تونل قرمز رنگ در ابعاد A سانتی متر دارد که دو قسمت بزرگ A و A را به یکدیگر مرتبط می کند. دستگاه به وسیله یک در گیوتینی به سه بخش کاملاً مجزا تقسیم می شود. با برداشتن این در، حیوان می تواند از طریق تونل A آزادانه درقسمت های A و A

## آزمون رفتاري

روش ترجیح مکان شرطی شده، بر اساس طرح بدون سوگیری و طبق روش دفونسکا ۱۰ و همکارانش (۱۹۹۰) پایهریزی

<sup>1-</sup> morphine sulphate 2 - subcutaneously

<sup>3-</sup> vehicle 4 - ketamine hidrocholoride

<sup>5-</sup> Xylazine 6 - Paxinos

<sup>7-</sup> Watson 8 - Carr

<sup>9-</sup> unbiased 10 - De fonseca



شده است. در این طرح، حیوان به هیچ قسمت دستگاه تمایل خاصی نشان نمی دهد. روش ترجیح مکان شرطی شده، شامل یک برنامه پنج روزه و سه مرحله مشخص است: پیش شرطی سازی ، شرطی سازی و آزمون (پس شرطی سازی).

الف - مرحله پیش شرطی سازی. در اولین روز دوره که آن را روز آشنایی حیوان با محیط داخل دستگاه میخوانند، در گیوتینی برداشته و هر حیوان در قسمت C دستگاه گذاشته شد تا مدت ۱۵ دقیقه آزادانه در محیط دستگاه گردش کند و با محیط داخل قفس آشنا شود. زمان سپری شده هر حیوان در قسمت های A و B با کرونومتر اندازه گیری و ثبت گردید. در این روش، حیوانات به هیچ قسمت دستگاه تمایل خاصی نشان ندادند. تحلیل آماری نشان داد که زمان سپری شده برای گروههای هشت تایی موشها در قسمت های A و B، اختلاف معنی داری نداشت. سپس برای شرطی شدن مکانی، حیوانات به طور تصادفی در نظر گرفته شدند. برحله شرطی سازی مرحله شرطی سازی در داخل دستگاه مرحله پیش شرطی سازی شروع شد. در گیوتینی در داخل دستگاه مرحله پیش شرطی سازی شروع شد. در گیوتینی در داخل دستگاه نصب و ارتباط قسمت ها قطع شد. این مرحله سه روز طول کشید و شامل روزی دو نوبت تزریق (هشت صبح و دو بعد از ظهر) بود.

صبح اولین روز این مرحله، حیوانات بلافاصله بعد از تزریق زیرجلدی مرفین سولفات، به مدت 20 دقیقه، در قسمت سفید دستگاه (A) قرار داده شدند. بعد از شش ساعت (عصر همانروز)، حیوانات به جای دارو، سالین دریافت کردند و به مدت 20 دقیقه در قسمت سیاه دستگاه (B) قرار گرفتند. در طول مدت قرارگیری در هر قسمت، درهای گیوتینی بسته بودند. در دومین روز، با حفظ شرایط زمانی روز قبل، حیوانات صبح سالین دریافت کردند و در قسمت سیاه قرار داده شدند و عصر دارو گرفتند و به مدت 20 دقیقه در قسمت سفید حسیس گردیدند. در سومین روز شرطی سازی، حیوانات مراحل تزریق را همانند روز اول طی کردند.

ج- مرحله آزمون (پسشرطی سازی). آزمون در روز پنجم، یعنی یک روز بعد از آخرین مرحله شرطی سازی اجرا شد. همانند روز قبل، در گیوتینی برداشته شد و هر حیوان به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه CPP آزادانه جست وجو و گردش کرد. در این مدت،

زمان سپری شده در قسمت A و B دستگاه برای وی ثبت و تغییر ترجیح T به صورت تفاوت برحسب ثانیه محاسبه شد. در واقع این متغیر عبارت است از تفاضل زمان سپری شده در قسمتی که شرطی سازی با مرفین صورت گرفته در روز آزمون و روز پیش شرطی سازی. هر حیوان فقط یک بار وارد مرحله آزمون شد.

برای مطالعه اثر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> بر اکتساب ترجیح مکان شرطی شده، این داروها در مرحله شرطی سازی، در جلساتی که مرفین زیرجلدی تزریق می شد، قبل از مرفین و به صورت داخل مغزی تزریق شدند و در جلساتی که سالین زیرجلدی تزریق می شد، سالین یا حامل به صورت داخل مغزی تزریق گردید.

ور مورد مطالعه اثر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> بر بیان ترجیح مکان شرطی شده، در مرحله شرطی سازی هیچ گونه تزریق داخل مغزی صورت نگرفت و فقط در روز آزمون، پنج دقیقه قبل از اجرای آزمون، هر حیوان به صورت داخل مغزی داروها را دریافت کرد و بعد در دستگاه CPP قرار داده شد.

## اندازه گیری فعالیت حرکتی حیوان

به منظور بررسی فعالیت حرکتی حیوان، کف هر یک از خانههای دستگاه A) CPP (B و B) با کشیدن دو خط عمود بر هم به چهار قسمت مساوی تقسیم شد. در روز آزمون هر بار که حیوان هر یک از این خطوط را قطع و از آن عبور می کرد، این عبور به عنوان یک فعالیت حرکتی ثبت شد.

## مراحل آزمایشها در نواحی CA1 هیپوکامپ پشتی

آزمایشها روی گروههای آزمایشی که شامل هشت حیوان در هـر گروه بود، انجام شد.

## آزمایش اول

#### منحنی دوز - پاسخ برای CPP مرفین

از تزریق زیر جلدی مقادیر متفاوت مرفین (۰/۵، ۲/۵، ۵ و ۷/۵) (mg/kg)، برای بررسی توانایی آن در شرطی سازی مکانی استفاده

<sup>2 -</sup> post – conditioning or testing phase

<sup>1-</sup> preconditioning phase 2 - post - co 3- change of preference 4- expression



شد. چهار گروه از حیوانات، در مرحله شرطی سازی، به تناوب مرفین و سالین دریافت کردند. در طول مرحله شرطی سازی، یک گروه مجزا فقط سالین دریافت کرد که به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد. در مرحله آزمون، تغییر ترجیح و فعالیت حرکتی سنجیده شد.

#### آزمایش دوم

اثر آگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub>، همراه یا بدون مرفین بر اکتساب CPP

الف – اثر موسیمول بر اکتساب CPP. در طی مرحله شرطی سازی، درون هیپو کامپ (CA<sub>1</sub>) سه گروه از حیوانیات مقیاد پر مختلف موسیمول (CA<sub>1</sub>) سه گروه از حیوانیات مقیاد پر مختلف موسیمول (۱ml/kg) و بلافاصله سیالین (۱ml/kg) تزریق شد. به علاوه، یک گروه کنترل در طی مرحله شرطی سازی، ابتدا سیالین را به صورت داخل هیپو کامپ (CA<sub>1</sub>) (CA<sub>1</sub>) و سپس یک تزریق زیر جلدی سیالین (۱ml/kg) دریافت کرد. همه گروه ها ۲۶ ساعت بعد از آخرین تزریق داخل مغزی، شرطی سازی شدند و بدون هیچ گونه تزریقی، آزمایش و فعالیت حرکتی آنها نیز در طی مرحله آزمون ارزیابی گردید.

u- اثـ و موسیمول بـ و اکتـساب CPP مـ وفین. در طـی مرحلـه شرطی سازی، داخل  $CA_1$  هیپو کامپ پشتی چهار گروه از حیوانات، موسیمول (۰/۲۵ ، ۰/۰ و ۱ µg/rat) یا سالین (۱µl/rat) تزریق شـد و بلافاصله بعـد از آن، تزریق زیر جلـدی مـ وفین (omg/kg) صورت گرفت. تمامی گروه ها، ۲۶ ساعت بعد از آخرین تزریق دارو، بدون هیچ گونه تزریقی آزمایش شدند. فعالیت حرکتی آنها در مرحله آزمون نیز سنجیده شد.

## آزمایش سوم

اثر آنتاگونیست گیرنده  $\operatorname{GABA}_A$ ، همراه یا بـدون مـرفین بـر اکتساب  $\operatorname{CPP}$ 

الف – اثر بیکو کولین بر اکتساب CPP. در طی مرحله شرطی سازی، داخل  $CA_1$  هیپو کامپ سه گروه از حیوانیات مقیادیر مختلف بیکو کولین (۰/۲۵ ، ۰/۵ و  $\mu$ g/rat ) و بلافاصله بعید آن، سالین بیکو کولین (۱۳۳/۲۵) به صورت زیر جلیدی تزریتی شید. در مرحله شرطی سازی، گروه کنترل همراه با تزریتی حامل (۱ $\mu$ l/rat) داخیل

در السال (۱ml/kg) دریافت کرد.  $CA_1$  هیپو کامپ، تزریق زیر جلدی سالین (۱ml/kg) در طی اجرای مرحله آزمون، فعالیت حرکتی میزان ترجیح سنجیده شد.

υ- اثر بیکو کویلن بر اکتساب CPP مرفین. مقادیر متفاوت بیکو کولین (۱/۱/۲۵) و (μg/rat ۱) یا حامل (۱/μl/rat) به ناحیه  $CA_1$  هیپو کامپ پشتی چهار گروه از حیوانات تزریق شد و بلافاصله بعد از آن، در طی مرحله شرطی سازی، تزریق زیرجلدی مرفین (۰/omg/kg) صورت گرفت. کلیه گروه ها ۲۶ ساعت بعد از آخرین تزریق دارو، بدون هیچ گونه تزریقی، آزمایش شدند. در روز اجرای آزمون، فعالیت حرکتی نیز سنجیده شد.

## آزمایش چهارم

اثر آنتاگونیست گیرنده GABAA بر واکنش آگونیست ایس گیرنده در طی CPP مرفین

در طی مرحله شرطی سازی، تزریق مقادیر مختلف موسیمول  $(\mu g/rat 1)$  و  $(\nu v)$  و  $(\nu v)$ 

## آزمایش پنجم اثر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده GABAA بـر بیـان CPP مرفین

در طی مرحله شرطی سازی، تزریت و زیسر جلدی مسرفین (مmg/kg) به هشت گروه آزمایشی، CPP مرفین ایجاد کرد. در طول مرحله شرطی سازی، هیچ گونه تزریق داخل مغزی صورت نگرفت. در روز آزمون و قبل از اجرای آزمون، به  $CA_1$  هیپو کامپ شش گروه حیوان موسیمول (۰/۲۵، 0.00 و ۲  $\mu$ g/rat) یا بیکو کولین (مراه) و ۲  $\mu$ g/rat و در پایان به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه CPP قرار داده شدند و فعالیت حرکتی و میزان ترجیح آنها



در طی این مدت ارزیابی گردید.

#### بافتشناسي

در پایان آزمایش های CPP، داخل هر کانول ۱۰، میکرولیتر رنگ متیلن بلو یکدرصد تزریق شد. سپس حیوانات به وسیله کلروفورم کشته شدند و نهایتاً مغز آنها از جمجمه خارج گردید و به مدت ۱۰ روز در ظروف خاصی حاوی فرمالین ۱۰درصد نگهداری شد تا بافت مغزی کاملاً تثبیت شود. سپس از مغزهای تثبیت شده، مقاطع مغزی تهیه شد و محل تزریق (که به وسیله متیلن بلو رنگی شده بود)، به کمک میکروسکوپ تشریح و بررسی و اطلاعات مربوط به موقعیت تزریق هر حیوان در دفتر ثبت گردید. موشهایی که کانول تزریق آنها در داخل هیپوکامپ پشتی (CA۱) قرار داشت، در تجزیه و تحلیل آماری دخالت داده شدند و موشهای فاقد کانول تزریق در نواحی CA۱ هیپوکامپ، از این تجزیه و تحلیل حذف گردیدند. در تجزیه و تحلیلهای آماری، ۹۵ درصد از حیوانات جراحی شده مورد استفاده قرار گرفتند و ۵ درصد باقی مانده، به دلیل کانول گذاری نادرست حذف شدند.

#### تحليل آماري

در این مطالعه، تغییر در ترجیح، شاخص ارزیابی ترجیح مکان در نظر گرفته شد. نتایج به صورت میانگین ±انحراف معیار از میانگین مقادیر متغیر ارائه گردید.

به منظور تعیین وجود اختلاف معنی دار بین گروه های آزمایشی، از روش تحلیل واریانس (ANOVA) یک طرفه و دو طرفه و به دنبال آن از آزمون آماری توکی استفاده شد و اختلاف p<... تفاوت معنی دار تلقی گردید. برای انجام محاسبات آماری، از نرمافزارهای آماری INSTAT و SPSS و برای رسم نمودار S از نرمافزار سیگماپلات استفاده شد.

#### بافتهها

#### آزمایش اول

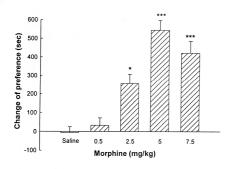
منحنی دوز - پاسخ برای CPP مرفین. در نمودار CPP،۱ تولید شده به وسیله تزریق زیرجلدی مقادیر مختلف مرفین به حیواناتی

که در نواحی  $CA_1$  هیپو کامپ پشتی کانول گذاری شده اند، نشان داده شده است. آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه مشخص کرد که مرفین به صورت وابسته به مقدار، موجب افزایش معنی دار ترجیح مکان شرطی شده در حیوانات تحت آزمایش (نسبت به گروه کنترل) شده است [F(y)] = 14/17 = (7/0) اید در مختلف میرفین (7/0) و (7/0) و (7/0) معنی دار مشاهده شد. بیشترین واکنش با تزریق مقدار (7/0) مرفین به مشاهده شد.

#### آزمایش دوم

اثو آگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> همراه یا بدون مرفین بو اکتساب CPP. نمودار ۲ تأثیر تزریق دوطرفه داخل مغزی مقادیر مختلف موسیمول (۲۸۰، ۲۰۰ و ۱  $\mu$ /(۲۹۲) یا سالین ( $\mu$ /(۲۹۲) را بر اکتساب CPP در غیاب یا حضور مرفین ( $\mu$ /(۵۳۵) نشان می دهد. تحلیل واریانس دو طرفه، تداخل معنی دار موسیمول و مرفین را در اکتساب ترجیح مکان نشان داد [مقایسه درون گروهی: اثر تیمار:  $\mu$ /(۲۰ و ۲۰) اثر مقدار:  $\mu$ /(۲۰ و ۲۰) اثر  $\mu$ /(۲۰ و ۲۰) تداخل تیمار × مقدار:  $\mu$ /(۲۰ و ۲۰) تاریخ تیمار × مقدار:  $\mu$ /(۲۰ و ۲۰) تاریخ تیمار × مقدار:  $\mu$ /(۲۰ و ۲۰) تاریخ تیمار × مقدار:  $\mu$ /(۲۰) تاریخ تاریخ

به علاوه، تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق موسیمول  ${\rm CA}_1$  و  ${\rm O}/{\rm Fe}$  ( ${\rm Hg/rat}$   ${\rm F}<{\rm P}<{\rm P}<{\rm P}$ ) به  ${\rm CA}_1$  هیپو کامپ به تنهایی قادر به القای ترجیح مکان شرطی شده نمی باشد. در ضمن، موسیمول توانست ترجیح مکان القا شده به وسیله تزریق زیر جلدی مرفین (omg/kg) را در یک روش وابسته به مقدار به طور معنی دار مهار کند  ${\rm P}<{\rm P}<{\rm P}<{\rm P}>$ 





نمودار ۱- ترجیح مکان شرطی شده ناشی از تزریق مرفین در حیواناتی که در  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot$  و  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot$  و  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot$  و  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot$  هیپو کامپ آنها کانول گذاری شده است؛  $p<\cdot\cdot\cdot$  و  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot$  و  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot$  در مقایسه با گروه کنترل (سالین).

نمودار m- اثرات تزریق دو طرفهٔ بیکو کولین در  $CA_1$  هیپو کامپ پشتی به تنهایی یا همراه با مرفین بر اکتساب  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot p$ \* و  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot p$ \* در مقایسه با گروه کنترل (سالین).

نمودار ۲- اثرات تزریق دو طرفهٔ موسیمول در ناحیه CA<sub>l</sub> هیپوکامپ به تنهایی یا همراه با مرفین بر اکتساب ترجیح مکان شـرطی شـده؛ *p<٠/٠٥ \* و p<٠/٠٠١* \*\* در مقایسه با گروه کنترل (سالین).

## آزمایش سوم

اثر آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> همراه یا بدون مرفین بر اکتساب CPP. نمودار ۳ تأثیر تزریق دو طرفه داخل مغزی مقادیر متفاوت بیکو کولین (۰/۲۵) ، ۰/۰ و μg/rat) یا حامل (۱μl/rat) را بر اکتساب CPP، در حضور یا غیاب تزریق زیر جلدی مرفین (۰/omg/kg) نشان می دهد.

نمودار z- اثرات تزریق دو طرفهٔ بیکو کولین در  $CA_1$  هیپو کامپ بر واکنش موسیمول در طی CPP مرفین؛  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot p^*$  و  $p<\cdot\cdot\cdot\cdot p^*$  در مقایسه با گروه کنترل (سالین).

تحلیل واریانس دو طرفه، تأثیر تداخل معنی دار بیکو کولین و مرفین را بر اکتساب ترجیح مکان نشان داد. [مقایسه درون گروهی: F(0, p<0.0), p<0.0, p<0

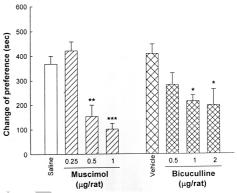
## آزمایش چهارم

اثر آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> بر واکنش آگونیست آن در طبی CPP مرفین. نمودار ٤ اثر تزریقهای درون هیپوکامپی (CA<sub>1</sub>) بیکوکولین (۰/۲۵) بیکوکولین (۰/۲۵) و (omg/kg) را بر تغییرات القا شده به وسیله تزریق زیرجلدی مرفین (μg/rat) همراه با تزریق درون (μg/rat) نشان می دهد.

تحلیل واریانس دو طرفه نشان داد که بیکو کولین، اثر مهاری موسیمول را بر پاسخ مرفین معکوس می کند [مقایسه درون گروهیی: اثر تیمار: F(1) = (70 - 17) اثر مقدار:



 $(p<\cdot/\cdot\cdot\cdot)=70/3$  ،  $p<\cdot/\cdot\cdot\cdot$  تداخل تیمار × مقدار: ۴(۳ و ۳)؛ تداخل تیمار ٥٦ = (٥٦ و F(٣). نتايج نشان داد كه بيكو كولين قادر است اثر موسیمول را متوقف و اثرات CPP مرفین را تقویت کند.



نمودار ٥- اثرات تزريق دو طرفهٔ موسيمول يا بيكو كولين داخل CA  $^{*}p<$ ۰/۰۵ ناشی از مرفین p<۰/۰۵ هیپوکامپ بر بیان ترجیح مکان شرطی شده و  $p<\cdot,\cdot\cdot$  و مقایسه با گروه کنترل (سالین).

#### آزمایش پنجم

اثر آگونیست یا آنتاگونیست گیرنده  $GABA_A$  بر بیان ناشی از مرفین. نمودار ٥ اثرات تزریق دو طرفه CA1 موسیمول یا بیکو کولین را بر بیان CPP ناشی از مرفین (omg/kg) نشان می دهد. تحليل واريانس يک طرفه نشان داد که تيمار با موسيمول (٠/٢٥، ٥/٠ و  $[F(\Upsilon) = 1.77, p < 1.77]$  پيکو کو لين  $[F(\Upsilon) = 1.77, p < 1.77]$ (٥/٠ و ۲۸)=۳/٤ ، p<٠/٠١] (μg/rat ۲ مر فين (omg/kg) را به طور معنادار کاهش داده است.

## اثر داروها بر فعالیت حرکتی

تحلیل آماری نشان داد که تزریق مقادیر مختلف مرفین (٠/٥-٧/٥mg/kg) يا موسيمول (٠/٥-١٠) و يا بیکو کولین (۰/۲۵، ۰/۵ و μg/rat)، به تنهایی، در طول مرحله آزمون، بر فعالیت حرکتی آزمودنی تأثیر نداشته است. تزریق دو طرفه داخل CA<sub>1</sub> موسیمول یا بیکو کولین همراه با تزریق زیرجلدی مرفین نیز نتوانست هیچ تأثیری بر فعالیت حرکتی گروه آزمایشی ىگذار د.

در مطالعه حاضر، دخالت گیرنده های GABA نواحی CA<sub>1</sub> هیپو کامپ پشتی بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مرفین CPP بررسي شد. همانند مطالعات قبلي (سوزوكي'، تسودا'، فونادا" و میــساوا<sup>3</sup>، ۱۹۹۵؛ شــینبرگ $^{\circ}$ ، هایــدبر در و لفــوور $^{\circ}$ ، ۱۹۹۸؛ کیواستیک  $^{\Lambda}$ ، وریکالاس  $^{\circ}$ ، پیپونن، زارکوفسکی  $^{\circ}$  و آتی  $^{\circ}$ ، 1997)، آزمایش ما نیز نشان داد که تزریق زیر جلدی مرفین به صورت وابسته به مقدار، ترجیح مکان شرطی شده را آشکار مینماید. این یافته مطالعات قبلی را تأیید می کند و نشان می دهد که اثرات پاداشی آگونسیت گیرنده او پیوئیدی می تواند به وسیله محرکهای محیطی که قبلاً حیوان در آن محیط یاداش گرفته است، شرطی شود.

انتقال دویامینرژیکی مزولیمبیک از ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته آکومبنس و سایر نواحی لیمبیک مغز پیشین، نقش مهمی در اثرات وابسته به پاداش مرفین ایفا می کند (کوب۱۲، ۱۹۹۲؛ ماتس، ۱۳، برادلی ۱٬ سالو گتر ۱٬ و براون ۱٬ ۱۹۹۳؛ مالدونادو ۱٬ و همکاران، ۱۹۹۷؛ مكبرد ۱۸ و همكاران، ۱۹۹۹). همچنین بسیاری از مطالعات نـشان دادهانـد کـه آزادسازی دوپامین مزولیمبیک و شلیک سلولهای دویامینی، به وسیله انتقالات GABA و نورون های رابط گابائر ژیک درون ناحیه تگمنتوم شکمی مهار می شوند (استفنسن ۱۹، اسوينگاس ۲۰، پيكل ۲۱ و هنريكسون ۲۲، ۱۹۹۸؛ وسترنيك ۲۳، انریکو <sup>۲۲</sup>، فیمن <sup>۲۷</sup>، دی ورایس <sup>۲۲</sup>، ۱۹۹۸؛ انریکو، بوما<sup>۲۷</sup>، دی ورایس و وسترمیک، ۱۹۹۸) . اگرچه سیستم دوپامینی مزولیمبیک در اثرات پاداشی مرفین نقش اصلی را بازی می کند، اما مطالعات به طور قوی پیشنهاد می کنند که سلولهای گابائرژیک، گلوتاماترژیک و سرتونرژیک در ناحیه تگمنتوم شکمی و نیـز ليمبيك مغز جلويي مهم هستند (لشنر ٢٨، ١٩٩٧). تحقيقات نشان

1- Suzuki	2- Tsuda
3 - Funada	4 - Misav

11- Ahtee

13 - Mattes

15 - Salughter

17 - Maldonado

19- Steffensen

23 - Westerink

21 - Pickel11

sawa 6 - Heidbreder

<sup>5 -</sup> Shippenberg 7 - Lefevour 8 - Kivastik

<sup>9-</sup> Vuroikallas

<sup>10 -</sup> Zhakovsky

<sup>12-</sup> Koob 14- Bradly

<sup>16-</sup> Browne

<sup>18-</sup> McBride 20- Svingos

<sup>22-</sup> Henriksen

<sup>24-</sup> Enrico

<sup>26-</sup> De vries

<sup>25 -</sup> Feimann 27 -Bouma 29- Laviolette

<sup>28-</sup> Leshner 30 - Van der Kooy



داده اند که فعالیت GABA در پاداش اوپیوئیدی، به طور ویژه، به وسیله گیرنده های GABA تنظیم می شود (لاویولت ۲۰ و وندر کوی ۳، ۲۰۰۱). به علاوه، شواهد اخیر پیشنهاد می کند که اثرات درون زای نورون های رابط گابائر ژیک، بر سلول های دو پامینی تگمنتوم شکمی از طریق گیرنده های GABA تنظیم می شود (سوجیتا ، جانسون و نورت ، ۱۹۹۲؛ کالیواس ، چرچیل و کلیتنیک آ، ۱۹۹۳). گیرنده های GABA با مهار کردن آزاد سازی دو پامین از تگمنتوم شکمی و لیمبیک مغز جلویی، اثرات تقویتی را تنظیم می کنند. مطالعات نشان داده اند که گیرنده های GABA در وابستگی دارویی نقش پیچیده ای دارند (مالکولم ۲۰۰۳).

با در نظر گرفتن این مطلب که هیپوکامپ در وابستگی روانی و دارویسی (نستلر ٔ و آقاجانیان ٔ ، ۱۹۹۷؛ نستلر ، ۲۰۰۱) و نیز رفتار جست و جوی دارویسی (ورل ٔ ا ، لیو ٔ ا ، هایس  $^{1}$  ، اسپکتور  $^{1}$  و گاردنر  $^{1}$  ، ۱۳۰۱) نقش دارد، به نظر می رسد که تحریک و مهار گیرنده های GABA ناحیه  $^{1}$  و میپوکامپ پشتی بتواند اکتساب و بیان ترجیح مکان ناشی از مرفین را تغییر دهد.

مطالعه حاضر نشان داد که تزریق آگونیست (موسیمول) یا آنتاگونیست (بیکو کولین) گیرنده ،GABA، در نواحی ،CA، به تنهایی نمی تواند ترجیح مکان شرطی شده یا اجتناب مکانی شرطی شده معنی داری را به وجود آورد. به هر حال، نشان داده شده است که تزریق داخل تگمنتوم شکمی موسیمول، اثرات پاداشی خود تحریکی پالیدوم شکمی را کاهش میدهد (پاناگایس و كاستلاكيس، ٢٠٠٢). همچنين گزارش شده است كه تزريق دو طرفه موسیمول یا بیکو کولین داخل تگمنتوم شکمی، در روش اندازه گیری به وسیله CPP، اثر پاداشی مشخص و برجستهای دارد (لاوپولت و وندر کوی، ۲۰۰۱). یک مطالعه میکرودیالیز داخل مغزی نشان داد که تزریق بیکو کولین، یک افزایش معنی دار و وابسته به مقدار را در دوپامین خارج سلولی هسته آکومبنس ایجاد مىيكنىد (يان°١، ١٩٩٩). از آنجاكىه تزريىق درون ھيپوكامپي آگونیست و آنتاگونیست GABA نتوانسته است CPP را القاء نماید، می توان چنین نتیجه گرفت که هیپوکامپ به تنهایی در سازو کارهای پاداشی دخالت ندارد که مطالعات قبلی ما نیز این

مطلب را تأیید می کند (رضایوف و همکاران، ۲۰۰۳). همچنین به نظر می رسد که گیرنده های  $GABA_A$  نواحی  $CA_1$  هیپو کامپ پشتی، خودشان در شروع پاسخ پاداشی دخالتی ندارند.

نتایج حاضر نشان میدهنـد کـه تزریـق دو طرفـه داخـل مغـزی موسیمول در CPP ،CA<sub>1</sub> مرفین را در یک روش وابسته به مقدار به طور معنى دار مهار مى كند. به نظر مى رسىد كه احتمالاً آگونيست گیرنده های GABA<sub>A</sub>، اکتساب CPP مرفین را از طریق کاهش یاداش مرفین کاهش دادهاند که این با گزارشهای قبلی مطابقت دارد. برای مثال، نشان داده شده است که تزریق موسیمول، خودتحریکی نیکوتین را در موشهای آموزش دیده کاهش مى دهد (كوريگال ١٦، كوئن ١٧، آدامسون ١٨، چو ٩ و زانگ٠٠، ۲۰۰۰). به علاوه، پیشنهاد شده است که افزایش تراکم GABA مزولیمبیک، اکتساب خود تزریقی هروئین را مسدود می کنـد (زی و استین، ۲۰۰۰). از سوی دیگر، با توجه به اینکه نورونهای گابائرژیک هیپو کامپ ممکن است در فرآیند یادگیری و حافظه دخالت داشته باشند (ورتس<sup>۲۱</sup> و کو کسیس<sup>۲۲</sup>، ۱۹۹۷؛ پائولسن و موزر، ۱۹۹۸) و همچنین هیپوکامپ پشتی خود در یادگیری وابسته به پاداش دخالت دارد (رضایوف و همکاران، ۲۰۰۳)، بنابراین می توان نتیجه گرفت که تزریق موسیمول داخل CA<sub>1</sub>، این نوع یادگیری را کاهش می دهد. همچنین نتایج حاضر مؤید آن است که ممکن است تغییرات CPP مرفین، به وسیله فعالیت گیرندههای ، GABA، با حافظه ارتباطي رابطه داشته باشد و آن را تحت تأثير قرار دهد. همچنین، نتایج حاضر می تواند مشابه نتایج تحقیقات سایر محققان (که تزریق موسیمول را عامل فراموشی پاداش میدانند) باشد (سالیناس ۲۳ و مک گاف ۲۲، ۱۹۹۵).

بررسی های ما نشان می دهند که مقدار کم مرفین (٠/omg/kg) که نتوانسته است CPP را القا کند، همراه با بیکو کولین، موجب

1- Sugita	2- Johnson
3- North	4- Kalivas
5 - Churchill	6- Klitenick
7 - Malcolm	8- Nestler
9- Aghajanian	10- Vorel
11- Liu	12- Hayes
13- Spector	14- Gardner
15- Yan	16- Corrigall
17- Coen	18- Adamson
19- Chow	20- Zhang
21- Vertes	22- Kocsis
23 - Salinas	24- McGaugh



القای CPP می شود. یک گزارش نشان می دهد که مسدود شدن گیرنده های GABA در تگمنتوم شکمی قدامی، آزادسازی دوپامین را در هسته آکومبنس تقویت می کند (مالکولم، ۲۰۰۳). با توجه به اینکه، امکان ورودی های دویامینر ژیکی از هییو کامپ به هـسته آکـو منس و جـو د دار د (فلو رسـکو ۱۱، بلاهـا۱۲، بانـگ و  $CA_1$  فیلیسیس<sup> $^1$ </sup>، ۲۰۰۱)، ممکن است بیکو کولین در نواحی هیپو کامپ پیشتی، ویژگیهای دویامینی مرفین را در هسته آکو مینس تقویت کند.

از سوی دیگر، گزارش های متعدد نشان می دهند که گیرندههای GABA<sub>A</sub> تثبیت حافظه را تنظیم می کنند (بریبونی<sup>°</sup>، د کر <sup>۲</sup>، گامبوا<sup>۷</sup>، ایز کوئردو <sup>۸</sup> و مک گاف، ۱۹۹۰؛ ایز کوئردو و  ${\sf CA}_1$  مدینا $^{\sf P}$ ، ۱۹۹۱؛ ناگاهارا $^{\sf N}$  و مک گاف، ۱۹۹۲). تزریـق داخـل سكو كولين، نگهداري حافظه را افزايش مي دهد (لوفت ١٠، يربر ٢١، کامار و تا<sup>۱۳</sup> و ایز کو ئر دو، ۲۰۰۶). گزارش شده است که تزریق دو طرفه بیکو کولین داخل آمیگدال، حافظه را برای افزایش پاداش تقویت می کند (سالیناس و مک گاف، ۱۹۹۳) و از آنجا که CPP یک روش یادگیری وابسته به پاداش است (پیپونن وهمکاران، ١٩٩٧؛ فربين تانو و مك دونالد، ٢٠٠١)، احتمالاً بيكو كولين همراه با یایین ترین مقدار مرفین، یادگیری را افزایش می دهد و در حقیقت ترجیح مکان شرطی شده را تقویت می کند.

نتایج همچنین نشان دادند که تزریق دوطرفه داخل CA<sub>1</sub> بیکو کولین، در طول مرحله شرطی سازی، اثرات کاهشی CPP القا شده به وسیله موسیمول را معکوس می کند. در حمایت از نتایج حاضر، بررسی های سایر محققان نشان داده است که تزریق داخل تگمنتوم شکمی بیکو کولین اثرات موسیمول را بر فعالیت حرکتی معکوس می کند (کالیواس، دافی <sup>۱۷</sup> و ابرهارد ۱۹۹۰، ۱۹۹۰) . تزریـق دو

روش های رفتاری معکوس کرده است (مویر ۱۱، رابینز ۱۷ و اوریت ۱۹۹۲، ۱۹۹۲). بنابراین، نتایج حاضر ثابت می کنید که کاهش پاداش مرفین به وسیله موسیمول، از طریق گیرنده های GABA تنظيم مي شود.

از سوی دیگر، یـژوهش حاضر اثرات تزریـق داخـل CA<sub>1</sub> آگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> یا آنتاگونیست آن بر بیان CPP مرفین را نیز مطالعه کرده است که نتایج آن نشان میدهند تزریـق دوطرفـه داخل CA<sub>1</sub> مقادير مختلف موسيمول يا بيكو كولين، بلافاصله قبل از مرحله آزمون، به طور معنی داری از بیان CPP مرفین (omg/kg) ممانعت می کند. اگرچه مهار گیرنده  $GABA_{\Lambda}$  در طول اکتساب، CPP مرفین را تقویت کرد، بیان CPP مرفین به وسیله بیکو کولین CPP موسیمول، از بیان CA<sub>1</sub> مهار شد. مشابه آن، تزریق داخل مرفین ممانعت کرد. بنابراین، آگونیست و آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub>، بر بيان CPP مرفين اثر مشابه دارند. لذا به نظر مي رسيد که فعالیت یا مهار گیرنده های GABA<sub>A</sub> هیپو کامپ پشتی، نقش مهمی در بیان CPP مرفین بازی کند.

از آنجا که هم آگونیست و هم آنتاگونیست، القا کنندهٔ یک اثر هستند، مطالعه بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد. با در نظر گرفتن تمامی یافتهها، می توان چنین نتیجه گیری کرد که گیرنده های GABA<sub>A</sub> نواحی CA<sub>1</sub> هیو کامپ یشتی، در القای پاداش ناشی از مرفین و ایجاد ترجیح مکان شرطی شده نقش مهمی بازی می کنند.

Floresco		2- Blah

<sup>4-</sup> Phillips 3- Yang

13- Cammurota 15- Eberhardt 16- Muir

منابيع

طرفه بیکو کولین در قاعده مغز جلویی نیز، اثرات موسیمول را در

17 -Robbins

9- Medina

11- Luft

18- Everitt

Belzung, C., & Barreau, S. (2000). Differences in drug-induced place conditioning between BALB/c and C57B1/6 mice. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 65, 419-423.

Bormann, J. (2000). The "ABC" of GABA receptors. Trends in Pharmacological Sciences, 21, 16-19.

Brioni, J. D., Decker, M. W., Gamboa, L. P., Izquierdo, I., & McGaugh, J. L. (1990). Muscimol injections in the medial septum impair spatial learning. Brain Research, 522, 227-234.

<sup>5-</sup> Brioni 6- Decker 7- Gamboa

<sup>8-</sup> Izquierdo

<sup>10-</sup> Nagahara

<sup>12-</sup> Pereira

<sup>14-</sup> Duffy



- Carr, G. D., & White, N. M. (1983). Conditioned place preference from intraaccumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sciences*, 33, 2551-2557.
- Chapouthier, G. (2004). From the search for a molecular code of memory to the role of neurotransmitters: a historical perspective. *Neural Plasticity*, 11, 151-158.
- Corrigall, W. A., Coen, K. M., Adamson, K. L., Chow, B. L., & Zhang, J. (2000). Response of nicotine self-administration in the rat to manipulations of mu-opioid and gamma-aminobutyric acid receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology*, 149, 107-114.
- De fonseca, F. R., Rubio, P., Martin-Calderon, J. L., Caine, S. B., Koob, G. F., & Navarro, M. (1995). The dopamine receptor agonist 7-OH-DPAT modulates the acquisition and expression of morphine induced place preference. *European Journal of Pharmacology*, 274, 47-55.
- Enrico, P., Bouma, M., de Vries, J. B., Westerink, BH. (1998). The role of afferents to the ventral tegmental area in the handling stress-induced increase in the release of dopamine in the medial prefrontal cortex: a dual-probe microdialysis study in the rat brain. *Brain Research*, 779, 205-213.
- Farr, S. A., Flood, J. F., & Morley, J. E. (2000). The effect of cholinergic, GABAergic, serotonergic, and glutamatergic receptor modulation on posttrial memory processing in the hippocampus. *Neurobiology of learning and memory*, 73, 150-167.
- Ferbinteanu, J, & McDonald, R. J.(2001). Dorsal/ventral hippocampus, fornix, an conditioned place prefernce. *Hippocampus*, 11, 187-200.
- Floresco, S. B., Blaha, C. D., Yang, C. R., & Phillips, A. G. (2001). Modulation of hippocampal and amygdalar-evoked activity of nucleus accumbens neurons by dopamine: cellular mechanisms of input selection. *The Journal of neuroscience*, 21, 2851-2860.
- Gong, W., Neill, D. B., Justice, JB., J. B. Jr. (1998). GABAergic modulation of ventral pallidal dopamine release studied by in vivo microdialysis in the freely moving rat. *Synapse*, 29, 406-412.
- Hoffman, D. C. (1989). The use of place conditioning in studying the neuropharmacology of drug reinforcement. *Brain Research*, 23, 373-387.
- Izquierdo, I., & Medina, J. H., (1991). GABA<sub>A</sub> receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines. *Trends in Pharmacological Sciences, 12,* 260-265.
- Kalivas, P. W., Duffy, P., & Eberhardt, H. (1990). Modulation of A10 dopamine neurons by gamma-aminobutyric acid agonists. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 25, 858-866.
- Kalivas, P. W., Churchill, L., & Klitenick, M. A. (1993). GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. *Neuroscience*, *57*, 1047-1060.

- Karami, M., Zarrindast, M. R., Sepehri, H., & Sahraei, H. (2002). Role of nitric oxide in the rat hippocampal CA1 area on morphine-induced conditioned place preference. *European Journal of Pharmacology, 449*, 113-119.
- Kelley, A. E., & Berridge, K. C. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *Journal of Neuroscience*, 22, 3306-3311.
- Kivastik, T., Vuorikallas, K., Piepponen, T. P., Zharkovsky, A., & Ahtee, L. (1996). Morphine and cocaine induced conditioned place preference: effects of quinpirole and preclamol. *Pharmacology Biochemistry & Behavior, 54,* 371-375
- Koob, G. F. (1992) . Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward phathway. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177-184.
- Laviolette, S., R., & van der Kooy, D. (2001). GABA (A) receptors in the ventral tegmental area control bidirectional reward signalling between dopaminergic and non-dopaminergic neural motivational systems. *European Journal of Neuroscience*, 13, 1009-1015.
- Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disese, and it matters. *Science*, 278, 45-47.
- Luft, T., Pereira, G. S., Cammarota, M., & Izquierdo, I. (2004). Different time course for the memory facilitating effect of bicuculline in hippocampus, entorhinal cortex, and posterior parietal cortex of rats. *Neurobiology of learning and memory*, 82, 5652-5656.
- Lu, L., Zeng, S., Liu, D., & Ceng, X. (2000). Inhibition of the amygdala and hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II attenuates the dependent protein kinase II attenuates the dependence and relapse to morphine differently in rats. *Neuroscience letters*, 291, 191-195.
- Malcolm, R. J. (2003). GABA systems, benzodiazepines, and substance dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*, *3*, 36-40.
- Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., Samad, T. A., Roques B. P., & Borrelli, E. (1997). Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, *388*, 586-589.
- Mattes, C., Bradley, R., Salughter, E., & Browne, S. (1996). Cocaine and butyrylcholinesterase (BChE): determination of enzymatic parameters. *Life Sciences*, *58*, 257-261.
  - McBride, W. J., Murphy, J. M., & Ikemoto, S. (1999). Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioural Brain Research*, 101, 129-152.
- Muir, J. L., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1992). Disruptive effects of muscimol infused into the basal forebrain on conditional discrimination and visual attention: differential interactions with cholinergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 107, 541-550.



- Nagahara, A. H., & McGaugh, J. L. (1992). Muscimol infused into the medial septal area imparis long-term memory but not short-term memory in inhibitory avoidance, water maze place learning and rewarded alternation tasks. *Brain Research*, *54*, 591-561.
- Narita, M., Aoki, T., Ozaki, S., Yajima, Y., & Suzuki, T. (2001). Involvement of protein kinase Cgamma isoform in morphine-induced reinforcing effects. *Neuroscience*, *103*, 309-314.
- Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 278, 58-63.
- Nestler, E. J. (2001). Neurobiology. Total recall the memory of addiction. *Science*, 292, 2266-2267.
- Panagis, G., & Kastellakis, A. (2002). The effects of ventral tegmental administration of GABA (A), NMDA and AMPA receptor agonists on ventral pallidum self-stimulation. *Behavioural Brain Research*, 131, 115-123.
- Paulsen, O., & Moser, E. I. (1998). A model of hippocampal memory encoding and retrieval: GABAergic control of synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, *21*, 273-278.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, Sydney.
- Piepponen, T. P., Kivastik, T., Katajamaki, J., Zharkovsky, A., & Ahtee, L. (1997). Involvement of opioid mu 1 receptors in morphine-induced conditioned place preference in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 58, 275-279.
- Rezayof, A., Zarrindast, M. R., Sahraei, H., & Haeri-Rohani, A. (2002). Involvement of dopamine D2 receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 74, 187-197.
- Rezayof, A., Zarrindast, M. R., Sahraei, H., & Haeri-Rohani, A. (2003). Involvement of dopamine receptors of the dorsal hippocampus on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 415-423.
- Salinas, J. A., & McGaugh, J. L. (1995). Muscimol induces retrograde amnesia for changes in reward magnitude. *Neurobiology of learning and memory, 63, 277-285.*
- Salinas, J. A., & McGaugh, J. L. (1996). The amygdala modulates memory for changes in reward magnitude: involvement of the amygdaloid GABAergic system. Behavioral. *Brain Research*, 80, 87-98.
- Semba, K., & Fibiger, H. C. (1992). Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. The *Journal of comparative neurology*, 323, 387-410.

- Semyanov, A., & Kullmann, D. M. (2002). Relative picrotoxin insensitivity distinguishes ionotropic GABA receptor-mediated IPSCs in hippocampal interneurons. *Neuropharmacology*, 43, 726-736.
- Shippenberg, T. S., Heidbreder, C., & Lefevour, A. (1996). Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *European Journal of Pharmacology*, 299, 33-39.
- Steffensen, S. C., Svingos, A. L., Pickel, V. M., & Henriksen, S. J. (1998). Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area. *The Journal of neuroscience*, 18, 8003-8015.
- Sugita, S., Johnson, S. W., & North, R. A. (1992). Synaptic inputs to GABAA and GABAB receptors originate from discrete afferent neurons. *Neuroscience letters*, 134, 207-211.
- Suzuki, T., Tsuda, M., Funada, M., & Misawa, M. (1995). Blockade of morphine-induced place preference by diazepam in mice. *European Journal of Pharmacology*, 280, 327-330.
- Ticku, M. K., & Huffman, R. D. (1980). The effects of acute and chronic morphine administration on GABA receptor binding. *European Journal of Pharmacology*, 68, 97-106.
- Van Bockstaele, E. J., &., Pickel, V. M. (1995). GABA-containing neurons in the ventral tegmental area project to the nucleus accumbens in rat brain. *Brain Research*, 68, 215-221.
- Vertes, R. P., & Kocsis, B. (1997). Brainstem-diencephaloseptohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, *81*, 893-926.
- Vorel, S. R., Liu, X., Hayes, R. J., Spector, J. A., & Gardner, E. L. (2001). Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, 292, 1175-1178.
- Westerink, B. H., Enrico, P., Feimann, J., & De Vries, J. B. (1998). The pharmacology of mesocortical dopamine neurons: a dual probemicrodialysis study in the ventral tegmental area and preforntal cortex of the rat brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 285, 143-154.
- White, N. M. (1996). Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, *91*, 921-949.
- Xi, Z. X., & Stein, E. A. (2002). GABAergic mechanisms of opiate reinforcement. *Alcohol Alcohol*, *37*, 484-494.
- Yan, Q. (1999). Focal bicuculline increases extracellular dopamine concentration in the nucleus accumbens of freely moving rats as measured by in vivo microdialysis. *European Journal of Pharmacology*, 385, 7-13.
- Zarrindast, M. R., Rezayof, A., Sahraei, H., Haeri-Rohani, A., Rassouli, Y. (2003). Involvement of dopamine D1 receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rat. *Brain Research*, 965, 212-221.