Archive of SID

Semnan University of Medical Sciences

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 21, Issue 2 (Spring 2019), 205- 393

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:
Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

www.SID.ir

Archive of SID

کومش- جلد ۲۱، شماره ۲ (پیاپی ۷۴)، بهار ۱۳۹۸

اثرات گیرنده‌های GABA-B هسته مرکزی آمیگدال بر بیان حساسیت ناشی از مورفین در رت‌های ماده

فیروزه علویان [۱*](Ph.D)، هدایت صحرایی [۲](Ph.D)، سعیده قیاسوند [۳](Ph.D)

۱- گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

۲ - گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

۳ - گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۳۳۲۱۷۰۶۸ f.alavian@cfu.ac.ir

تاریخ دریافت: تاریخ پذیرش:

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

چکیده

هدف: وابستگی به مرفین و عوارض آن به‌عنوان مشکل عمده بهداشتی جهان در نظر گرفته می‌شود، با این‌حال، تلاش برای غلبه بر این مشکل به دلیل شدت وابستگی به مواد مخدر با شکست مواجه شده است. هسته مرکزی آمیگدال (Central Amygdala, CeA) یکی از مهم‌ترین مناطق مؤثر بر اثرات پاداشی مرفین است. سیستم گابائرژیک موجود در این هسته؛ خصوصاً گیرنده‌های $GABA_B$، نقش مهمی در تعدیل اثرات سرخوشی‌آور مورفین دارد. در این تحقیق اثرات تزریق داخل هسته‌ای باکلوفن (آگونیست گیرنده $GABA_B$) و CGP35348 (آنتاگونیست گیرنده $GABA_B$) در ناحیه CeA بر روی بیان حساسیت به مرفین به روش ترجیح مکان شرطی شده (Conditional Place Preference, CPP) مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: پنج روز پس از جراحی، به‌منظور تعیین دوزهای مؤثر و بی‌اثر مورفین، دوزهای مختلف مورفین (۰,۵، ۱، ۲، ۲,۵، ۵، ۷,۵ و ۱۰mg/kg) به‌صورت زیر جلدی (S.C) تجویز شد. به منظور القاء حساسیت، دوز مؤثر مورفین (۷/۵ mg/kg) به مدت ۳ روز، روزی یک بار تزریق شد؛ به دنبال ۵ روز استراحت، در روز نهم، اعمال CPP با دوز بی‌اثر مورفین (۲/۵ mg/kg) آغاز شد. دوزهای ۱/۵، ۶ و ۱۲ µg/rat از باکلوفن و CGP35348، ۱۰ دقیقه قبل از تست CPP درون CeA تزریق می‌شدند.

یافته‌ها: هر دو آگونیست و آنتاگونیست به‌طور معنی‌داری سبب کاهش بیان حساسیت به مورفین در موش‌های ماده شدند.

نتیجه‌گیری: گیرنده‌های $GABA_B$ موجود در CeA ممکن است در بیان ترجیح مکان شرطی شده رت‌های ماده حساس شده به مورفین دخالت داشته باشند. احتمال دارد بتوان از چنین گیرنده‌هایی به‌عنوان اهداف درمانی سوء مصرف مواد استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: مرفین، گیرنده‌های GABA-B، موش‌های صحرایی

مقدمه

بقای موجودات زنده بستگی به رفتارهایی دارد که سبب به حداکثر رساندن تماس با محرک‌های زیست‌محیطی ضروری؛ و به حداقل رساندن تماس با محرک‌های خطرناک می‌شوند. بسیاری از این رفتارها از طریق تجربه تغییر می‌کنند. ترجیح مکان شرطی شده یا CPP تظاهری تجربی از چنین رفتارهایی است؛ در این مدل، حیوانات تماس خود با محیطی که قبلاً در آن با محرک‌های ضروری بیولوژیک مواجه شده‌اند را افزایش می‌دهند [۱]. بنابراین، بررسی اساس عصبی CPP ناشی از مواد مخدر، گامی مهم در درک تعدیل رفتار از طریق تجربه محرک‌های انگیزشی طبیعی و سوء مصرف دارویی است.

هنگامی‌که حیوان یا انسانی در معرض مورفین قرار می‌گیرد، رفتارهای متعددی از خود نشان می‌دهد؛ به‌عنوان‌مثال، تمایل بیش‌تری برای دریافت مورفین از خود نشان می‌دهد. به این حالت، حساسیت دارویی گفته می‌شود [۲]. در انسان نیز حساسیت دارویی از مهم‌ترین دلایل پاتولوژی اعتیاد محسوب می‌شود؛ به‌طوری‌که پس از ترک اعتیاد، علائم حساسیت دارویی که ولع دارویی نامیده می‌شود، در فرد معتاد دیده خواهد شد. حساسیت دارویی به دو مرحله کسب و بیان تقسیم می‌شود: کسب رویدادهای عصبی فوری است و بیان پاسخ‌های رفتاری طولانی‌مدت حوادث اولیه است [۴،۳].

آمیگدال یکی از مراکز مهم القاء پاداش و وابستگی روانی در سوء مصرف و حساسیت به داروهایی مانند مرفین است که در تعدیل ذخیره حافظه مدل‌های مختلف یادگیری نقش مهمی دارد [۶،۵،۲]. این اثرات پاداشی مورفین اغلب به‌واسطه گیرنده‌های µ-اپیوییدی اعمال می‌شود و می‌تواند منجر به CPP شود [۷].

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

آمیگدال دارای تراکم بالایی از گیرنده‌های اپیوییدی، انکفالین و دینورفین است که نشان می‌دهد گیرنده‌های اپیوییدی آندروژن درون آمیگدال تأثیر عمده‌ای بر پردازش‌های عصبی پاداشی و وابستگی به مواد مخدر و حافظه دارند [۸]. کمپلکس آمیگدال شامل هسته‌های متعددی در لوب گیجگاهی میانی و بخشی از سیستم لیمبیک است. این کمپلکس ارتباط‌های زیادی با بسیاری از مراکز عصبی؛ ازجمله نوکلئوس آکومبنس (NA) دارد و سبب القاء برخی از رفتارهای خاص در حیوانات است [۹]. در واقع، CPP زمانی ایجاد می‌شود که دوپامین از مسیر مزولیمبیک به سمت هسته آکومبنس آزاد می‌شود؛ به‌طوری‌که فعال‌سازی گیرنده‌های اپیوییدی μ که در ناحیه تگمنتوم شکمی (Ventral Tegmentum: VTA) متمرکزشده‌اند، فعالیت نورون دوپامینرژیک را افزایش می‌دهد و باعث تحریک آزاد شدن دوپامین در NA است؛ به‌طوری‌که، تجویز سیستمیک مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با تحریک نورون‌های دوپامینرژیک VTA، سبب تحریک مدار پاداش می‌شود [۱۰]. از سوی دیگر، استفاده سیستمیک یا داخل هسته‌ای آنتاگونیست دوپامین، پاسخ CPP را بلوک می‌کند [۱۱]. شواهد مختلف نشان می‌دهد که فعالیت‌های نورون‌های دوپامینرژیک در VTA با استفاده از ورودی‌های مهارکننده GABAergic کاهش می‌یابند [۱۲،۱۰]. نورون‌های گابائرژیک از اجرای سیستم مزولیمبیک هستند که فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک را تنظیم می‌کنند [۱۴،۱۳]. GABA، یکی از مهم‌ترین انتقال‌دهنده‌ای عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی است که بر روی دو دسته گیرنده یونوتروپیک ($GABA_A$ و $GABA_C$) و متابوتروپیک ($GABA_B$) اثر می‌گذارد [۱۳،۵]. سیستم گابائرژیک، به‌ویژه در هسته مرکزی آمیگدال (CeA)، در بیان احساسات، از جمله حالت‌های رفتاری ترس و اضطراب، نقش دارد [۱۵]. مطالعات رفتاری قبلی نشان می‌دهند که تزریق آنتاگونیست گیرنده $GABA_B$ به‌طور مستقیم به CeA موجب کاهش انگیزه پاسخ به خودمراقبتی دهانی در برابر اتانول در موش صحرایی می‌شود، در حالی‌که تزریق آگونیست‌های GABAB باعث کاهش اضطراب می‌شود [۱۶].

تجویز آگونیست و آنتاگونیست گیرنده GABAB پاسخ‌های متنوع CPP را به دنبال دارد؛ به‌طوری‌که، تجویز باکلوفن در بخش پوسته هسته آکومبنس باعث کاهش کسب و بیان CPP؛ و تجویز CGP35348در همین ناحیه سبب کاهش بیان CPP در موش‌های ماده حساس شده به مورفین می‌شود [۱۷]. تزریق باکلوفن با در ناحیه VTA موجب کاهش بیان CPP شده و تزریق CGP35348، کاهش معنی‌دار بیان CPP را در موش‌های ماده حساس شده به‌همراه داشته است [۱۸]. هم‌چنین، تزریق باکلوفن به داخل ناحیه CeA اثر معنی‌داری بر روی کسب حساسیت به مورفین نداشت. در مقابل، تزریق CGP35348، کسب حساسیت به مورفین را در موش‌های ماده کاهش داد [۲].

بر خلاف مطالعات محدود CPP بر روی جنس ماده، مطالعات گسترده CPP بر روی جنس نر گزارش شده است. به عنوان مثال، در تحقیق کرمی و همکاران، تزریق ال-آرژنتین به داخل ناحیه CA1هیپوکمپ سبب افزایش بیان CPP ناشی از مرفین در رت‌های نر شد [۱۹]. حق‌پرست و همکاران نشان دادند که تزریق دو طرفه لیدوکایین در ناحیه VTA به‌طور معنی‌داری سبب کاهش کسب و بیان CPP القاشده توسط مورفین در موش‌های نر بزرگ آزمایشگاهی می‌شود [۲۰]. در کار مبشر و همکاران، تجویز عصاره زعفران به حیواناتی که در روزهای القاء شرطی شدن، مورفین دریافت کرده بودند، باعث افزایش بیان CPP ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر شد [۲۱].

علی‌رغم شواهدی که دلالت بر دخالت مسیر دوپامینی مزولیمبیک بر روی کسب و بیان CPP دارند، نقش گیرنده‌های $GABA_B$ درون CeA (i-CeA) در بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های صحرایی ماده حساس شده هنوز مشخص نشده است. با توجه به تفاوت بین حیوانات نر و ماده در پاسخ به مورفین، شیوع اعتیاد بین زنان جامعه و توجه به این نکته که مصرف مواد مخدر در زنان ناهنجارتر از مردان تلقی می‌گردد [۲۲]؛ هم‌چنین، مطالعات اندک در زمینه حساسیت دارویی اعتیاد در این قشر، هدف از مطالعه حاضر، شفاف‌سازی نقش گیرنده‌های $GABA_B$ موجود در CeA بر اثرات پاداشی مورفین با استفاده از روش CPP در موش‌های ماده حساس شده به مورفین در مرحله بیان است. دلیل استفاده از روش CPP در این تحقیق، استفاده گسترده از این روش در مطالعات مربوط به اثرات تقویت دارویی سوء مصرف مواد مخدر؛ و تمرکز بر روی مکانیسم‌های پاداشی مغز به کمک آن است [۲۴،۲۳]. بررسی اساس عصبی CPP ناشی از مواد مخدر گامی اساسی برای درک تعدیل رفتار از طریق تجربه محرک‌های انگیزشی طبیعی و سوء مصرف دارویی است تا بر اساس نتایج، بتوان تدابیری در کاهش تمایل به اعتیاد در جنس مونث اندیشید.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط نگهداری: در این مطالعه تجربی، از رت‌های ماده نژاد ویستار (۲۵۰ تا ۲۷۵ گرم، انستیتوپاستور) استفاده شد. حیوانات شامل ۱۷ گروه بودند (۷ گروه برای تعیین منحنی دوز-پاسخ، دو گروه حساسیت و کنترل و ۸ گروه از دوزهای مختلف آگونیست و آنتاگونیست در مرحله بیان حساسیت به مورفین)؛ تعداد اعضای هر گروه ۷ عدد در نظر گرفته شد. موش‌ها در قفس‌های مخصوص نگهداری حیوانات،

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

به‌صورت گروه‌های ۴-۳ تایی و با توزیع تصادفی نگهداری شده و آب و غذای کافی در دسترس آن‌ها قرار می‌گرفت. یک هفته قبل از شروع آزمایش موش‌ها به حیوان‌خانه دانشگاه انتقال داده می‌شدند. این کار برای رفع استرس ناشی از جابه‌جایی حیوانات و سازش به محیط جدید بود. محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دوره روشنایی- تاریکی ۱۲/۱۲ ساعته و دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد؛ بدون هر گونه آلودگی صوتی بود. تمامی آزمایش‌ها بر اساس اصول مندرج در کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله انجام شد.

داروها: شامل مورفین سولفاته (TEMAD، ایران)، باکلوفن و CGP35348 (Novartis Basel, Switzerland)، کتامین هیدرات و زایلزین (Alfasan Worden, Holland) بودند. مورفین به‌صورت زیر جلدی تزریق می‌شد (با غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲، ۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ mg/kg)، کتامین و زایلزین به شکل داخل صفاقی و به ترتیب با غلظت‌های ۷۰ و ۱۰ mg/kg، باکلوفن وCGP35348 به i-CeA و به حجم‌های ۱/۵، ۶ و ۱۲ میکروگرم/رت (µg/rat) تزریق می‌شدند [۱۷].

مراحل جراحی: موش‌ها به‌وسیله ترازو وزن شده و سپس داروهای بی‌هوشی به شکل S.C به موش‌ها تزریق می‌گردید. پس از بی‌هوشی کامل، موهای پشت سر حیوان را زدوده و حیوان به دستگاه استریوتاکس (instruments, USA Stoelting) منتقل می‌شد. سپس به‌وسیله قیچی استریل، پوست جمجمه را از ناحیه زیر چشم‌ها تا نزدیک گوش‌ها به‌طور طولی شکاف داده؛ سپس، پوست را توسط گیره‌هایی به طرفین کشیده و به‌وسیله پنبه استریل، روی استخوان را کاملاً تمیز نموده تا دو ناحیه برگما و لامبدا نمایان شوند. پس از تعیین نقاط فوق، محل قرارگیری کانول راهنما را با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون [۲۵] به مختصات: mm ۲/۱۲- (خلفی- قدامی)؛ ۴/۱ ±(میانی - جانبی) و ۷/۸- (خلفی- شکمی) محاسبه کرده، نقاط به‌دست‌آمده را علامت‌گذاری و سپس با استفاده از مته، دو سوراخ روی استخوان جمجمه تا پرده منتز ایجاد شد. در مرحله بعد، به کمک دستگاه استریوتاکس، کانول راهنما (شماره ۲۳) را درون محل‌های سوراخ شده قرار داده تا یک میلی‌متر بالاتر از ناحیهCeA قرار گیرد. سپس اطراف آن توسط آکریل‌آمید دندان‌پزشکی پوشانده شد. به‌این‌ترتیب، کانول راهنما در محل مورد نظر، با سفت شدن سیمان دندان‌پزشکی، ثابت شده و برای جلوگیری از مسدود شدن مجرای کانول، این مجرا توسط سیم فولادی ضد زنگ تا زمان تزریق دارو مسدود گردید. بعد از پایان جراحی، جهت از بین رفتن استرس و بهبود، یک هفته به موش‌ها استراحت داده می‌شد.

برای تزریق دارو به i-CeA از یک کانول تزریق شماره ۳۰ که توسط رابطی پلی‌اتیلنی به سرنگ هامیلتون ,Hamilton (USA) وصل شده بود استفاده شد. این کانول حدود یک دقیقه در سر حیوان باقی می‌ماند تا از انتقال دارو به هسته مورد نظر اطمینان حاصل شود.

القاء CPP: به منظور القاء CPP از جعبه‌ای چوبی دوبخشی (کرج، ایران) به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ cm (طول و عرض و ارتفاع) که توسط یک دریچه گیوتینی مرکزی می‌توانستند باهم در ارتباط باشند، استفاده شد. رنگ دیواره‌های هر دو طرف سفید؛ ولی هر بخش دارای علائم و تزئینات متمایز از طرف دیگر بود. هم‌چنین، در یک سمت جعبه از یک قطره منتل به‌عنوان محرک بویایی استفاده می‌شد. دوره آزمایش‌ها CPP پنج روز و ۳ مرحله بود که عبارت‌اند از [۱۸،۱۷] (شکل ۱): الف) مرحله پیش‌شرطی‌سازی یا آشنایی با محیط: در اولین روز القاء CPP، با برداشتن دریچه گیوتینی، هر حیوان به مدت ۲۵ دقیقه داخل دستگاه قرار می‌گرفت تا آزادانه در هر دو طرف دستگاه بگردد و با محیط آشنا شود. زمان سپری شده در هر قسمت دستگاه در این روز ثبت می‌شد. نتایج نشان داد، حیوانات تمایل ذاتی به هیچ یک از دو قسمت نشان نمی‌دهند؛ بر این اساس، روش کارشده از نوع غیر طرف‌دار است.

ب) مرحله شرطی‌سازی: حیوانات در ساعت ۹ صبح روز دوم شرطی‌سازی، مورفین را به‌صورت S.C دریافت می‌کردند و در حالی‌که دریچه گیوتینی بسته بود، به مدت ۴۵ دقیقه در یکی از دو قسمت دستگاه قرار می‌گرفتند. شش ساعت پس از تزریق (ساعت ۳ بعداز ظهر)، مجدد به حیوانات سالین تزریق می‌شد و آن‌ها به مدت ۴۵ دقیقه در قسمت مخالف جعبه قرار می‌گرفتند. روز سوم زمان تزریق مرفین و سالین برعکس می‌شد (صبح سالین و عصر مورفین). در روز چهارم، تزریقات مثل روز دوم بود.

ج) مرحله تست: در روز پنجم آزمایش، دریچه گیوتینی را برداشته و هر حیوان جداگانه داخل جعبه قرار می‌گرفت و برای مدت ۱۰ دقیقه اجازه حرکت آزادانه در دستگاه را داشت. مدت زمان توقف حیوان در هر قسمت دستگاه ثبت می‌شد و زمان توقف در قسمت دریافت دارو از زمان توقف حیوان در قسمت دریافت سالین کم شده و به‌عنوان نمره شرطی شدن در نظر گرفته می‌شد.

لازم به تذکر است که مراحل پیش‌شرطی سازی، با غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲، ۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ mg/kg از مورفین انجام شد تا دوزهای موثر و بی‌اثر مورفین برای مراحل بعدی کار تعیین شوند.

بیان حساسیت به مورفین [۱۸]: برای القاء حساسیت به مورفین، به مدت سه روز متوالی، هرروز یک‌بار و در زمان

www.SID.ir

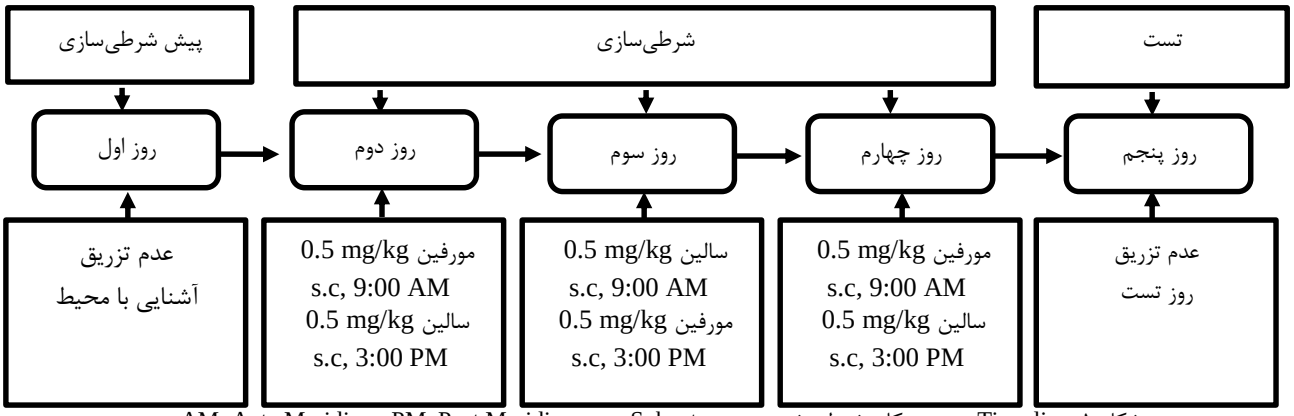
Archive of SID

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

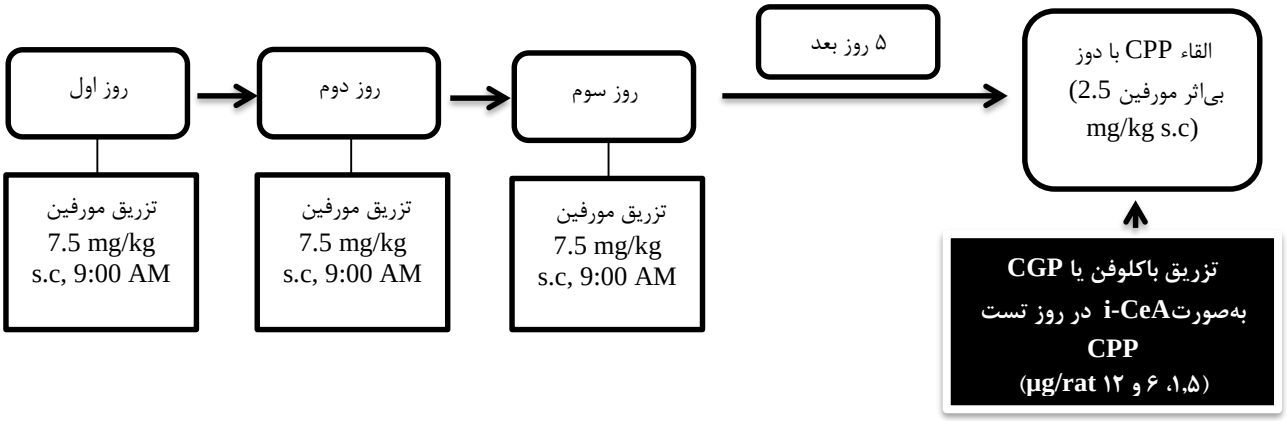
مشخص، دوز مؤثر مورفین (۷/۵ mg/kg) به حیوانات تزریق می‌گردید. در روز ششم، CPP با دوز بی‌اثر مورفین (mg/kg ۲/۵) انجام شد. در مرحله بیان، جانوران در روز تست CPP، داروی آگونیست یا آنتاگونیست را به‌صورت i-CeA در مدت یک دقیقه دریافت می‌کردند. پس از خروج کانول، تست انجام می‌شد (شکل ۲).

بافت‌شناسی [۲۶]: در انتهای آزمایش‌ها، به‌منظور اطمینان از محل تزریق داروها، حیوانات را کشته و مغز آن‌ها را پس از خارج کردن از جمجمه، درون محلول فرمالین ۱۰٪ فیکس کرده. پس از فیکس شدن مغزها، آن‌ها را برش داده و موقعیت تزریق به کمک بلودومتیلن مشخص می‌شد. صحت مکان کانول با تصویر پاکسینوس و واتسون مقایسه می‌شد (شکل ۳).

محاسبات آماری: همه نتایج به‌صورت میانگین ±انحراف معیار از میانگین Mean±S.E.M انجام شد. در هر گروه ۷ حیوان مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج به‌وسیله آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون کروس کارواليس ارزیابی شدند. در تمامی موارد P<۰/۰۵ به‌عنوان مرز معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شد. محاسبات آماری توسط نرم‌افزار آماری Prism (Version 5, San Diego, CA, USA, 1994) انجام شد و نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel رسم شدند.



شکل ۱. Time line ترجیح مکان شرطی شده. AM, Ante Meridiem; PM, Post Meridiem; s.c, Subcutaneous.

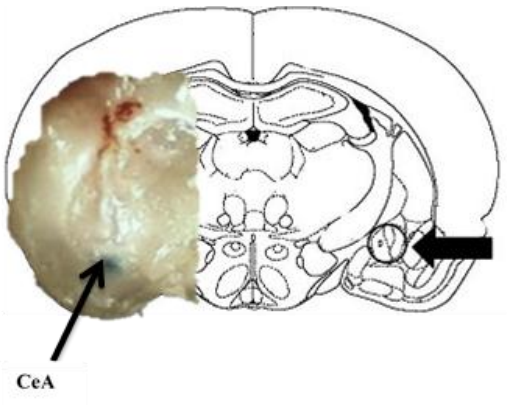


شکل ۲. Time line بیان حساسیت به مورفین. iCeA, Intra-CeA; AM, Ante Meridiem; s.c, Subcutaneous.

www.SID.ir

Archive of SID

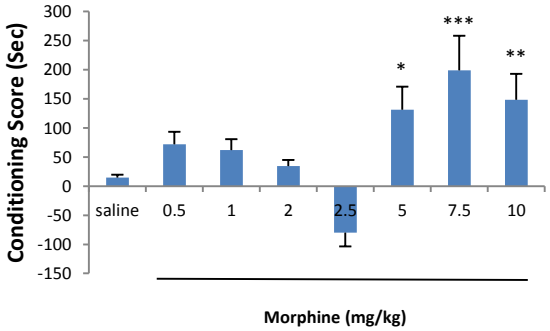
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019



شکل ۳. موقعیت کانول راهنما در هسته مرکزی آمیگدال (CeA) از برش بافتی مغز حیوان جراحی‌شده و مقایسه آن با اطلس پاکسینوس و واتسون

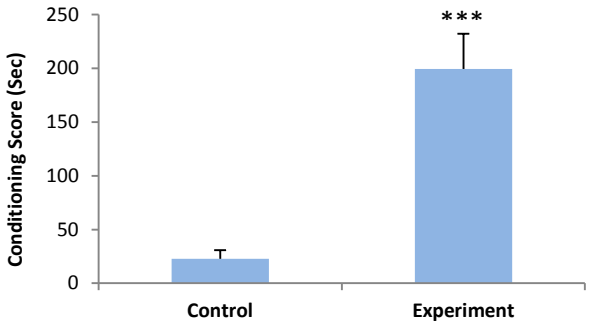
نتایج

تعیین دوز مؤثر و بی‌اثر مورفین: به‌منظور تعیین منحنی دوز- ریسپانس، تزریق مورفین با دوزهای افزایشی (S.C ۱۰ mg/kg و ۷/۵، ۵، ۲/۵، ۲، ۱، ۰/۵) انجام شد. نتایج نشان داد که در دوزهای S.C ۱۰ mg/kg و ۷/۵ و ۵ در حیوانات ترجیح مکان شرطی شده معنی‌داری را نشان می‌دهند؛ دوز ۷/۵ mg/kg با بهترین پاسخ، به‌عنوان دوز مؤثر و دوز ۲/۵ mg/kg با پایین‌ترین پاسخ به‌عنوان دوز بی‌اثر در نظر گرفته شدند (شکل ۴).



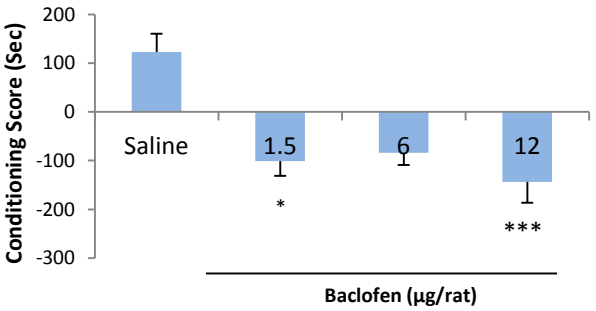
شکل ۴. منحنی دوز- پاسخ اثرات مورفین در ایجاد ترجیح مکان شرطی شده: (n = ۷ داده‌ها به‌صورت Mean±SEM و *P<0.05، **P<0.01، ***P<0.001 نسب به گروه سالین است).

اثر تجویز مورفین در گروه کنترل و موش‌های حساس شده به مورفین: موش‌ها در گروه آزمایش سه روز اول دوز mg/kg ۷/۵ مورفین را به‌صورت S.C دریافت کرده و نسبت به مورفین حساس شدند. ۵ روز بعد، CPP با دوز بی‌اثر مورفین (S.C و ۲/۵ mg/kg) القاء شد. حیوانات گروه کنترل در روزهای القاء حساسیت به‌جای مورفین سالین دریافت نمودند. گروه کنترل در روزهای شرطی‌سازی نسبت به دوز بسیار کم مورفین پاسخی از خود نشان ندادند؛ در حالی‌که در گروه آزمایش، شاهد افزایش شدید پاسخ موش‌ها به دوز بسیار پایین مورفین بودیم (شکل ۵).



شکل ۵. اثر مورفین (S.C و ۷/۵ mg /kg) در ایجاد ترجیح مکان شرطی شده در موش حساس شده (n = ۷ و داده‌ها به‌صورت Mean±SEM است. ***P<0.001 نسبت به گروه کنترل سنجیده شده است).

بررسی تزریق داخل هسته‌ای باکلوفن بر روی بیان حساسیت به مورفین: به‌منظور بررسی اثرات تجویز داخل هسته‌ای CeA باکلوفن در مرحله بیان حساسیت، پس از طی مراحل حساس‌سازی، مراحل شرطی‌سازی با دوز بی‌اثر مورفین S.C، ۲/۵ انجام شد و در روز تست دوزهای ۱۲ mg/kg و ۶ و ۱/۵ باکلوفن به i-CeA، به‌صورت جداگانه در گروه‌ها تزریق شد و مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۶). نتایج نشان داد که دوزهای ۱/۵ mg/kg و ۱۲ باعث کاهش معنی‌دار بیان حساسیت به مورفین شده‌اند؛ که بیش‌ترین کاهش مربوط به دوز ۱۲ mg/kg است.



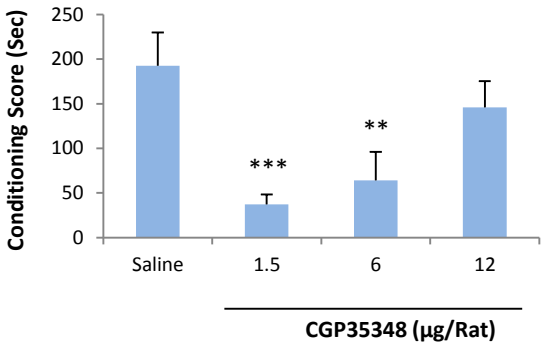
شکل ۶. اثرات تزریق آگونیست گیرنده GABAB (باکلوفن) به درون ناحیه CeA (هسته مرکزی آمیگدال) بر بیان مورفین در موش‌های حساس شده. (n = ۷ و داده‌ها به‌صورت Mean±SEM است. ***P<0.001 و *P<0.05 نسبت به گروه سالین سنجیده شده است).

بررسی تزریق داخل هسته‌ای CGP35348 بر روی بیان حساسیت به مورفین: جانوران حساس شده پس از طی مراحل CPP (با دوز بی‌اثر مورفین S.C، ۲/۵ mg/kg)، در روز تست با تزریق سه دوز ۱۲ mg/kg و ۶ و ۱/۵ CGP35348 به درون CeA مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان می‌دهد دوزهای ۱/۵ و ۶ mg/kg تأثیر کاهشی روی بیان CPP در موش‌های حساس شده به مورفین داشته‌اند (شکل ۷).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019



شکل ۷. اثرات تزریق آنتاگونیست گیرنده GABAB به درون CeA بر روی بیان حساسیت به مورفین (n = ۷ و داده‌ها به‌صورت Mean±SEM است. ***P<0.001 و **P<0.01 نسبت به گروه سالین سنجیده شده است).

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، دخالت گیرنده‌های $GABA_B$ ناحیه CeA بر روی ترجیح مکان شرطی شده موش‌های حساس شده بررسی شد. در تأیید آزمایش‌های قبلی [۱۸]، ولع به مصرف مرفین توسط افراد معتادی که پس از ترک، مجدداً تمایل به مصرف اپیوییدها دارند به دلیل حساسیت است. نتایج کار ما نشان داد که تجویز منقطع و مکرر مورفین سبب القای حساسیت به مورفین در حیوانات ماده است؛ به‌طوری‌که این حیوانات نسبت به نرها، پاسخ قوی‌تری به دوزهای کم مورفین نشان می‌دهند. حساسیت بیش‌تر جنس ماده نسبت به مورفین، در مطالعات قبلی نیز ثابت شده است [۲۸،۲۷،۱۷،۲].

نتایج شرطی‌سازی حاصل از این تحقیق، با نتایج حاصل از تحقیقات قبلی انجام‌شده بر روی موش‌های نر و همچنین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر و ماده، هم‌خوانی دارد؛ هر چند، تغییراتی در دوز مورفین در تحقیقات مختلف به چشم می‌خورد؛ با این وجود، یافته‌های ما ثابت می‌کند که اثرات پاداشی آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی می‌تواند در پاسخ به محرک‌های محیطی شرطی شود و در واقع، آثار دارو با محرک‌های محیطی جفت می‌شود [۲۶،۴]. در برخی تحقیقات نشان داده شده است که موش‌های ماده پاسخ‌گویی بهتری به مورفین را از خود نشان می‌دهند و این مسئله در ترجیح مکان شرطی شده نیز دیده شده است که علت آن را تأثیر تستوسترون بر افزایش متابولیسم مورفین در جنس نر ذکر کرده‌اند. به‌علاوه، به نظر می‌رسد یک حالت همکاری بین استروژن و مورفین در مهار نورون‌های $GABA_{erg}$ مغز وجود داشته باشد [۲۹]. در این تحقیق مقایسه بین موش‌های نر و ماده انجام نشد. همچنین، به دلیل برخی محدودیت‌ها، امکان استفاده از حیوانات با سیکل جنسی هم‌زمان وجود نداشت؛ که از جمله کاستی‌های کار است.

از نظر آناتومیک، مسیرهای دوپامینرژیک مربوط به سیستم مزولیمبیک که از ناحیه VTA، واقع در مزنسفال منشأ می‌گیرند و به قشر هسته آکومبنس، آمیگدال و هیپوکمپ ختم می‌شوند. هم‌چنین، مسیرهای بازگشتی از هسته آکومبنس، آمیگدال و هیپوکمپ به ناحیه VTA که مسیرهای $GABA_{erg}$، دینورفینی و گلوتاماتی هستند، نقش اصلی را در این پاسخ دارند. آزمایش‌ها نشان داده‌اند که تجویز مورفین به افزایش نورون‌های دوپامینی VTA منجر می‌شود، این افزایش فعالیت در نورون‌های دوپامینی باعث رها شدن بیش‌تر دوپامین در هسته آکومبنس و هم‌چنین آمیگدال و هیپوکمپ می‌گردد. دوپامین رهاشده در VTA و آمیگدال باعث القاء فعالیت حرکتی و لذت می‌گردد [۳۰،۲۶،۷]. از نظر مولکولی، مورفین با اثر بر گیرنده‌های μ اپیوییدی موجود در VTA؛ که بر روی نورون‌های واسطه‌ای $GABA_{erg}$ و یا پایانه‌های گابا که از هسته آکومبنس آمده‌اند، قرار دارند، باعث افزایش خروج K^+ از سلول و کاهش ورود Ca^{2+} به سلول می‌گردد. نتیجه این امر آن است که این پایانه‌ها هیپرپلاریزه شده و رها شدن نوروترانسمیتر GABA از آن‌ها کاهش می‌یابد. نوروترانسمیتر GABA بر گیرنده‌های خود که بر روی نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه VTA قرار دارند اثر کرده و این نورون‌ها را مهار می‌کند؛ به‌این‌ترتیب، مورفین عوامل مهار نورون‌های دوپامینی VTA را مهار می‌کند و در نتیجه نورون‌های دوپامینی فعالیت زیادی از خود نشان می‌دهند [۳۲،۳۱]. این افزایش فعالیت به معنای افزایش پاسخگویی نورون‌های هدف است. این‌که کدام گیرنده GABA و یا کدام گیرنده دوپامینی نقش مهم‌تری را در کار مورفین به عهده دارد محل بحث زیادی است.

مکانی از مغز که در بروز حساسیت دارویی تأکید زیادی بر آن می‌شود، هسته آکومبنس است. این هسته در واقع جایگاهی است که فعالیت‌های حرکتی ناشی از انگیزش و نیز بروز انگیزه برای کارهای مختلف، در آن جمع‌بندی می‌گردد. آزمایش‌های بافت‌شناسی نشان می‌دهند که ساختمان و شکل ظاهری نورون‌های این ناحیه در هنگام بروز حساسیت تغییر می‌کند. به‌طوری‌که طول دندریت نورون‌ها افزایش‌یافته و میزان شاخه، شاخه شدن آن‌ها زیاد می‌شود. این تغییرات بیانگر تغییر در الگوی ارتباط سیناپسی است که پایدارند و تا ماه‌ها باقی می‌مانند [۳۴،۳۳].

در مطالعات ما، باکلوفن در دوزهای ۱،۵ و ۱۲؛ و CGP35348 در دوزهای ۱،۵ و ۶ سبب کاهش معنی‌دار بیان حساسیت به مورفین شدند. با توجه به این نتایج، به نظر می‌رسد مکانیسم‌های وابسته به گیرنده‌های $GABA_B$ موجود در CeA در مرحله بیان ممکن است با القاء یک مدار مهاری، یا مهار یک مدار تحریکی باعث مهار حساسیت به مورفین شوند. در تحقیق

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

رفیعی‌راد و همکاران بر روی پوسته هسته آکومبنس، نتایجی مشابه با کار ما حاصل شده است؛ به‌طوری‌که، تجویز داخل هسته آکومبنس باکلوفن و CGP35348 باعث مهار کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های صحرایی حساس به مورفین شد [۱۷]. در تحقیقی دیگر، تزریق باکلوفن با دوزهای µg/rat ۱۲ و ۶ و ۱/۵ به داخل ناحیه CeA اثر معنی‌داری بر روی کسب حساسیت به مورفین نداشت. در مقابل، تزریق CGP35348 در همین دوزها، کسب حساسیت به مورفین را در موش‌های ماده کاهش داد [۲].

سایر مطالعات نشان می‌دهد که آمیگدال نمی‌تواند به‌تنهایی در مکانیسم‌های پاداشی دخالت داشته باشد. بنابراین، با توجه به ارتباطات وسیع آمیگدال و VTA؛ و آمیگدال و هسته آکومبنس، تحریک سیستم GABA در آمیگدال می‌تواند به یک مهار قوی در این دو هسته منتهی شود و در نتیجه بیان حساسیت به مورفین از بین می‌رود. همچنین، گزارش‌های متعددی وجود دارد که باکلوفن می‌تواند حساسیت رفتاری حاصل از مورفین را در جوندگان کاهش دهد؛ به‌طوری‌که در این تحقیقات، اثر مهاری باکلوفن می‌تواند سبب معکوس شدن حساسیت بیش از حد گیرنده‌های دوپامینی ناشی از مصرف مورفین شود [۳۵–۳۷].

تحقیقات نشان داده است که انواع متعددی از گیرنده‌های $GABA_B$ در غشاء نورون‌ها دیده می‌شوند: ۱– $GABA_B$ R1a ۲– $GABA_B$ R1b ۳– $GABA_B$ R2. گیرنده‌های نوع اول پیش‌سیناپسی، نوع دوم پس‌سیناپسی؛ و نوع سوم، پیش و پس سیناپسی می‌باشند [۱۳،۴۴]. فعالیت گیرنده‌های پیش‌سیناپسی $GABA_B$ موجب مهار ورود Ca^{2+} به داخل سلول و مهار ریلیز نوروترانسمیتر می‌شوند. در حالی‌که، فعال شدن گیرنده‌های پس‌سیناپسی منجر به باز شدن کانال‌های K^+ و هیپرپولاریزاسیون سلول می‌شوند. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مهار گیرنده‌های پیش‌سیناپسی $GABA_B$ منجر به انتشار بیش‌تر GABA از نورون‌های $GABA_{ergic}$ می‌شود و پاسخ‌های مهاری GABA را افزایش می‌دهند. CGP35348 دارویی است که معمولاً روی گیرنده‌های پیش‌سیناپسی اثر می‌کند و احتمالاً به دلیل تأثیر بر این دسته خاص گیرنده‌ها، اثری مشابه آگونیست از خود نشان داده است. از طرف دیگر، با توجه به این‌که در نتایج ما برخی از دوزهای آگونیست و آنتاگونیست اثر معنی‌داری بر روی بیان حساسیت به مورفین نداشته‌اند، ممکن است در برخی دوزها به‌صورت پیش‌سیناپسی و در برخی دیگر به‌صورت پس‌سیناپسی عمل کرده باشند. نتایج کار برخی از محققان نیز در تحریک و مهار گیرنده‌های $GABA_B$ مشابه کار ما بوده است [۳۹،۳۸]. علاوه بر این، تجویز منقطع مواد مخدر می‌تواند سبب تغییرات پس از گیرنده مانند G–پروتئین و تغییرات ساختاری گیرنده‌ها شود [۴۱،۴۰]؛ که می‌تواند بر روی پاسخ این دسته گیرنده‌ها اثر کند. همچنین، در حساسیت دارویی، علاوه بر نوروترانسمیترهای گابا، دوپامین و گلوتامات؛ و نوروپپتیدهای دیگری همچون انکفالین و دینورفین نیز نقش دارند [۴۲]. ممکن است در کار ما، بین داروهای مورد نظر و این دسته نوروپپتیدها تداخل عمل ایجادشده باشد که خروجی نهایی می‌تواند تحریکی یا مهاری باشد [۴۳]. همچنین تفاوت‌های جنسی و نوسانات هورمونی در طول دوره جنسی در موش‌های ماده می‌تواند نتایج را تحت تأثیر قرار دهد [۴۴]. تفاوت جنسیتی در حساسیت به مورفین ممکن است به علت فارماکولوژی گیرنده‌های اپیوییدی، تراکم این گیرنده‌ها، اتصال و لوکالیزاسیون؛ و تفاوت در آناتومی و فیزیولوژی نورون‌های درگیر در پاسخ دارویی باشد [۴۵]. تغییر در بیان ژن‌های خاص نیز ممکن است با نتایج حاصل، تداخل داشته باشند؛ به‌طوری‌که در چندین گزارش، رت‌های شرطی شده با مورفین افزایش معنی‌دار بیان ژن Fos در هسته‌های جانبی آمیگدال و نواحی دیگری از مغز را نشان دادند [۴۶]. از سوی‌دیگر، باتوجه به این‌که حساسیت به مورفین باعث کاهش حافظه می‌شود، به این ترتیب می‌توان فرض کرد که گیرنده‌های دوپامین نیز ممکن است در این اثر نقش مهمی ایفا کنند [۴۷].

در مجموع، باتوجه به این‌که هنگام تجویز داروهای آگونیست و آنتاگونیست مورد نظر، امکان فعال شدن مکانیسم‌های متفاوت و تداخل عوامل متعدد تحریکی و مهاری در نقاط مختلف مغز و ارتباط پیچیده این بخش‌ها با یک‌دیگر وجود دارد، قضاوت قطعی در مورد نقش گیرنده‌های $GABA_B$ در کاهش بیان حساسیت به مورفین وجود ندارد و عملاً نمی‌توان تصویر بسیار روشنی از مکان اثر باکلوفن و CGP35348 ارائه نمود؛ بااین وجود، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که امکان دارد تحریک و مهار گیرنده‌های $GABA_B$ موجود در CeA اثر بهبودی بخش بر ولع به مورفین داشته باشد. به همین دلیل، بررسی دقیق‌تر و چندجانبه این گیرنده‌ها و ارتباط آن‌ها با سایر عوامل بر بروز مکانیسم‌های مهاری و یا تحریکی که منجر به مهار بیان حساسیت به مورفین می‌شود، می‌تواند به فهم بهتر چگونگی کاهش حساسیت به مواد مخدر؛ کمک کند تا بر آن اساس، تدابیری مناسب در کاهش تمایل به مواد مخدر در جنس ماده اندیشیده شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری کادر دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله و مسئول خانه حیوانات این دانشگاه تقدیر و تشکر می‌کنند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

منابع

[1] Kim J, Ham S, Hong H, Moon C, Im HI. Brain reward circuits in morphine addiction. Mol Cells 2016; 39: 645-653.

[2] Alavian F, Ghiasvand S, Sahraei H, Rafiei-Rad M. Intervention of the Gamma-Aminobutyric acid type B receptors of the amygdala central nucleus on the sensitivity of the morphine-induced conditionally preferred location in wistar female rats. Addict Health 2017; 9: 110-117.

[3] Tritsch NX, Granger AJ, Sabatini BL. Mechanisms and functions of GABA co-release. Nat Rev Neurosci 2016; 17: 139-145.

[4] Vassoler FM, Wright SJ, Byrnes EM. Exposure to opiates in female adolescents alters mu opiate receptor expression and increases the rewarding effects of morphine in future offspring. Neuropharmacology 2016; 103: 112-121.

[5] Alavian F, Ghiasvand S. GABAB receptors within the central nucleus of amygdala may involve in the morphine-induced incentive tolerance in female rats. Iran J Basic Med Sci 2017; 20: 822-828.

[6] Rashidy-Pour A, Vafaei AA. The effect s of muscimol injection into basolateral amygdala on spatial memory processing in place avoidance learning task. Koomesh 2001; 2: 73-81. (Persian).

[7] Fields HL, Margolis EB. Understanding opioid reward. Trends Neurosci 2015; 38: 217-225.

[8] Mohammadian Z, Sahraei H, Meftahi GH, Ali-Beik H. Effects of unilatral and bilateral inhibition of rostral ventral tegmental area and central nucleus of amygdala on morphine-induced place conditioning in male Wistar rat. Clin Exp Pharmacol Physiol 2017; 44: 403-412.

[9] Crossman AR, Neary D. Neuroanatomy E-Book: An Illustrated Colour Text: Elsevier Health Sciences; 2014.

[10] Sahraei H, Amiri YA, Haeri-Rohani A, Sepehri H, Salimi SH, Pourmotabbed A, et al. Different effects of GABAergic receptors located in the ventral tegmental area on the expression of morphine-induced conditioned place preference in rat. Eur J Pharmacol 2005; 524: 95-101.

[11] Hiroi N, White NM. The lateral nucleus of the amygdala mediates expression of the amphetamine-produced conditioned place preference. J Neurosci 1991; 11: 2107-2116.

[12] Chalabi-Yani D, Sahraei H, Meftahi GH, Hosseini SB, Sadeghi-Gharajehdaghi S, Beig HA, et al. Effect of transient inactivation of ventral tegmental area on the expression and acquisition of nicotine-induced conditioned place preference in rats. Iran Biomed J 2015; 19: 214-219.

[13] Mirnajafi-Zadeh J, Sheibani V, Palizvan MR, Sadegh M, Zeinali T. The role of GABAA receptor activity in post-ictal depression period in a rat kindling model of epilepsy. Koomesh 2009; 10: 85-94. (Persian).

[14] Razavi Y, Katebi N, Zeighamy Alamdary s, Oryan S, Khodagholi F, Haghparast A. Changes in apoptotic factors caspase-3, PARP and Bax/Bcl-2 ratio in the ventral tegmental area after the acquisition and extinction of morphine-induced conditioned place preference in the rat. Koomesh 2013; 14: 404-413. (Persian).

[15] Davis M, Rainnie D, Cassell M. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. Trends Neurosci 1994; 17: 208-214.

[16] Roberto M, Madamba SG, Moore SD, Tallent MK, Siggins GR. Ethanol increases GABAergic transmission at both pre-and postsynaptic sites in rat central amygdala neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 2053-2058.

[17] Rafieirad M, Sahraei H, Haeri RS, Sepehri H, Alavian DS, Ghoshouni H, Nourouzzadeh A. 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. Physiol Pharmacol 2007; 11: 182-191. (Persian).

[18] Sahraei H, Etemadi L, Rostami P, Pourmotabbed A, Zarrindast MR, Shams J, et al. GABA B receptors within the ventral tegmental area are involved in the expression and acquisition of morphine-induced place preference in morphine-sensitized rats. Pharmacol Biochem Behav 2009; 91: 409-416.

[19] Karami M, Zarrindast MR, Sepehri H, Sahraei H. Role of nitric oxide in the rat hippocampal CA1 area on morphine-induced conditioned place preference. Eur J pharmacol 2002; 449: 113-119.

[20] Haghparast A, Moaddab M, Ebrahimzadeh-Sarvestani M, Kermani M. Effects of reversible inactivation of the ventral tegmental area on the firing rate of neurons in the shell sub-region of the nucleus accumbens and on morphine-induced conditioned place preference in the rat. Koomesh 2012; 13: 189-200. (Persian).

[21] Mobasher M, Sahraei H, Sadeghi-Rad B, Kamalinejad M, Shams J. The effects of crocus sativus extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. J Rafsanjan Univ Med Sci 2006; 5: 143-150. (Persian).

[22] Rahimi, MA. A review on the prevalence and the patterns of drug abuse in women in Iran. Soc Welfare 2004; 3: 203-226..

[23] Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. Prog Neurobiol 1998; 56: 613-672.

[24] McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. Behav Brain Res 1999; 101: 129-152.

[25] Paxinos G, Franklin KBJ. The mouse brain in stereotaxic coordinates: Gulf Professional Publishing; 2004.

[26] Sadeghi-Gharajehdaghi S, Sahraei H, Bahari Z, Meftahi GH, Jahromi GP, Ali-Beik H. Effect of amygdaloid complex inhibition on nicotine-induced conditioned place preference in rats. J Appl Pharmace Sci 2017; 7: 040-47. (Persian0.

[27] Lutz P-E, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends Neurosci 2013; 36: 195-206.

[28] Fattore L, Fadda P, Antinori S, Fratta W. Role of opioid receptors in the reinstatement of opioid-seeking behavior: an overview. Methods Mol Biol 2015: 281-293.

[29] Carroll ME, Lynch WJ, Roth ME, Morgan AD, Cosgrove KP. Sex and estrogen influence drug abuse. Trends Pharmacol Sci 2004; 25: 273-279.

[30] Haghparast A, Moaddab M, Ebrahimzadeh-Sarvestani M, Kermani M. Effects of reversible inactivation of the ventral tegmental area on the firing rate of neurons in the shell sub-region of the nucleus accumbens and on morphine-induced conditioned place preference in the rat. Koomesh 2012; 13: 189-200. (Persian).

[31] Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? Can J Physiol Pharmacol 1998; 76: 252-258.

[32] Xi ZX, Stein EA. GABAergic mechanisms of opiate reinforcement. Alcohol Alcohol 2002; 37: 485-494.

[33] Crow JM. Biomedicine: Move over, morphine. Nature 2016; 535: S4-S6.

[34] Vanderschuren LJ, Tjon GH, Nestby P, Mulder AH, Schoffelmeer AN, De Vries TJ. Morphine-induced long-term sensitization to the locomotor effects of morphine and amphetamine depends on the temporal pattern of the pretreatment regimen. Psychopharmacology 1997; 131: 115-122.

[35] Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. J Mol Psychiatry 2013; 1: 9.

[36] Woo SH, Kim HS, Yun JS, Lee MK, Oh KW, Seong YH, et al. Inhibition of baclofen on morphine-induced hyperactivity, reverse tolerance and postsynaptic dopamine receptor supersensitivity. Pharmacol Res 2001; 43: 335-340.

[37] Leite-Morris KA, Fukudome EY, Shoeb MH, Kaplan GB. GABAB receptor activation in the ventral tegmental area inhibits the acquisition and expression of opiate-induced motor sensitization. J Pharmacol Exp Ther 2004; 308: 667-678.

[38] Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA B receptors. Physiol Rev 2004; 84: 835-867.

[39] Macey DJ, Froestl W, Koob GF, Markou A. Both GABA B receptor agonist and antagonists decreased brain stimulation reward in the rat. Neuropharmacology 2001; 40: 676-685.

[40] Kobrin KL, Moody O, Arena DT, Moore CF, Heinrichs SC, Kaplan GB. Acquisition of morphine conditioned place preference increases the dendritic complexity of nucleus accumbens core neurons. Addic Biol 2016; 21: 1086-1096.

[41] Amantea D, Tessari M, Bowery NG. Reduced G-protein coupling to the GABA B receptor in the nucleus accumbens and the medial prefrontal cortex of the rat after chronic treatment with nicotine. Neurosci Lett 2004; 355: 161-164.

[42] Kudo T, Konno K, Uchigashima M, Yanagawa Y, Sora I, Minami M, Watanabe M. GABA ergic neurons in the ventral tegmental area receive dual GABA/enkephalin- mediated inhibitory inputs from the bed nucleus of the stria terminalis. Eur J Neurosci 2014; 39: 1796-1809.

[43] Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 165-175.

[44] Becker JB, Hu M. Sex differences in drug abuse. Front Neuroendocrinol 2008; 29: 36-47.

[45] Loyd DR, Murphy AZ. Sex differences in the anatomical and functional organization of the periaqueductal gray- rostral

www.SID.ir

Archive of SID

ventromedial medullary pathway in the rat: a potential circuit mediating the sexually dimorphic actions of morphine. J Comp Neurol 2006; 496: 723-738.

[46] Harris GC, Aston-Jones G. Enhanced morphine preference following prolonged abstinence: association with increased Fos expression in the extended amygdala. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 292-299.

[47] Harrod SB, Mactutus CF, Bennett K, Hasselrot U, Wu G, Welch M, Booze RM. Sex differences and repeated intravenous nicotine: behavioral sensitization and dopamine receptors. Pharmacol Biochem Behav 2004; 78: 581-592.

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

www.SID.ir

Archive of SID

Effects of central amygdala GABA-B on expression of morphine-induced sensitivity in female rats

Firoozeh Alavian (Ph.D)[*1], Hedayat Sahraei (Ph.D)[2], Saeedeh Ghiasvand (Ph.D)[3]

1- School of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

2- Dept. of Physiology and Biophysics and Behavioral Sciences Research Center (BSRC), School of Medicine, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Dept. of Biology, School of Basic Sciences, Malayer University, Malayer, Iran

* Corresponding author. +98 9133217068 f.alavian@cfu.ac.ir

Received: 27 Oct 2017; Accepted: 27 Oct 2018

***Introduction**:* Dependence on morphine and its complications are considered as a major health problem in the world; however, efforts to overcome this problem have failed due to the severity of drug dependence. Amygdala core nucleus (CeA) is one of the most important areas affecting the effects of morphine rewards. The GABAergic system in this nucleus; especially the GABAB receptors plays an important role in modulating the morphine's euphoric effects. In this study, the effects of intra-CeA injection of baclofen (GABAB receptor agonist) and CGP35348 (GABAB receptor antagonist) were studied on morphine sensitivity expression by conditioned place preference (CPP).

***Materials and Methods**:* Five days after surgery, different doses of morphine (0.5, 1, 2, 2.5, 5, 7.5 and 10 mg/kg) were administered subcutaneously (S.C) to determine the effective and ineffective dosages of morphine. Importantly, in order to induce sensitivity, the effective dose of morphine (7.5 mg/kg) was injected once daily for 3 days; followed by 5 days' rest, and on the 9th day, the CPP was started with the ineffective dose of morphine (2.5 mg/kg). Doses of 1.5, 6 and 12 µg/rat of baclofen and CGP35348 were injected into the CeA, 10 minutes before the CPP test.

Results: Both agonist and antagonist significantly reduced the expression of morphine sensitivity in the female rats.

Conclusion: GABA-B receptors within the CeA may interfere with the conditioned place preference expression of morphine sensitive female rats. It is possible that these receptors could be used as drug abuse goals.

***Keywords**:* Morphine, Receptors, GABA-B, Rats

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 11:06 +0430 on Tuesday May 14th 2019

www.SID.ir