



Research Article

## Effects of Desipramine on Morphine- Induced Conditioned Place Preference in Mice

Ramin Rezaee <sup>1</sup> , Kaveh Tabrizian <sup>2</sup> , Mohammad Amir Anani <sup>2</sup> , Vahideh Ghorani <sup>1</sup> , Mahmoud Hashemzaei <sup>2,\*</sup> 

<sup>1</sup> Clinical Research Development Unit, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

\* **Corresponding author:** Mahmoud Hashemzaei, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran. E-mail: [hashemzaeim@zbmu.ac.ir](mailto:hashemzaeim@zbmu.ac.ir)

DOI: [10.52547/nkums.13.2.1](https://doi.org/10.52547/nkums.13.2.1)

### How to Cite this Article:

Rezaee R, Tabrizian K, Anani MA, Ghorani V, Hashemzaei M. Effects of Desipramine on Morphine-Induced Conditioned Place Preference in Mice. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2021;**13**(2):1-7. DOI: 10.29252/nkjms-13021

Received: 26 Oct 2020

Accepted: 16 Feb 2021

### Keywords:

Morphine, Desipramine,  
Conditioned Place Preference,  
Mice

### Abstract

**Introduction:** In this study, we aimed to investigate the effects of Desipramine on morphine dependence and inhibition of reinstatement using the Conditioned Place Preferences (CPP) test in mice.

**Methods:** In this study, two protocols were used to evaluate morphine dependency and reinstatement: In one of these protocols, 40 mice were equally assigned into 8 groups of normal saline, normal saline/morphine, three groups of morphine/DES (12.5, 25 and 50 mg/kg/day with morphine 40 mg/kg) and three groups of DES (12.5, 25 and 50 mg/kg). The time spent in the black and white compartments was calculated on day 3 and 8. In the next step, 20 mice were equally divided into 4 groups: one received normal saline/morphine and the other three groups received morphine/DES at 12.5, 25 and 50 mg/kg/d. In the other protocol, animals underwent a period of abstinence, then, they received 10 mg/kg morphine as a reminder dose in order to elucidate morphine reinforcement. Finally, the time spent in white and black box were calculated.

**Results:** The results confirmed animals addiction following morphine administration (40 mg/kg for four days), in CPP apparatus. In the first protocol, DES at 25 and 50 mg/kg significantly reduced morphine tendency. In the second protocol, DES at 25 and 50 mg/kg significantly reduced morphine reinstatement. But, DES 12.5 mg/kg did not commit morphine reinstatement.

**Conclusions:** The results confirmed that DES 25 and 50 mg/kg prohibited morphine tendency and reinstatement.



## اثر دزپیرامین بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش سوری

رامین رضایی<sup>۱</sup>، کاوه تبریزیان<sup>۲</sup>، محمد امیر عنانی<sup>۲</sup>، وحیده قرآنی<sup>۱</sup>، محمود هاشم زایی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

\* نویسنده مسئول: محمود هاشم زایی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران.

ایمیل: hashemzaeim@zsbmu.ac.ir

DOI: 10.52547/nkums.13.2.1

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۸/۰۵	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۲۸	مقدمه: در این مطالعه اثر دزپیرامین بر وابستگی ناشی از مورفین و تمایل به مصرف مجدد آن با تست ترجیح مکان شرطی شده (Conditioned Place Preference (CPP)) در موش بررسی شد.
واژگان کلیدی: مورفین، دزپیرامین، ترجیح مکان شرطی شده، موش سوری	<b>روش کار:</b> در روش اول، در مرحله اول ۴۰ موش در ۸ گروه (۱: نرمال سالین، ۲: نرمال سالین/مورفین، ۳-۵: مورفین/دزپیرامین (۱۲،۵، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلو گرم+ مورفین ۴۰ میلی گرم/کیلو گرم)، ۶-۸: دزپیرامین به تنهایی (۱۲،۵، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلو گرم)، تقسیم شدند. پس از شرطی شدن، تمایل موش به خانه سیاه و سفید با محاسبه زمان سپری شده در این خانه ها، در روزهای سوم تا هشتم مقایسه شد. در مرحله دوم، ۲۰ موش در ۴ گروه (۱: نرمال سالین/مورفین و ۲-۴: مورفین/دزپیرامین (دوزهای مختلف) تقسیم شدند. در روش دوم، موش ها تحت یک مرحله ترک قرار گرفته و پس از آن دوز یادآوری ۱۰ میلی گرم/کیلو گرم تجویز گردید و تمایل موش به خانه سفید ارزیابی شد.
	<b>یافته ها:</b> اعتیاد حیوانات بعد از تجویز مورفین (۴۰ میلی گرم/کیلو گرم برای چهار روز)، در دستگاه CPP، تأیید شد. در روش اول، دزپیرامین با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلو گرم به طور قابل توجهی تمایل به مورفین را کاهش داد و این دوزها در روش دوم، به طور قابل توجهی برگشت مجدد به مورفین را کاهش دادند. دزپیرامین ۱۲،۵ میلی گرم/کیلو گرم منجر به کاهش بازگشت مجدد به مورفین نشد.
	<b>نتیجه گیری:</b> دزپیرامین می تواند ترجیح مکان و وابستگی جسمی به مورفین را مهار کند.

## مقدمه

(۱، ۳). بنابراین یافتن راه حلی فارماکولوژیک که باعث درمان رفتار جست و جوگرانه در بیماران معتاد شود اهمیت زیادی دارد. سیستم گلوتامینرژیک در پدیده ی وابستگی به مورفین نقش مهم و کلیدی دارد و مسدود شدن فعالیت گلوتامات به وسیله ی آنتاگونیست گیرنده (NMDA (N-methyl-D-aspartate) تحمل به مورفین را از بین می برد، زیرا این مواد اثری بر قدرت مورفین در حیوانات سالم نداشته اند (۴). از جمله دکسترومتورفان که تجویز همزمان آن با مورفین در طول دوره حاملگی رت سبب کاهش سندرم محرومیت در نوزادان می شود، در حیوان نیز علاوه بر کاهش سندرم محرومیت، تحمل به اپیوئید را کاهش می دهد (۵). بر عکس تجویز ۴-آمینوپیریدین که یک بلوک کننده ی کانال پتاسیمی است سبب افزایش رهاسازی گلوتامات و در نتیجه افزایش وابستگی فیزیکی به مورفین و سندرم محرومیت می شود (۶). محققین لازم دانستند که مدارهای نورونی خاصی که در مغز در فرآیند پاداش نقش داشتند را مشخص کنند، ناحیه ی تگمنتوم شکمی (Ventral tegmental area, VTA)، نوکلئوس آکومبنس (Nucleus accumbens, NAcc)

اصلی ترین مشکل در روند ترک اعتیاد، بازگشت مجدد به مواد مخدر، مدتی بعد از ترک مصرف می باشد. در واقع در اکثر بیماران مرحله ی سم زدایی به خوبی انجام می شود، ولی تمایل روانی بیمار به مواد مخدر باعث می شود بعد از مدتی مجدداً رفتار جست و جو مواد در او شروع شده و منجر به مصرف و اعتیاد دوباره گردد. قبلاً داروهای مختلفی جهت کاهش این تمایل مورد مطالعه قرار گرفته اند و نتایج آن نیز منتشر شده است (۱). در یکی از این مطالعات نشان داده شد که Corticotropin-releasing factor receptor antagonist به نام Alpha helical CRF می تواند تمایل مجدد به مورفین را در طولانی مدت، کاهش دهد (۲). در یکی دیگر از این مطالعات نشان داده شد که سمانتین، یک مهار کننده انتقال گلوتاماترژیک، سبب مهار تمایل به مورفین می شود (۱). این مطالعات نشان دادند که روش های فارماکولوژیک می توانند یکی از روش های موثر برای کاهش مشکلات اعتیاد بکار روند و تست های حیوانی میتواند یک غربالگری مناسبی برای این مواد باشد و چون دزپیرامین به شکل دارو در حال استفاده می باشد، میشود این دارو را با مشکلات کمتری به مرحله تجویز رساند

آمپول مورفین سولفات (۱۰ mg/cc) خریداری شده از شرکت داروپخش، سرم نرمال سالین تزریقی ۰/۹ درصد محصول شرکت داروپخش (تهران، ایران)، دزیپرامین خریداری شده از شرکت داروسازی عیبی (تهران، ایران)، اسانس موز و اسید استیک ۱۰٪.

### حیوانات

در این پژوهش از موش های نرسفید نژاد سوری، تهیه شده از حیوان خانه ی دانشگاه علوم پزشکی زابل استفاده شد. وزن موش های مورد استفاده  $23 \pm 3$  گرم بود و در مدت زمان نگه داری در دمای  $23 \pm 3$  درجه سانتی گراد به غذای فشرده مخصوص موش ها و آب دسترسی نامحدود داشتند. نگهداری موش ها به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود و از هر حیوان فقط یکبار استفاده شد.

### روش القای ترجیح مکان شرطی شده (CPP) Conditioned place preference

#### دستگاه CPP

جعبه ی CPP دارای ۳ قسمت (۳۰×۳۰×۳۵ سانتی متر) از جنس پلکس گلس می باشد. خانه ی سیاه، خانه ی سفید و خانه ی میانی که خاکستری رنگ است و توسط گیوتین ها از دو بخش دیگر جدا می شود. دیواره ها و کف هر کدام از این بخش ها به رنگ گفته شده در آمده است. بستر این جعبه به وسیله ی یک تور فلزی پوشانده شده است که اندازه ی منافذ این توری در بخش سیاه بزرگتر از بخش سفید است. در خانه سیاه در فاصله ی مشخص از کف یک پنبه ی آغشته به اسیتیک اسید ۱۰ درصد و در خانه ی سفید پنبه ی آغشته به اسانس موز قرار داده شد تا خانه ها علاوه بر تفاوت رنگ و زبری بستر از نظر رایحه هم با هم متفاوت باشند (۴).

#### مرحله اول آزمایش

##### مرحله پیش شرطی شده

هر موش را به تنهایی داخل CPP گذاشته، گیوتین ها را بالا می کشیم تا موش آزادانه بین دو خانه سیاه و سفید رفت و آمد کند، هر موش به مدت ۹۰۰ ثانیه تحت نظر قرار گرفته شد و با کورنومتر مدت زمان حضور موش در هر یک از خانه ها ثبت شد و موش هایی که بیش از ۶۶ درصد به یک خانه تمایل داشتند از مطالعه حذف شدند (۴).

##### مرحله شرطی سازی

موش های باقیمانده در هشت گروه پنج تایی قرار داده شدند:

- گروه اول: گروه نرمال سالین

در روز چهارم آزمایش به دو طرف شکم موش های این گروه نرمال سالین (۱ mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ۶۰ دقیقه داخل خانه سیاه قرار داده شدند سپس هر موش چهار ساعت خارج از CPP نگهداری شدند دوباره به دو طرف شکم آنها نرمال سالین تزریق شد و ۶۰ دقیقه داخل خانه سفید قرار داده شدند این عمل به مدت چهار روز متوالی بر روی پنج موش این گروه انجام شد.

- گروه دوم: گروه مورفین

در روز چهارم به دو طرف شکم موش های این گروه نرمال سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ۶۰ دقیقه داخل خانه سیاه قرار داده شدند سپس هر موش چهار ساعت خارج از CPP نگهداری شدند بعد

و مسیر پیش مغز میانی (medial forebrain bundle, MFB) که مسئول اتصال VTA و NAcc می باشد) هر سه به عنوان مناطق اصلی موثر در پروسه ی پاداش مطرح هستند (۴، ۷، ۸). سایر مسیر های نورو ترانسسمیتری از قبیل هسته ی آمیگدال و کورتکس فرونتال و پرفرونتال که به ترتیب در بروز احساسات و برنامه ریزی و قضاوت موثرند از طریق ارتباط با این ۳ ناحیه می توانند در بروز پاداش موثر باشند. MFB شامل یکسری نورون های دوپامینرژیک، نورآدرنرژیک و سرتونرژیک است که از بین آن ها سیستم دوپامینرژیک به عنوان مهم ترین سیستم در پاداش مطرح است و پاداش های طبیعی و مصنوعی (مثل غذا، sex و استفاده از مواد مخدر) باعث فعال شدن این مسیر می شوند که در نتیجه ی آن سطح دوپامین در نوکلئوس آکومینس افزایش می یابد (۴). مواد مورد سوء استفاده می توانند روی این مسیر پاداشی چه به صورت مستقیم یا غیر مستقیم از طریق تغییر در فعالیت سایر نوروترانسسمیترها که اثر تنظیمی بر مسیر مزولیمبیک - دوپامینرژیک دارند اثر بگذارند همچنین مسیرهای نوروترانسسمیتری گابا، اپیوئید، سروتونین، استیل کولین و نوراپینفرین همه می توانند در نقاط متنوع با سیستم مزولیمبیک-دوپامینرژیک تداخل کنند و روی آن اثرگذار باشند (۹).

مطالعات حیوانی نشان داده اند که اپیوئیدها می توانند اثرات تقویتی خود را به صورت مستقیم از طریق تنظیم مسیر مزولیمبیک اعمال کنند (۹). اپیوئیدها به وسیله ی افزایش فعالیت نورون های دوپامینی VTA میزان آزادسازی دوپامین را در NAcc افزایش می دهند که این اثر خود از طریق فعال سازی رسپتورهای (Mu-opioid) Mu (receptor) موجود در نورون های گابا (در VTA) اعمال می شود هم چنین اپیوئیدها به صورت مستقیم اثرات غیر وابسته به دوپامین در NAcc دارند (۹).

دزیپرامین یک ضدافسردگی سه حلقه ای از مشتقات دی بنزازپین است. ضدافسردگی های سه حلقه ای از مهارکننده های موثر و پر قدرت سروتونین و مهارکننده ی خوب برداشت مجدد نوراپی نفرین می باشد (۱۰). این دارو علی رغم داشتن اثرات ضد افسردگی در کاهش درد در ۶۱٪ افرادی که از نوروپاتی دیابتی رنج می بردند نیز موثر است (۱۰). دزیپرامین اثرات آرام بخشی کمتری نسبت به سایر ضدافسردگی های سه حلقه ای نشان می دهد و اثرات انتی کولینرژیک کمتری همچون خشکی دهان، تاری دید و احتباس ادراری دارد (۱۰). در مورد اثرات داروهای ضد افسردگی و تمایل به مورفین مطالعات زیادی انجام شده است (۱۱، ۱۲). در بعضی از این مطالعات ثابت شده است که مصرف همزمان این داروها در افراد معتاد، شرطی شدن را افزایش می دهند (۱۳). اما بیشتر مطالعات نشان داد که ضد افسردگی های سه حلقه ای سبب کاهش تمایل به مورفین و هم چنین کاهش بازگشت مجدد می شود (۱۲، ۱۴، ۱۵). در مورد دزیپرامین مطالعات نشان دادند که این دارو بر روی وابستگی به هروئین اثرات کاهشی نشان داده و بنابراین به نظر می رسد که دزیپرامین در وابستگی زدایی به مخدر مورفین نیز تاثیر داشته باشد (۱۱، ۱۲، ۱۵).

### روش کار

#### مواد مورد نیاز

### مرحله قبل از شرطی شدن یا پیش شرطی شدن

این مرحله مشابه روش اول است یعنی هر موش را به تنهایی داخل CPP گذاشته و گیوتین ها بالا کشیده می شوند تا موش آزادانه بین دو خانه سیاه و سفید رفت و آمد کند. هر موش به مدت ۹۰۰ ثانیه تحت نظر قرار گرفته شد و با کورنومتر مدت زمانی که هر موش در هر خانه حضور دارد اندازه گرفته می شود و موش هایی که بیش از ۶۶ درصد به یک خانه تمایل داشتند، حذف شدند.

### مرحله شرطی شدن

در این روش موش ها را به چهار گروه پنج تایی به صورت زیر دسته بندی نمودیم:

- گروه یک: نرمال سالین و مورفین معادل  $mg/kg 40$
- گروه دو: مورفین معادل  $mg/kg 40$  و دزیپرامین معادل  $mg/kg 12.5$
- گروه سه: مورفین معادل  $mg/kg 40$  و دزیپرامین معادل  $mg/kg 25$
- گروه چهار: مورفین معادل  $mg/kg 40$  و دزیپرامین معادل  $mg/kg 50$

در مرحله دوم آزمایش، روش کار تا روز ۸ شبیه مرحله اول آزمایش یعنی بررسی میزان ایجاد وابستگی می باشد.

### مرحله از بین بردن تمایل به مورفین

این مرحله ۷ روز به طول انجامید و طی این ۷ روز موش ها هیچ دارویی دریافت نکردند و روزانه به مدت ۶۰ دقیقه داخل دستگاه CPP گذاشته شدند و آزادانه داخل آن رفت و آمد کردند تا تمایل ایجاد شده به مورفین در مرحله شرطی شدن به تدریج از بین برود (۱۶).

### مرحله ایجاد تمایل مجدد به مورفین

در روز شانزدهم ابتدا هر موش به مدت ۹۰۰ ثانیه داخل دستگاه CPP قرار داده شد و میزان حضور آن را داخل خانه سیاه و سفید ثبت کردیم، سپس تک دوز نرمال سالین و مورفین معادل  $mg/kg 10$  به گروه یک و تک دوز مورفین معادل  $mg/kg 10$  به همراه دزیپرامین معادل  $mg/kg 12.5$  و  $mg/kg 25$  به ترتیب به گروه های دو و سه و چهار تزریق شد. نیم ساعت بعد از تزریق، هر موش به مدت ۹۰۰ ثانیه داخل CPP قرار داده شدند و میزان حضور آنها در خانه های سیاه و سفید ثبت گردید (جدول ۱).

به آنها معادل  $mg/kg 40$  مورفین و به همان حجم نرمال سالین تزریق شد و ۶۰ دقیقه داخل خانه سفید قرار داده شدند این عمل به مدت ۴ روز متوالی روی ۵ موش این گروه انجام شد (۱۶).

- گروه سوم الی پنجم: مورفین معادل  $mg/kg 40$  و دزیپرامین معادل  $mg/kg 12.5$  و  $mg/kg 25$  و  $mg/kg 50$  (۱۱، ۱۷)

در روز چهارم به این گروه، نرمال سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ۶۰ دقیقه داخل خانه سیاه قرار داده شدند سپس هر موش چهار ساعت خارج از CPP نگهداری شدند، سپس به آنها  $mg/kg 40$  مورفین و در هر گروه به صورت مجزا دزیپرامین معادل  $mg/kg 12.5$  و  $mg/kg 25$  و  $mg/kg 50$  تزریق شد و ۶۰ دقیقه داخل خانه سفید قرار گرفتند این عمل به مدت چهار روز متوالی و روی پنج موش این گروه انجام شد (۱۶).

- گروه ششم الی هشتم: دزیپرامین معادل  $mg/kg 12.5$  و  $mg/kg 25$  و  $mg/kg 50$  در این گروه ها دزیپرامین به تنهایی معادل  $mg/kg 12.5$  و  $mg/kg 25$  و  $mg/kg 50$  تزریق شد. بقیه مراحل مانند گروه های قبلی انجام گرفت (۱۶).

### مرحله پس از شرطی سازی (مرحله ی آزمون)

در روز هشتم هر موش به مدت ۹۰۰ ثانیه داخل CPP قرار گرفته، گیوتین ها برداشته شد تا موش آزادانه بین خانه های سیاه و سفید تردد نماید، میزان حضور موش در هر یک از این دو خانه ثبت شد و سپس تمایل موش به خانه سیاه و سفید در روز هشتم با روز سوم مقایسه شد. جعبه CPP علاوه بر خانه های سیاه و سفید دارای یک خانه خاکستری است که در مرکز جعبه قرار گرفته و توسط گیوتین ها از خانه های سیاه و سفید جدا شده است، مدت زمانی که موش در این خانه قرار گرفته است را به طور مساوی بین خانه های سیاه و سفید تقسیم نمودیم (۱۶).

### مرحله دوم آزمایش

#### آشنایی مرحله

مشابه مرحله ی قبل تعدادی موش را به مدت دو روز داخل جعبه CPP گذاشته، گیوتین ها را برمی داریم تا موش داخل جعبه آزادانه رفت و آمد کند و با محیط آشنا شود بدین منظور هر موش ۲۰ دقیقه داخل جعبه قرار می گیرد. پس از پایان دو روز اول که برای آشنایی حیوان با محیط است مرحله پیش شرطی شدن انجام گرفت.

جدول ۱. برنامه تیمار حیوانات در مطالعه CPP دزیپرامین در مدل حیوانی

Acquisition of place preference				Extinction phase	Reinstatement phase
Pre-treatment (2 days)	Pre-conditioning (1 day)	Conditioning (4 days)	Post-conditioning (1 day)	7 days	1 day
		Normal Saline + Normal Saline, Normal Saline+Morphine40 mg/kg Morphine 40 mg/kg + DES 12.5, 25, 50 mg/kg Normal Saline + DES 12.5, 25, 50 mg/kg			Normal Saline+Morphine10 mg/kg Morphine 10 mg/kg + DES 12.5, 25 and 50 mg/kg

## تجزیه و تحلیل داده ها

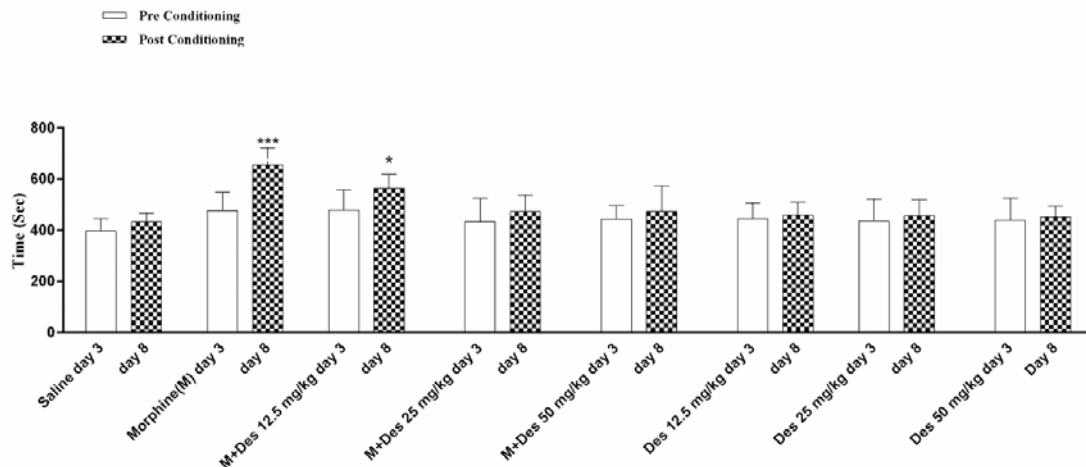
جهت انجام مقایسه میانگین ها در داخل هر گروه از آزمون آماری تی تست زوجی استفاده گردید. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شد و  $P < 0.05$  را از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

## بررسی القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین

## روش اول: اثر داروی دزیپرامین بر روی تمایل به مورفین

همانگونه که در شکل ۱ مشاهده می شود، مقایسه آماری در گروه های هشت گانه سالین/سالین، مورفین/مورفین، مورفین/دزیپرامین در دوزهای ۱۲،۵ و ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، و گروه های دزیپرامین با دوزهای ۱۲،۵ و ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم نشان داد که بجز گروه مورفین و دزیپرامین ۱۲،۵ میلی گرم/مورفین، در بقیه گروه ها تمایل به خانه سفید و شرطی شدن وجود نداشت.



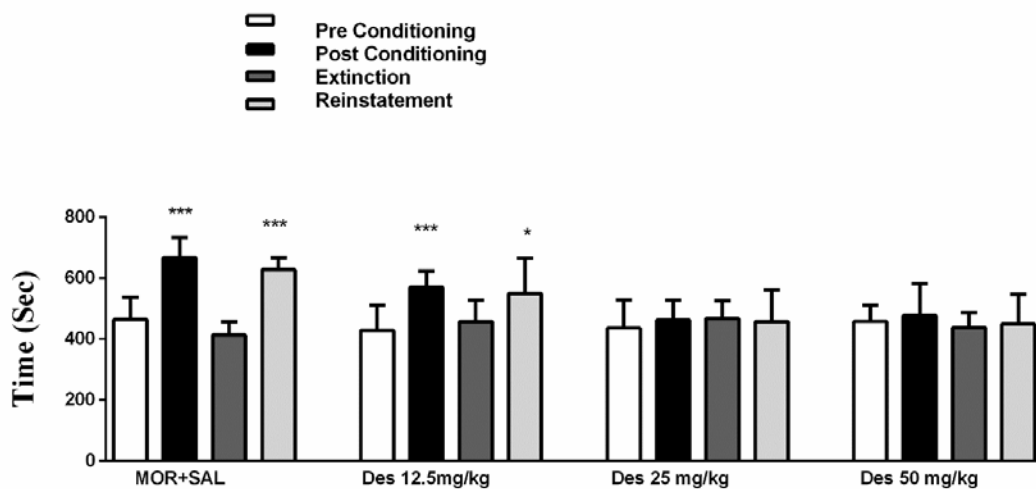
شکل ۱. تاثیر مصرف مورفین و دزیپرامین در تمایل موش ها برای حضور در خانه سفید (با تفاوت در رنگ، کف و رایحه استفاده شده در باکس مورد نظر). همانگونه که در شکل مشاهده می شود، گروه مورفین/مورفین تمایل به خانه سفید را افزایش داده است. در گروه های دزیپرامین/مورفین بجز گروه دزیپرامین ۱۲،۵ mg/kg در بقیه گروه ها تمایل به خانه سفید افزایش نیافته است \*  $P < 0.05$  و \*\*\*  $P < 0.001$  نشان دهنده تفاوت معنی دار بین روزهای سوم و هشتم تست می باشد. از آزمون آماری تی تست زوجی جهت مقایسات استفاده شد.

## روش دوم: تاثیر داروی دزیپرامین بر روی جلوگیری از

## مصرف مجدد مواد مخدر

دزیپرامین در دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم سبب مهار اجبار به مورفین در موش ها پس از یک مرحله ترک می شوند (شکل ۲)، در صورتی که دزیپرامین ۱۲،۵ میلی گرم/کیلوگرم نتوانست اجبار به

بازگشت به مصرف مورفین را کاهش دهد. نتایج این مطالعه نشان داد که دزیپرامین با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم سبب کاهش بازگشت به مصرف مواد مخدر از جمله مورفین شد و این اجبار را حذف کرد، در صورتی که دوز ۱۲،۵ میلی گرم این ممانعت را ایجاد نکرد.



شکل ۲. تاثیر دزیپرامین بر اجبار به مصرف مورفین بعد از یک مرحله ترک مورفین و تزریق دوز یادآوری مورفین پس از مرحله ترک. همانگونه که در شکل ملاحظه می شود، دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم دزیپرامین سبب مهار اجبار به مصرف مجدد مورفین می شوند و می توانند سبب کاهش بازگشت به مصرف مورفین شوند در صورتی که دوز ۱۲،۵ میلی گرم/کیلوگرم این اثرات را نداشته و تمایل بازگشت به مصرف مورفین را حذف نمی کند \* نشان دهنده  $P < 0.05$  و \*\*\*  $P < 0.001$  می باشد. از آزمون آماری تی تست زوجی جهت انجام مقایسات استفاده شد.

## بحث

در این مطالعه مشخص شد که مورفین با دوز 10 mg/kg سبب شرطی شدن و وابستگی می شود. هم چنین این مطالعه نشان داد که دزپیرامین با دوز 12.5 mg/kg سبب کاهش وابستگی به مورفین نشد در صورتی که سایر دوزهای دزپیرامین (25 و 50 mg/kg) این اثر را داشته و با گروه کنترل هیچ تفاوت معنی داری نداشتند. فرضیه ای که بر اساس آن می شود تمایل به مصرف مجدد مواد یا اجبار به مصرف مواد را توجیه کرد، تحریک فعالیت دوپامین و یا تسهیل انتقال دوپامینی می باشد (۱۸). این مطالعه به خوبی نشان می دهد که دزپیرامین میزان قرار گرفتن موش در بخش تغییر داده شده و تمایل موش را کاهش می دهد.

در این مطالعه نتایج آزمون دوم نشان داد که دزپیرامین سبب کاهش بازگشت به مصرف مجدد می شود. نقش سیستم های دوپامینرژیک، گلوتاماترژیک، گابائترژیک و سروتونرژیک در پدیده پاداش مورد مطالعه قرار گرفته اند. از این سیستم ها، نقش سیستم دوپامینرژیک بیشتر می باشد. دوپامین در VTA و NAcc در سیستم مزولیمبیک به نظر می آید که نقش اولیه در پاداش را ایفا می کنند. افزایش تحریک دوپامینرژیک ممکن است بازگشت مصرف مواد و عادت به پاداش را منجر شود. با این تئوری به نظر می آید که موادی که بیشترین وابستگی را ایجاد می کنند، اثرات دوپامین در CNS را تسهیل می کنند.

دزپیرامین یک داروی ضدافسردگی سه حلقه ای می باشد که در افسردگی، درد عصبی ناشی از هریس و اختلالات خوردن کاربرد دارد. مکانیسم اثر این دارو، مهار بازجذب نوراپی نفرین و افزایش غلظت آن در سیناپس های CNS می باشد. مطالعات متعددی نشان داده است که مصرف داروهای ضد افسردگی در جوندگان، سبب افزایش انطباقی عملکرد پس سیناپسی دوپامین می شوند. این مطالعات نشان داده است که این عملکرد در NAcc دیده می شود. بعلاوه نوع گیرنده های دوپامینی که این داروها می توانند فعالیتشان را افزایش دهند از نوع D2 می باشند که در سیستم مزولیمبیک واقع می باشند. مطالعات ما نشان داد که دزپیرامین سبب کاهش تمایل به مورفین از راه کاهش تمایل به خانه سفید می شوند. این نتایج شبیه نتایجی می باشد که Ainsworth و همکاران ایشان ثابت کرده اند (۱۴). ایشان در مطالعه شان نشان دادند که دزپیرامین سبب افزایش بیان گیرنده های D2 دوپامینی NAcc شده و از این راه سبب افزایش فعالیت سیستم دوپامین در سیستم مزولیمبیک می شود که نتیجه آن کاهش تمایل به مصرف مواد می شود (۱۴).

در مطالعه انجام شده توسط زریندست و همکاران، نشان داده شده که داروی ضد افسردگی ایمی پرامین تمایل به مورفین را کاهش می دهد (۱۸). در این مطالعه ثابت شد که ایمی پرامین از مسیر الفا 2 آگونیست اثراتش را می گذارد و سبب کاهش تمایل به مورفین یا CPP می شود. از آنجایی که شباهت ساختمانی و مکانیسم اثر بین ایمی پرامین و دزپیرامین وجود دارد، احتمال اینکه این مکانیسم در مورد دزپیرامین نیز حاکم باشد، وجود دارد.

در یکی از مطالعات که بر روی تغییر CPP هروئین توسط داروهای ضد افسردگی ونلافاکسین و دزپیرامین انجام گرفته بود، هیچ تغییری در CPP هروئین ایجاد نشده بود. این مطالعه که توسط توماس و

همکارانش انجام گرفت، نشان داد که ونلافاکسین و دزپیرامین سبب کاهش اکتساب در CPP هروئین می شوند اما در نگهداری این اکتساب تاثیری ندارند. نتایج این تحقیق هم راستا با مطالعه حاضر بود با این تفاوت که اکتساب و نگهداری این اکتساب در مطالعه حاضر وجود دارد. شاید دلیل این امر به ساختار و تفاوت مورفین با هروئین مربوط باشد (۱۱). همانگونه که می دانیم هروئین همان دی استیل مورفین می باشد که لیپوفیلتر بوده و ورودش به CNS سریعتر از مورفین است و هم چنین متابولیسم و خاتمه اثرش نیز در مقایسه با مورفین سریعتر است. این تفاوت در مسیر های دیگر بین مورفین و هروئین دیده شده است، بطوری که در مطالعه انجام شده توسط Bao و همکارانش، تغییر در حافظه هیپوکامپ موش های صحرایی نشان داد که مسیر های هروئین و مورفین در بازیابی حافظه طولانی مدت با هم متفاوت بوده و در موش های معتاد به هروئین با مصرف هروئین بازیابی اتفاق می افتاد در صورتی که با مصرف مورفین در موش های معتاد به هروئین این بازیابی انجام نمی شود (۱۹). در یک مطالعه رفتاری که توسط McDowell و همکاران با هدف بررسی دزپیرامین در بیماران مصرف کننده کوکائین انجام شد، نتایج نشان داد که دزپیرامین می تواند سبب مهار بازگشت به مصرف کوکائین در کسانی شود که پس از ترک این ماده، تحت درمان با دزپیرامین بوده اند. در این مطالعه، به طور معنی داری ترک درمان نگه دارنده بیشتری در گروه دزپیرامین نسبت به گروه دارونما وجود داشت (۱۵). مقایسه مقدماتی و ۱۲ هفته ای از داده های مصاحبه نشان داد که هر دو گروه پیشرفت هایی را نشان دادند. در ۱۲ هفته، گروه دزپیرامین وضعیت روانپزشکی به مراتب بهتری را نسبت به گروه دارونما نشان دادند اما در هیچ یک از نتایج دیگر، از جمله استفاده از کوکائین، با گروه دارونما تفاوتی نداشتند. در طول ۱ ماه پیگیری، غربالگری سمیت شناسی ادرار تفاوت معنی داری بین گروه ها نشان نداد، اما در گروه دارونما در هر دو مرحله پیگیری ۳ و ۶ ماهگی، مصرف کوکائین به طور قابل توجهی کمتر بود (۱۵).

در مطالعه ای که توسط Alison H. Oliveto و همکاران انجام گرفت، نتایج نشان داد که دزپیرامین سبب کاهش عوارض ترک مصرف اپیوئید ها و کوکائین می شود. این مطالعه به خوبی نشان داد که این دارو می تواند با موفقیت جهت ترک مصرف اپیوئیدها و کوکائین بکار رود و میزان بازگشت به این مواد را کاهش داد (۱۵). این مطالعه با مطالعه ای که انجام شد، کاملاً هم خوانی دارد. اکثر مطالعات انجام شده در زمینه تاثیر این دارو بر مهار بازگشت به مصرف کوکائین یا کوکائین به همراه اپیوئید می باشد و بر روی اپیوئید به تنهایی انجام نگرفته است (۱۵، ۲۰، ۲۱). مطالعه ما نشان داد که دزپیرامین می تواند برای کاهش سندرم ترک مورفین و هم چنین کاهش تمایل به مصرف مجدد مورفین بکار رود. نتایج مطالعه حاضر می تواند گامی در جهت استفاده از این دارو برای انجام مطالعات بالینی باشد.

## نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان داد که دزپیرامین با دوز ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش تمایل موش های سوری ۸ روز پس از دریافت مورفین نسبت به مورفین در مقایسه با موش های بدون دریافت دزپیرامین شد. بنابراین می توان دریافت که دزپیرامین دارای اثرات



این مطالعه به وسیله کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زابل مورد تایید قرار گرفت (۱۳۹۸، ۱۱۸). IR.ZBMU.REC. ضمایم مطالعه حاصل فعالیت یک دانشجوی به عنوان پایان نامه دکتری عمومی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی زابل می باشد.

موثر به عنوان درمان مکمل نگه دارنده در حیوانات در جهت کاهش میل آنها به مواد مخدر می باشد.

### تشکر و قدردانی

برای انجام این کار از گرنت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زابل استفاده شده است و در اینجا از آن معاونت محترم قدردانی می شود.

### References

1. Popik P, Wrobel M, Bisaga A. Reinstatement of morphine-conditioned reward is blocked by memantine. *Neuropsychopharmacology*. 2006;**31**(1):160-170. doi: 10.1038/sj.npp.1300760 pmid: 15886718
2. Lu L, Chen H, Su W, Ge X, Yue W, Su F, et al. Role of withdrawal in reinstatement of morphine-conditioned place preference. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;**181**(1):90-100. doi: 10.1007/s00213-005-2207-5 pmid: 15739075
3. Max MB, Zeigler D, Shoaf SE, Craig E, Benjamin J, Li SH, et al. Effects of a single oral dose of desipramine on postoperative morphine analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 1992;**7**(8):454-462. doi: 10.1016/0885-3924(92)90131-z pmid: 1287107
4. Imenshahidi M, Qaredashi R, Hashemzaei M, Hosseinzadeh H. Inhibitory Effect of Berberis vulgaris Aqueous Extract on Acquisition and Reinstatement Effects of Morphine in Conditioned Place Preferences (CPP) in Mice. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2014;**9**(3):e16145. doi: 10.17795/jjnpp-16145 pmid: 25237645
5. Lue WM, Huang EY, Yang SN, Wong CS, Tao PL. Post-treatment of dextromethorphan reverses morphine effect on conditioned place preference in rats. *Synapse*. 2007;**61**(6):420-428. doi: 10.1002/syn.20391 pmid: 17372963
6. Koyuncuoglu H, Nurten A, Enginar N, Ozerman B, Kara I. The effects of different 4-aminopyridine and morphine combinations on the intensity of morphine abstinence. *Pharmacol Res*. 2001;**43**(3):245-250. doi: 10.1006/phrs.2000.0771 pmid: 11401416
7. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Hurlmann R, Coenen VA. Deep brain stimulation of the human reward system for major depression--rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology*. 2014;**39**(6):1303-1314. doi: 10.1038/npp.2014.28 pmid: 24513970
8. Rezaee R, Jangjoo S, Ekhtiari S, Anani M, Tsatsakis A, Spandidos D, et al. Effects of resveratrol on the acquisition and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. *World Academy of Sciences Journal*. 2020;**2**(2):77-82. doi: 10.3892/wasj.2020.38
9. Fields HL, Margolis EB. Understanding opioid reward. *Trends Neurosci*. 2015;**38**(4):217-225. doi: 10.1016/j.tins.2015.01.002 pmid: 25637939
10. Maan JS, Saadabadi A. Desipramine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC 2019.
11. Tzschentke TM, Magalas Z, De Vry J. Effects of venlafaxine and desipramine on heroin-induced conditioned place preference in the rat. *Addict Biol*. 2006;**11**(1):64-71. doi: 10.1111/j.1369-1600.2006.00009.x pmid: 16759338
12. Lu L, Su WJ, Yue W, Ge X, Su F, Pei G, et al. Attenuation of morphine dependence and withdrawal in rats by venlafaxine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor. *Life Sci*. 2001;**69**(1):37-46. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01096-7 pmid: 11411809
13. Mi W, Wang S, You Z, Lim G, McCabe MF, Kim H, et al. Nortriptyline Enhances Morphine-Conditioned Place Preference in Neuropathic Rats: Role of the Central Noradrenergic System. *Anesth Analg*. 2017;**125**(3):1032-1041. doi: 10.1213/ANE.0000000000002128 pmid: 28537967
14. Ainsworth K, Smith SE, Zetterstrom TS, Pei Q, Franklin M, Sharp T. Effect of antidepressant drugs on dopamine D1 and D2 receptor expression and dopamine release in the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;**140**(4):470-477. doi: 10.1007/s002130050791 pmid: 9888623
15. McDowell D, Nunes EV, Seracini AM, Rothenberg J, Vosburg SK, Ma GJ, et al. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2005;**80**(2):209-221. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.03.026 pmid: 15913920
16. Vahdati Hassani F, Hashemzaei M, Akbari E, Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Effects of berberine on acquisition and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Avicenna J Phytomed*. 2016;**6**(2):198-204. pmid: 27222833
17. Murua VS, Molina VA. Desipramine and restraint stress induce odor conditioned aversion in rats: suppression by repeated conditioning. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;**102**(4):503-506. doi: 10.1007/BF02247132 pmid: 2096407
18. Zarrindast MR, Bahreini T, Adl M. Effect of imipramine on the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;**73**(4):941-949. doi: 10.1016/s0091-3057(02)00951-6 pmid: 12213541
19. Bao G, Kang L, Li H, Li Y, Pu L, Xia P, et al. Morphine and heroin differentially modulate in vivo hippocampal LTP in opiate-dependent rat. *Neuropsychopharmacology*. 2007;**32**(8):1738-1749. doi: 10.1038/sj.npp.1301308 pmid: 17251910
20. Delucchi KL. Research on desipramine in the treatment of cocaine abuse: a critique of Levin and Lehman's meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;**12**(5):367-370. pmid: 1479061
21. Giannini AJ, Malone DA, Giannini MC, Price WA, Loiselle RH. Treatment of depression in chronic cocaine and phencyclidine abuse with desipramine. *J Clin Pharmacol*. 1986;**26**(3):211-214. doi: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02936.x pmid: 3514688