

تأثیر انزوای اجتماعی و ضدشرطی‌سازی بر رفتار جست‌وجوگری مورفین در موش‌های سوری نر

محمدتقی خیرخواه^۱، مسعود فریدونی^۲، علی مشهدی^۳، زهرا میرچی^۳، مسعود افشاری^۱، شهریار غریب‌زاده^۱، ایمان‌الله بیگدلی^{۳*}

^۱گروه روانشناسی‌شناختی، پژوهشکده علوم‌شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۳گروه روانشناسی، دانشکده علوم‌تربیتی و روانشناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده مسئول: دانشکده علوم‌تربیتی و روانشناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، خیابان آزادی، مشهد، ایران. ایمیل: ibigdeli@um.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۸ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۰

چکیده

مقدمه: مطالعات جانوری نشان داده است که شرایط غنی اجتماعی با آسیب‌پذیری کمتر نسبت به اعتیاد همراه است. علاوه بر این، پیشنهاد شده است که ضدشرطی‌سازی به‌وسیله‌ی محرک ناخوشایند، ممکن است منجر به کاهش رفتار جست‌وجوگری دارو شود.

اهداف: در مطالعه حاضر تأثیرات دو عامل انزوای اجتماعی و محرک‌های ناخوشایند بر کاهش رفتار جست‌وجوگری مورفین در موش سوری نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: مدل ترجیح مکان شرطی‌شده برای مطالعه‌ی رفتار جست‌وجوگری مورفین و یادگیری انزجاری به‌وسیله شوک پا مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا، دو گروه از موش‌ها برای مدت مشخصی ایزوله شدند؛ در حالی‌که موش‌های دو گروه دیگر، در وضعیت پیشین خود باقی ماندند. سپس همه‌ی گروه‌ها از لحاظ رفتار جست‌وجوگری مورفین، پیش و پس از سه روز متوالی تزریق زیرجلدی مورفین مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج: مقایسه گروه‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در رفتار جست‌وجوگری مورفین گروه‌های ایزوله و غیرایزوله‌ی بدون شوک پا وجود دارد ($P < 0/001$)، در حالی‌که هیچ تفاوت معنی‌داری میان گروه‌های ایزوله و غیرایزوله‌ی با شوک پا مشاهده نشد ($P = 0/84$). همچنین، در درون هر یک از دو وضعیت ایزوله و غیرایزوله، تفاوت‌های معنی‌داری میان گروه‌های با و بدون دریافت شوک پا وجود داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: اگرچه زندگی فقیر اجتماعی احتمال آسیب‌پذیری در برابر اعتیاد را افزایش می‌دهد، مشخص شد که محرک ناخوشایند می‌تواند به‌طور قدرتمندی ولع مصرف مورفین را در هر دوی موش‌های ایزوله و غیرایزوله کاهش دهد. این یافته‌ها می‌تواند بر نقش زندگی اجتماعی و ضدشرطی‌سازی در مقابله با اعتیاد و درمان آن تأکید کند.

کلمات کلیدی: شرطی‌سازی، انزوای اجتماعی، وابستگی به مورفین، ولع، موش سوری

۱. مقدمه

اعتیاد یکی از مخاطرات مهم پزشکی و اجتماعی است (۱). فهم تعیین‌کننده‌های زیستی و رفتاری اعتیاد و عوامل دخیل در آسیب‌پذیری در برابر آن، منجر به توسعه‌ی راهبردهای درمانی و پیشگیری‌کننده‌ی مطمئن‌تری می‌شود (۲-۴). اثرات تقویت‌کنندگی دارو را می‌توان در آزمایش‌های جانوری به خوبی نشان داد. هنگامی‌که جوندگان یا نخستی‌ها به‌واسطه‌ی خودتجویزی از طریق فشردن اهرم یا فروبردن بینی درون یک حفره، ماده‌ی مشخصی را دریافت می‌کنند، میزان فعالیت صورت‌گرفته و رفتار جست‌وجوگری (seeking behavior) برای دستیابی به دارو، نشان‌دهنده‌ی میزان تقویت‌کنندگی القاشده‌ی آن ماده است (۵). این اثرات تقویتی می‌تواند از طریق رسپتورهای μ -opioid و κ -opioid اعمال شود که با تجویز آنتاگونیست رسپتورها این اثرات از بین می‌روند (۶).

ضدشرطی‌سازی یک روش برای مهار اثرات نشانه‌های شرطی شده است. در ضد شرطی‌سازی یک محرک سابقاً خوشایند (مانند محرک وابسته به غذا) با یک محرک ماهیتاً ناخوشایند مانند شوک الکتریکی همراه می‌شود. بر

اعتیاد یکی از مخاطرات مهم پزشکی و اجتماعی است (۱). فهم تعیین‌کننده‌های زیستی و رفتاری اعتیاد و عوامل دخیل در آسیب‌پذیری در برابر آن، منجر به توسعه‌ی راهبردهای درمانی و پیشگیری‌کننده‌ی مطمئن‌تری می‌شود (۲-۴). اثرات تقویت‌کنندگی دارو را می‌توان در آزمایش‌های جانوری به خوبی نشان داد. هنگامی‌که جوندگان یا نخستی‌ها به‌واسطه‌ی خودتجویزی از طریق فشردن اهرم یا فروبردن بینی درون یک حفره، ماده‌ی مشخصی را دریافت می‌کنند، میزان فعالیت صورت‌گرفته و رفتار جست‌وجوگری

موجب جلوگیری از تثبیت یادگیری و وابستگی روانی به عامل اعتیادآور شود.

مدل‌های جانوری تا به امروز به‌طور معنی‌داری در فهم ما از اعتیاد سهیم بوده‌اند. مدل‌سازی اعتیاد در آزمودنی‌های غیرانسان می‌تواند تسهیل‌کننده‌ی درک ما از پدیده‌ی اعتیاد در مقاصد پژوهشی و بالینی باشد. با توجه به تأثیرات سوء اجتماعی و اقتصادی اعتیاد که شخص، خانواده و اجتماع را درگیر می‌کند، یافتن شیوه‌های جدید مداخله که به هر نحو اثربخشی درمان را بالا برده و از هزینه‌ها و تبعات آن بکاهد اهمیت می‌یابد. بسیاری از رویکردهای درمانی یا بازتوانی اعتیاد مبتنی بر منابع و حمایت‌های اجتماعی هستند و بسیاری دیگر به شکل سنتی بر انزجار و ضدشرطی‌سازی تکیه دارند (۲۵، ۲۶). تا به اینجا ما از اثرات تداخل در فرآیند شرطی‌سازی و انزوای اجتماعی بر ولع مصرف دارو در جوندگان آگاهی داریم. آن‌چه که تا به این لحظه کمتر به آن پرداخته شده است اثر تعامل این دو عامل بر یکدیگر است. آیا فقر یا غنای اجتماعی محیط، نقش مهمتری در پیش‌بینی ولع مصرف دارد یا وجود در برابر عدم وجود عوامل ناخوشایند؟ در این مطالعه، به‌منظور ایجاد تداخل در روند شرطی‌شدن اعتیاد، از ارائه‌ی محرک ناخوشایند شوک پا (۲۷)، برای ایجاد انزوای اجتماعی از ایزوله‌سازی ده‌روزه و برای سنجش نرخ رفتار جست‌وجوگری از مدل ترجیح مکان شرطی‌شده (Conditioned Place Preference) استفاده شد (۲۸).

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. نمونه پژوهش

در مجموع ۲۸ سر موش سوری نر بالغ به‌صورت تصادفی در سه گروه آزمایش (ایزوله با محرک ناخوشایند، ایزوله بدون محرک ناخوشایند و غیرایزوله با محرک ناخوشایند) و یک گروه کنترل جایگذاری شدند. حجم نمونه با استفاده از رویکرد معادله‌ی منابع $(n = \frac{20}{k} + 1)$ پیشنهاد شده به‌وسیله Arifin و Zahiruddin (۲۹) در مورد تحلیل واریانس یک‌راهه، برابر با شش سر موش در هر گروه تخمین زده شد. در این معادله منظور از n حجم نمونه و منظور از k تعداد گروه‌های مطالعه است. با این حال برای اطمینان از باقی ماندن حداقل تعداد نمونه، به هر گروه یک آزمودنی اضافه‌تر تخصیص داده شد $(n = 7)$.

۲.۲. رویه و ابزار

کار با جانوران آزمایشگاهی در تمامی مراحل آزمایش از آغاز تا پایان بر اساس راهنمای اخلاقی نگهداری و کار با جانوران آزمایشگاهی شورای ملی تحقیقات ایالات متحده‌ی

اساس یافته‌های تجربی موجود، در نتیجه همراهی مکرر محرک برانگیزاننده ولع با محرک ناخوشایند، اثر محرک مذکور خاموش یا دست‌کم تخفیف پیدا می‌کند (۷، ۸). عمده‌ی کاربردهای این روش در از بین بردن پرخاش، ترس، هراس و اعتیاد به دارو یا الکل است (۹). مطالعاتی از این دست در انسان برای درمان اعتیاد نیز وجود دارد که در زمان مصرف دارو شوک الکتریکی ضعیفی به قفسه سینه شخص وارد می‌شود (۱۰). در موارد رایج‌تر، انواع روش‌های انزجار درمانی و روش‌های درمانی مبتنی بر نشانه‌ها (مانند Cue exposure therapy و اصلاح سوگیری توجه) نیز در زمره راهبردهای ضد شرطی‌سازی در مطالعات انسانی قرار می‌گیرد (۱۱، ۱۲).

از سوی دیگر مشخص‌شده است که روابط اجتماعی می‌تواند به‌عنوان یک عامل بازدارنده در کاهش میزان آسیب‌پذیری نسبت به دارو تأثیرگذار باشد. دیده شده است که روابط اجتماعی محکم و گسترده احتمال اعتیاد را کاهش و ترک دارو را تسهیل می‌کند (۱۰، ۱۳، ۱۴). متقابلاً انزوا، جدامانگی از اجتماع و محرومیت از روابط عاطفی و پیوندهای اجتماعی، آسیب‌پذیری به اعتیاد را در جوندگان افزایش می‌دهد (۱۷-۱۵).

ولع مصرف در بسیاری از تعاریف وابستگی دارویی، به‌عنوان هسته‌ی مرکزی و عامل اصلی تمایل به ادامه مصرف و نیز بازگشت به اعتیاد پس از دوره‌های درمان شناخته می‌شود (۱۸). طبق تعریف نسخه‌ی دهم طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (ICD-10)، ولع مصرف دارو به تمایل به تکرار تأثیرات تجربه‌شده‌ی دارو اطلاق می‌شود. این تمایل می‌تواند اجبارگونه باشد و در شرایط وجود نشانه‌های درونی و بیرونی مرتبط با دارو افزایش یابد (۱۲). ولع مصرف با رفتار جست‌وجوگری دارو و افکار مرتبط با دارو مشخص می‌شود (۱۹).

مطالعه‌ی تنبیه و پاداش، چهارچوب قدرتمندی برای مطالعه‌ی رفتارهای ناشی از تمایل درونی مانند جست‌وجوگری دارو، به‌عنوان متغیری از سازه‌ی ولع مصرف، فراهم آورده است (۲۰). در پدیده‌ی ولع مصرف علاوه بر نظام پاداش، نظام‌های حافظه‌ای مرتبط با اثر تشویقی دارو (۲۱) و نشانه‌های تداعی‌کننده درونی و بیرونی دارو هم دخیل هستند (۲۲).

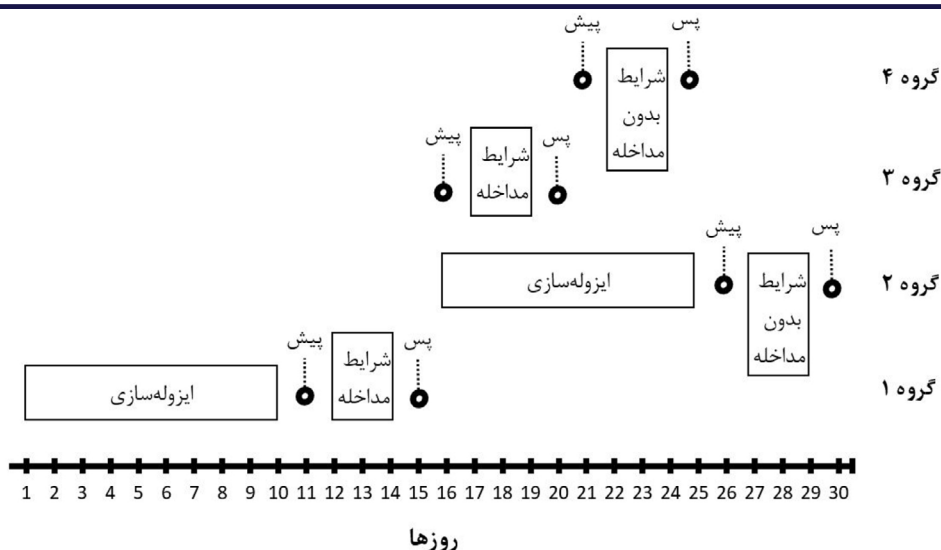
داروهای اعتیادآور عمیقاً بر پلاستیسته سیناپسی (Synaptic plasticity) حافظه و یادگیری نظام‌های دخیل در اعتیاد اثر می‌گذارند (۲۳، ۲۴). با این تصور که اعتیاد به دارو، شکلی از یادگیری است که اساساً با تقویت مثبت و پاداش همراه است می‌توان انتظار داشت که تداخل در روند ایجاد تداعی میان محرک تقویت‌کننده و پاسخ رفتاری،

آمریکا (۳۰) صورت گرفت. مطالعه‌ی حاضر در سامانه‌ی ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی به شناسه‌ی IR.SBU.REC.1401.108 ثبت شده است. در تمام مدت آزمایش، جانوران در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی همراه با آب و غذای کافی نگهداری شدند.

این پژوهش شامل سه موقعیت آزمایشی و یک موقعیت به عنوان کنترل بود. در گروه‌های اول و دوم آزمودنی‌ها با استفاده از مدل موش ایزوله اجتماعی (بینا، کوستا و گویدوتی، ۲۰۰۴) به مدت ۱۰ روز از زندگی اجتماعی محروم ماندند و پس از آن به آزمایش ورود پیدا کردند. در گروه سوم و گروه کنترل موش‌های بالغ به مدت ۱۰ روز در شرایط اجتماعی طبیعی قرار داده شدند (چهار سر در هر قفس) و در نهایت هم‌زمان با موش‌های گروه‌های اول و دوم وارد آزمایش شدند. در این پژوهش از دستگاه ترجیح مکان شرطی شده دو محفظه‌ای با روش غیرسوگیرانه استفاده شد؛ به این صورت که ابتدا به موش‌ها اجازه داده شد تا به مدت ۱۵ دقیقه به صورت آزادانه درون اتاق‌ها رفت‌وآمد کنند. سپس مدت‌زمان سپری شده درون هر یک از اتاق‌ها و تعداد جابجایی بین دو اتاق به ثبت رسید و در روز بعد که آغاز مرحله شرطی‌سازی بود، موش‌ها در اتاق تاریک مورد تجویز زیر جلدی مورفین (پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم) قرار گرفتند. در زمان دریافت مورفین، موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در حالی که درب بین دو اتاق بسته بود در اتاق تاریک قرار داده شدند (۳۱). مرحله شرطی‌سازی برای مدت سه روز پیاپی ادامه یافت. سلسله مراتب انجام آزمایش برای هر یک از گروه‌ها در ادامه به صورت مشروح و در تصویر

۱ مصور شده است:

- گروه یک (ایزوله با محرک ناخوشایند): روز ۱ ← آغاز ایزوله‌سازی ← روز ۱۰ ← پایان ایزوله‌سازی ← روز ۱۱
 ← انجام آزمون پیش شرطی‌سازی ← روز ۱۲ تا ۱۴ ← قرار دادن موش در اتاق تاریک + ۳۰ دقیقه شرطی‌سازی (تجویز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین) + ۳۰ دقیقه دریافت شوک پا با تناوب یک بار در دقیقه (۰/۲۵ میلی‌آمپر)
 ← روز ۱۵ ← آزمون پایانی
 - گروه دو (ایزوله بدون محرک ناخوشایند): روز ۱۶ ← آغاز ایزوله‌سازی ← روز ۲۵ ← پایان ایزوله‌سازی ← روز ۲۶
 ← انجام آزمون پیش شرطی‌سازی ← روز ۲۷ تا ۲۹ ← قرار دادن موش در اتاق تاریک + ۳۰ دقیقه شرطی‌سازی (تجویز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین) + عدم دریافت شوک پا
 ← روز ۳۰ ← آزمون پایانی
 - گروه سه (غیرایزوله با محرک ناخوشایند): روز ۱۶ ← انجام آزمون پیش شرطی‌سازی ← روز ۱۷ تا ۱۹ ← قرار دادن موش در اتاق تاریک + ۳۰ دقیقه شرطی‌سازی (تجویز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین) + ۳۰ دقیقه دریافت شوک پا با تناوب یک بار در دقیقه (۰/۲۵ میلی‌آمپر) ← روز ۲۰
 ← آزمون پایانی
 - گروه چهار (کنترل): روز ۲۱ ← انجام آزمون پیش شرطی‌سازی ← روز ۲۲ تا ۲۴ ← قرار دادن موش در اتاق تاریک + ۳۰ دقیقه شرطی‌سازی (تجویز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین) + عدم دریافت شوک پا ← روز ۲۵
 ← آزمون پایانی



تصویر ۱. سلسله مراتب انجام آزمایش در مورد گروه‌های پژوهش. گروه ۱، محرومیت از زندگی اجتماعی + دریافت محرک ناخوشایند؛ گروه ۲، محرومیت از زندگی اجتماعی + عدم دریافت محرک ناخوشایند؛ گروه ۳، عدم محرومیت از زندگی اجتماعی + دریافت محرک ناخوشایند؛ گروه ۴، عدم محرومیت از زندگی اجتماعی + عدم دریافت محرک ناخوشایند (کنترل)؛ شرایط مداخله، قرار دادن موش در اتاق تاریک + شرطی‌سازی با مورفین + دریافت شوک پا؛ شرایط عدم مداخله، قرار دادن موش در اتاق تاریک + شرطی‌سازی با مورفین + عدم دریافت شوک پا.

۳. نتایج

پژوهش حاضر شامل ۲۸ سر موش سوری در مجموع چهار گروه بود. میانگین وزن موش‌ها در گروه یک (ایزوله با محرک ناخوشایند) برابر با ۴۱/۳۱ گرم ($SD = ۲/۸۶$)، در گروه دو (ایزوله بدون محرک ناخوشایند) برابر با ۴۰/۵۲ گرم ($SD = ۲/۹۰$)، در گروه سه (غیرایزوله با محرک ناخوشایند) برابر با ۴۰/۸۷ گرم ($SD = ۳/۴۳$) و در گروه چهار (کنترل) برابر با ۴۱/۹۰ گرم ($SD = ۲/۴۵$) بود. اطلاعات توصیفی مربوط به زمان جست‌وجوگری مورفین به تفکیک گروه‌ها در **جدول ۱** آورده شده است. از اطلاعات مندرج در جدول قابل مشاهده است که مدت زمان جست‌وجوگری دارو در بین گروه‌ها با تفاوت‌هایی همراه است.

۳.۲. تجزیه و تحلیل آماری

به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون تحلیل کوواریانس یک‌راهه (One-way ANCOVA) استفاده شد. گزارشات توصیفی به صورت $mean \pm SD$ ارائه و $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نسخه ۲۳ نرم‌افزار SPSS و به منظور ترسیم نمودارها از نرم‌افزار GraphPad Prism استفاده شد. نمرات پیش‌آزمون به عنوان متغیر همپراش در نظر گرفته شد و اثرات آن از واریانس کلی مدل بیرون گذاشته شد.

جدول ۱. شاخص‌های توصیفی زمان جست‌وجوگری مورفین (به ثانیه) به تفکیک گروه و مرحله ارزیابی

گروه‌ها	مرحله	تعداد	مینیم	ماکزیمم	میانگین	انحراف استاندارد
ایزوله با محرک ناخوشایند	پیش‌آزمون	۷	۴۶۵	۵۷۳	۵۴۶/۲۸	۲۵/۵۲
	پس‌آزمون	۷	۱۶۳	۱۷۸	۱۶۹/۴۲	۴/۶۸
ایزوله بدون محرک ناخوشایند	پیش‌آزمون	۷	۴۶۸	۵۷۸	۵۲۹/۴۲	۴۲/۵۹
	پس‌آزمون	۷	۶۹۸	۷۸۰	۷۳۱/۵۷	۲۵/۶۸
غیرایزوله با محرک ناخوشایند	پیش‌آزمون	۷	۳۹۱	۴۸۶	۴۳۶/۸۵	۳۱/۱۸
	پس‌آزمون	۷	۱۶۷	۱۸۳	۱۷۶/۱۴	۵/۴۵
کنترل	پیش‌آزمون	۷	۳۷۸	۴۷۹	۴۲۷/۸۵	۳۱/۱۰
	پس‌آزمون	۷	۵۸۷	۶۹۸	۶۴۳/۵۷	۳۴/۳۷

گروه‌ها حاکی از برقراری مفروضه‌ی همگونی شیب رگرسیون بود. به این ترتیب، تعامل پراکندگی متغیر وابسته و همپراش در همه‌ی گروه‌ها، همگن بود ($F = ۰/۶۰$ و $P = ۰/۵۵$). در بین چهار گروه، مفروضه‌ی خطی بودن متغیر همپراش و متغیر مستقل برقرار نبود ($F = ۰/۳۵$ و $P = ۰/۸۵$). با رد این مفروضه از عدم تاثیر متغیر همپراش بر مدل حمایت شد. با توجه به نتایج آزمون تحلیل کوواریانس (**جدول ۲**)، مشخص شد که پس از کنترل اثر پیش‌آزمون، از لحاظ مدت زمان جست‌وجوگری برای مورفین در بین گروه‌ها تفاوتی معنی‌دار وجود دارد ($P < ۰/۰۵$).

پیش از انجام تجزیه و تحلیل آماری ابتدا مفروضه‌های اساسی تحلیل کوواریانس مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از آزمون شاپیرو ویلک از عدم وجود اختلاف معنی‌دار با منحنی نرمال و برقراری شرط نرمالیتی حکایت داشت ($S-W > ۰/۹۳$ و $df = ۷$ و $P > ۰/۰۵$). آماره‌ی لوین به منظور بررسی همگنی واریانس‌ها در بین گروه‌های ایزوله و غیرایزوله محاسبه و مشخص شد که تفاوت معنی‌داری از لحاظ واریانس خطا در بین گروه‌های مطالعه وجود ندارد ($F = ۴/۰۱$ و $P = ۰/۰۵$). یکسانی جهت شیب رگرسیونی

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس یک‌راهه

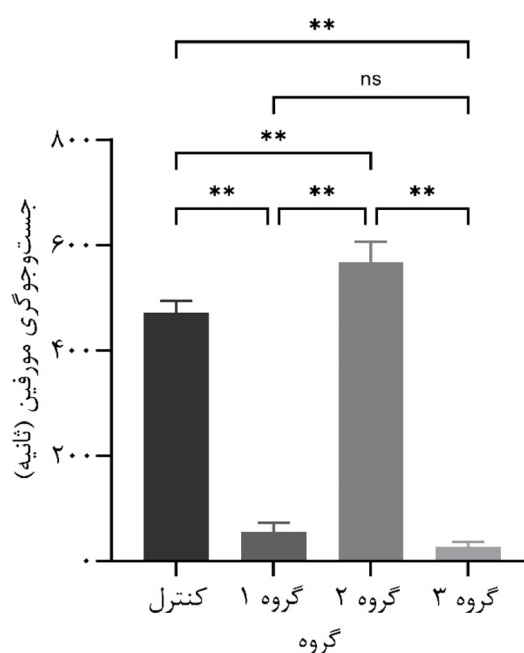
منابع تغییر	مجموع مجذورات	درجات آزادی	میانگین مجذورات	F	معنی‌داری	اندازه اثر	توان آزمون
مدل تصحیح شده	۱۸۸۲۳۰۹/۴۹	۴	۴۷۰۵۷۷/۳۷	۹۴۵/۲۱	$< ۰/۰۰۱$	۰/۹۹	۰/۹۹۹
اثر ثابت	۲۱۹۲۲/۱۲	۱	۲۱۹۲۲/۱۲	۴۴/۴۵	$< ۰/۰۰۱$	۰/۶۵	۰/۹۹۹
پیش‌آزمون	۱۷/۳۷	۱	۱۷/۳۷	۰/۰۳	۰/۸۵	$< ۰/۰۰۱$	۰/۰۵
گروه	۱۸۷۹۰۵۰/۵۸	۳	۶۲۶۳۵۰/۱۹	۱۲۷۰/۰۸	$< ۰/۰۰۱$	۰/۹۹	۰/۹۹۹
خطا	۱۱۳۴۲/۶۲	۲۳	۴۹۳/۱۵				
کل	۷۰۷۵۱۵۳	۲۸					

موش‌های غیر ایزوله به این مسئله پاسخ داده شد. سپس تلاش شد تا به این پرسش پاسخ داده شود که موش‌های ایزوله شده‌ای که در جریان شرطی‌سازی با مدل ترجیح مکان شرطی، مداخله القا درد دریافت کرده‌اند در مقایسه با موش‌های ایزوله شده‌ای که هیچ دردی به آن‌ها القا نشده است، در جست‌وجوگری برای مورفین چگونه رفتار می‌کنند و نیز از همین منظر چه تفاوتی میان موش‌های ایزوله شده و موش‌های عادی وجود دارد.

یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل آماری حاکی از آن بود که موش‌های ایزوله اجتماعی و موش‌های غیر ایزوله در رفتار جست‌وجوگری برای داروی اعتیادآور مورفین سوالات با یکدیگر تفاوت داشتند؛ به گونه‌ای که گروهی از موش‌ها که برای مدت ۱۰ روز از هم‌نوعان خود جدا مانده بودند، پس از القای اعتیاد، تمایل بیشتری نسبت به گروه موش‌های عادی برای ماندن در محفظه‌ی شرطی‌شده نشان دادند. این بدان معنا است که ایزوله‌سازی از لحاظ اجتماعی، میزان آسیب‌پذیری به مورفین را در این جانوران بالا برده است. در پژوهش‌های دیگر نیز نتایجی هم‌راستا با نتیجه پیش رو گزارش شده است. Winkler (۲۲)، در مطالعه‌ی خود نشان داد که موش‌های ایزوله اجتماعی با نرخ کمتری در محفظه ضدشرطی‌شده حضور می‌یابند. همچنین در یک مطالعه دیگر که به منظور بررسی تاثیر ایزوله‌سازی اجتماعی بر ویژگی‌های تقویت‌کنندگی مورفین در آزمون ترجیح مکان شرطی‌شده صورت گرفت مشخص شد موش‌های صحرایی که به مدت چهار هفته در جعبه‌های جداگانه‌ای زندگی کرده بودند در ازای دریافت مقادیر مشخصی از مورفین، مدت زمان بیشتری را در محفظه شرطی‌شده می‌گذرانند (۳۳). یک توضیح احتمالی در رابطه با نتیجه‌ی به‌دست آمده آن است که محرومیت مقطعی از ویژگی‌های تقویت‌کنندگی زندگی اجتماعی گرایش جانور را به تقویت‌کننده‌های دیگر نظیر دارو افزایش می‌دهد. برای مثال Trezza و همکاران (۳۴) پیشنهاد می‌کنند که فقدان تعاملات اجتماعی تقویت‌کننده مانند رفتار مادرانه، نقش‌های اجتماعی و تعاملات جنسی، احتمال گرایش به ویژگی‌های تقویت‌کننده‌ی غذا و دارو را افزایش می‌دهد.

با توجه به یافته‌های به‌دست‌آمده مشخص شد که تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای میان موش‌های ایزوله و غیر ایزوله در کاهش رفتار جست‌وجوگری بر اثر محرک ناخوشایند وجود ندارد. بدین معنا که احتمالاً محرک ناخوشایند از نظر روانی آن قدر استرس‌آور بوده است که اثر شرطی‌شده‌ی مورفین را به میزان بالایی از بین برده است و از این‌رو وجود یا عدم وجود محرومیت اجتماعی القا شده از طرف پژوهشگر در میزان اثر کاهندگی محرک ناخوشایند تاثیر چندانی نداشته

مقایسه‌ی دوبه‌دوی میانگین زمان جست‌وجوگری برای مورفین در بین گروه‌ها (تصویر ۲)، نشان می‌دهد که بین دو گروه موش‌های ایزوله‌ی اجتماعی با دریافت شوک پا و ایزوله‌ی اجتماعی بدون دریافت شوک پا، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0/001$). همچنین گروه موش‌های غیر ایزوله بدون دریافت شوک پا و گروه موش‌های غیر ایزوله با دریافت شوک پا نیز با یکدیگر متفاوت بودند ($P < 0/001$). دو گروه موش‌های غیر ایزوله بدون دریافت شوک پا و ایزوله بدون دریافت شوک پا نیز با یکدیگر متفاوت بودند ($P < 0/001$)؛ این در حالی است که تفاوت فاحشی بین گروه موش‌های ایزوله با دریافت شوک پا و گروه موش‌های غیر ایزوله با دریافت شوک پا مشاهده نشد ($P = 0/84$).



تصویر ۲. مقایسه میانگین زمان جست‌وجوگری مورفین بین گروه‌ها. گروه ۱، ایزوله با محرک ناخوشایند؛ گروه ۲، ایزوله بدون محرک ناخوشایند؛ گروه ۳، غیر ایزوله با محرک ناخوشایند؛ کنترل، گروه ۴؛ **، $P < 0/01$ ، ns، غیر معنی‌دار

۴. بحث

در این مطالعه تلاش شد تا علاوه بر بررسی نقش شرایط اجتماعی در گرایش به اعتیاد، نقش آنزجاری یک روش مداخله‌ای دیگر (ایجاد درد از طریق شوک الکتریکی پا) در دو موقعیت از شرایط زندگی اجتماعی متفاوت نیز مورد آزمایش قرار گیرد. از این‌رو در ابتدا با این مسئله روبرو شدیم که جوندگان محدود شده از لحاظ اجتماعی ممکن است به گونه‌ی متفاوتی نسبت به موش‌های با زندگی اجتماعی طبیعی در مقابل ویژگی‌های تقویت‌کننده‌ی داروها عکس‌العمل نشان دهند. با مقایسه‌ی دو گروه از موش‌های ایزوله‌ی اجتماعی و

است. این یافته که ارائه محرک ناخوشایند موجب کاهش اثرات شرطی شده دارو در محیط می‌شود، پیش از این نیز در برخی از مطالعات نشان داده شده است. Tunstall و همکاران (۸)، طی مطالعه‌ای باهدف مقایسه‌ی دو روش خاموشی و ضدشرطی‌سازی اثرات تقویت‌کنندگی کوکایین در موش‌های صحرایی نر بالغ، یک گروه از موش‌ها را صرفاً از نشانه‌های تداعی‌کننده شرطی‌سازی دور ساختند تا فرآیند خاموشی اتفاق بیفتد؛ در عین حال گروه دیگر را با استفاده از شوک پا با ضد شرطی‌سازی مواجه کردند. نتایج حاصل، حاکی از اثرگذاری بیشتر ضد شرطی‌سازی در از بین بردن اثرات شرطی‌سازی بود.

قابل ذکر است که شرطی‌سازی صورت گرفته در این پژوهش از میان انواع برقراری تداعی میان محرک شرطی و محرک غیرشرطی (هم‌زمان، تاخیری و ردی) از نوع هم‌زمان بوده است به این صورت که محرک غیر شرطی (US) هم‌زمان با محرک شرطی (CS) ارائه شد. بدین ترتیب هم‌زمان با تجویز مورفین، جانور در معرض نشانه‌های محیطی (رنگ و کف‌پوش اتاق) به‌عنوان محرک غیرشرطی قرار گرفت. به همین صورت ضدشرطی‌سازی صورت گرفته در این مطالعه نیز از نوع هم‌زمان بود یعنی هم‌زمان با ارائه محرک ناخوشایند شوک الکتریکی پا، جانور در معرض نشانه‌های محیطی قرار داده شد.

یک توضیح ممکن برای نتیجه‌ی فوق این است که ضد شرطی‌سازی صورت گرفته به‌وسیله شوک پا در برقراری تداعی با نشانه‌های محیطی نسبت به اثر شرطی‌سازی دارو، تاثیرات قدرتمندتری داشته است و بدین ترتیب نمی‌توان انتظار داشت که پیشینه‌ی موجود زنده (محرومیت در برابر عدم محرومیت از زندگی اجتماعی) در ایجاد اثرات شرطی‌سازی علی‌رغم مقایسه‌ی صرف تاثیرات محرومیت اجتماعی بر رفتار جست‌وجوگری تفاوتی ایجاد کند، چرا که تداعی صورت گرفته میان محرک ناخوشایند و نشانه‌های محیطی به‌اندازه‌ی کافی برای از بین بردن تداعی‌های تقویت‌کنندگی دارو قدرتمند بوده است.

یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل آماری نشان‌دهنده‌ی آن است که میان‌گروهی از موش‌های ایزوله که محرک ناخوشایند (شوک پا) دریافت کرده است و گروه دیگری از موش‌های ایزوله که محرک ناخوشایند دریافت نکرده است، از لحاظ متغیر وابسته تفاوت معنی‌داری وجود دارد. بدین ترتیب، چنان‌چه عامل محرومیت از زندگی اجتماعی را با ارائه مساوی آن به هر دو گروه کنترل کنیم، اثرات آزمایشی عامل محرک ناخوشایند پدیدار خواهد شد. یافته‌های حاصل حاکی از آن است که موش‌های ایزوله شوک گرفته در مقایسه با گروه ایزوله بدون شوک به‌طور معنی‌داری مدت‌زمان کمتری را

به جست‌وجوی مورفین در اتاق شرطی‌شده می‌گذرانند. در اینجا با دو محرک روبه‌رو هستیم: یکی محرک تقویت‌کننده که موجب فعال شدن مسیر پاداش می‌شود و از این‌رو میان محرک شرطی و محرک غیرشرطی تداعی برقرار می‌کند و دیگری محرک ناخوشایند که موجب فعالیت مسیر پاداش در جهت عکس می‌شود. البته این محرک نیز در جریان شرطی‌سازی موجب شکل‌گیری تداعی می‌شود اما این بار به‌جای تداعی پاداش، تداعی تنبیه ایجاد می‌کند. این پدیده با اصل جایگزینی محرک در شرطی‌سازی کلاسیک منطبق می‌باشد. در ادامه تاثیر ارائه‌ی محرک ناخوشایند بر رفتار جست‌وجوگری مورفین در بین گروه‌های غیرایزوله نشان داد که ارائه محرک ناخوشایند در شرایط مشابه از لحاظ وجود زندگی اجتماعی طبیعی، همچنان به‌طور معنی‌داری رفتار جست‌وجوگری مورفین را کاهش داده است.

از این منظر که مطالعات جانوری به دلایل متعددی نظیر تفاوت‌های موجود در بین موجودات زنده، خصایص روانی و روش شناختی در پژوهش، با مطالعات انسانی تفاوت دارند لازم است هر گونه تعمیم و تبیین تطبیقی میان گونه‌ها با احتیاط صورت گیرد. با این وجود نمی‌توان از شباهت‌های بسیاری که به دلیل تاریخچه‌ی تکوینی و تکاملی مشترک و انضباط و بیان ژنی مشابه گونه‌ها وجود دارد (۳۵) نیز چشم پوشید. بنابراین از نتایج پژوهش حاضر می‌توان به‌طور کلی در رابطه با نمونه‌های انسانی چنین استنباط کرد که زندگی در شرایط فقیر اجتماعی می‌تواند در روند شکل‌گیری اعتیاد به دارو و آسیب‌پذیری در مقابل گرایش به دارو تاثیرگذار باشد. از سوی دیگر می‌توان چنین استدلال کرد که اگرچه وجود شرایط فقیر اجتماعی موجب افزایش ولع مصرف دارو می‌شود، با این حال در صورتی که محرک ناخوشایند ارائه شده به‌طور قدرتمندی برای فرد منجرکننده باشد انتظار می‌رود که تفاوتی میان افرادی که از لحاظ اجتماعی پیشینه‌ی سالمی داشته‌اند با آن دسته از افرادی که در گذشته زندگی اجتماعی فقیری داشته‌اند در میزان کاهش ولع مصرف مشاهده نشود.

۱.۴. محدودیت‌های پژوهش

یکی از محدودیت‌های پیش روی این پژوهش استفاده از دستگاه CPP دو محفظه‌ای بود. دستگاه CPP سه محفظه‌ای به دلیل داشتن یک اتاق خنثی برای شروع آزمایش تا حدودی میزان کنترل آزمایشی را افزایش می‌دهد. از دیگر محدودیت‌های مهم موجود در پژوهش حاضر، ثبت دستی داده‌ها به‌جای ضبط از طریق دوربین بود. به دلیل عدم دسترسی به تجهیزات EthoVision XT در آزمایشگاه، مدت‌زمان گذرانده شده در هر یک از اتاق‌ها به‌صورت دستی

References

1. Famitafreshi H, Karimian M, Afshari M. Increase in Citrate and KCl Consumption during Morphine Withdrawal Period is Associated with Reduced Levels of Zinc and Brain-derived Neurotrophic Factor, and Poor Neurogenesis in Male Isolated Rats. *Annu Res Rev Biol*. 2016;**11**(1):1-14. <https://doi.org/10.9734/arrb/2016/28084>.
2. Leshner AI. Addiction Is a Brain Disease, and It Matters. *Focus*. 2003;**1**(2):190-3. <https://doi.org/10.1176/foc.1.2.190>.
3. Herman MA, Roberto M. The addicted brain: understanding the neurophysiological mechanisms of addictive disorders. *Front Integr Neurosci*. 2015;**9**:18. [PubMed ID:25852502]. [PubMed Central ID:4365688]. <https://doi.org/10.3389/fnint.2015.00018>.
4. Everitt BJ. Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories—indications for novel treatments of addiction. *Eur J Neurosci*. 2014;**40**(1):2163-82. [PubMed ID:24935353]. [PubMed Central ID:4145664]. <https://doi.org/10.1111/ejn.12644>.
5. Melenka RC, Sydor A, Brown R. Reinforcement and Addictive Disorders. In: Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC, editors. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill 2009. p. 364-75.
6. Afshari M, Parviz M, Keshavarz M, Ghaseminejad M. The effect of acute and chronic administration of naloxone on spatial memory in male cholestatic rats. *J Basic Clin Pathophysiol*. 2018;**6**(1):1-8. <https://doi.org/10.22070/jbcp.2018.2786.1086>.
7. Bordnick PS, Elkins RL, Orr TE, Walters P, Thyer BA. Evaluating the relative effectiveness of three aversion therapies designed to reduce craving among cocaine abusers. *Behav Interv*. 2004;**19**(1):1-24. <https://doi.org/10.1002/bin.146>.
8. Tunstall BJ, Verendeev A, Kearns DN. A comparison of therapies for the treatment of drug cues: counterconditioning vs. extinction in male rats. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012;**20**(6):447-53. [PubMed ID:23230857]. [PubMed Central ID:3716831]. <https://doi.org/10.1037/a0030593>.
9. Rukstalis MR, Weinrieb R. Principles of Addiction Medicine. *Ann Intern Med*. 1999;**131**(8):635. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-8-199910190-00034>.
10. Inagaki TK, Ray LA, Irwin MR, Way BM, Eisenberger NI. Opioids and social bonding: naltrexone reduces feelings of social connection. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016;**11**(5):728-35. [PubMed ID:26796966]. [PubMed Central ID:4847702]. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw006>.
11. Pazoki Z, Kheirkhah MT, Gharibzadeh S. Cognitive training interventions for substance use disorders: what they really offer? *Front Public Health*. 2024;**12**:1388935. [PubMed ID:38694981]. [PubMed Central ID:11061450]. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1388935>.
12. Kazemitabar M, Kheirkhah MT, Mokarrami M, Garcia D. Does auditory attentional bias determine craving for

و با استفاده از یک دستگاه کرنومتر صورت گرفت.

۲.۴. نتیجه گیری

نتایج این مطالعه در وهله اول حاکی از آن بود که محرومیت دوره‌ای از زندگی اجتماعی به‌طور موثری گرایش به اعتیاد را در موش‌های سوری پیش‌بینی می‌کند. سپس نشان داده شد که میان موش‌های طبیعی و موش‌های ایزوله‌شده‌ای که به‌عنوان محرک ناخوشایند، مداخله‌ی القادرد دریافت کرده بودند از لحاظ ولع مصرف تفاوتی وجود ندارد. به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که اگرچه محرومیت از زندگی اجتماعی به‌طور موثری بر افزایش رفتار جست‌وجوگری مورفین در موش‌های سوری نر اثرگذار بوده است، با این حال در شرایط وجود محرک ناخوشایند، عملاً تفاوتی میان دو گروه ایزوله و غیرایزوله از موش‌ها مشاهده نمی‌شود. به این ترتیب می‌توان نقش محرک ناخوشایند را در کاهش ولع مصرف دارو قدرتمندتر و سریع‌العمل‌تر از زندگی در شرایط غنی اجتماعی دانست.

مشارکت نویسندگان:

مفهوم‌سازی و طراحی مطالعه: م. ت. خ.؛ جمع‌آوری داده‌ها: م. ت. خ. و ز. م.؛ تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها: م. ت. خ. و م. ا.؛ تهیه پیش‌نویس مقاله: م. ت. خ.، م. ا.، ز. م.، و ش. غ.؛ بازبینی نسخه از نظر محتوای فکری: م. ف.، ا. ب.، ع. م.، و ش. غ.؛ حمایت اجرایی، فنی و تأمین مواد: م. ف.؛ نظارت بر مطالعه: ا. ب. و م. ف.

بازبایی داده‌ها:

مجموعه داده ارائه شده در مطالعه با درخواست از نویسندگان مربوطه در حین ارسال یا پس از انتشار در دسترس است.

حمایت/تأمین مالی:

نویسندگان هیچ‌گونه منابع مالی برای گزارش ندارند.

کد اخلاق:

این مطالعه به واسطه کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ایران با کد IR.SBU.REC.1401.108 به تأیید رسیده است.

تضاد منافع:

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافی ندارند.

methamphetamine? A pilot study using a word recognition dichotic listening task. *Heliyon*. 2022;**8**(11):e11311. [PubMed ID:36387442]. [PubMed Central ID:9640968]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11311>.

13. Broadbent DE. *Perception and Communication*. Oxford: Pergamon Press; 2013.

14. Liu Y, Young KA, Curtis JT, Aragona BJ, Wang Z. Social

- bonding decreases the rewarding properties of amphetamine through a dopamine D1 receptor-mediated mechanism. *J Neurosci*. 2011;**31**(22):7960-6. [PubMed ID:21632917]. [PubMed Central ID:3114880]. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1006-11.2011>.
15. Lesscher HM, Spoelder M, Rotte MD, Janssen MJ, Hesselting P, Lozeman-van't Klooster JG, et al. Early social isolation augments alcohol consumption in rats. *Behav Pharmacol*. 2015;**26**(7 Spec No):673-80. [PubMed ID:26325660]. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000165>.
 16. Tanimura M, Okuma K, Kyoshima K. Television viewing, reduced parental utterance, and delayed speech development in infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;**161**(6):618-9. [PubMed ID:17548773]. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.6.618-b>.
 17. Famitafreshi H, Karimian M, Afshari M. Susceptibility of Drug-seeking and Taking Behaviors Increases through Dysregulation of Copper and Zinc and Impaired Prefrontal Function in Addiction Period in Male Rats. *Int J Biochem Res Rev*. 2016;**13**(3):1-8. <https://doi.org/10.9734/ijbcr/2016/28542>.
 18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
 19. First MB, Reed GM, Hyman SE, Saxena S. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry*. 2015;**14**(1):82-90. [PubMed ID:25655162]. [PubMed Central ID:4329901]. <https://doi.org/10.1002/wps.20189>.
 20. Markou A, Weiss F, Gold LH, Caine SB, Schulteis G, Koob GF. Animal models of drug craving. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;**112**(2-3):163-82. [PubMed ID:7871016]. <https://doi.org/10.1007/BF02244907>.
 21. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci*. 2002;**22**(9):3312-20. [PubMed ID:11978805]. [PubMed Central ID:6758398]. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-09-03312.2002>.
 22. Siegel S, Baptista MA, Kim JA, McDonald RV, Weise-Kelly L. Pavlovian psychopharmacology: the associative basis of tolerance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2000;**8**(3):276-93. [PubMed ID:10975617]. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.8.3.276>.
 23. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;**29**:565-98. [PubMed ID:16776597]. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>.
 24. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004;**44**(1):5-21. [PubMed ID:15450156]. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>.
 25. Ungless MA, Argilli E, Bonci A. Effects of stress and aversion on dopamine neurons: implications for addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;**35**(2):151-6. [PubMed ID:20438754]. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.006>.
 26. Van Gucht D, Baeyens F, Vansteenwegen D, Hermans D, Beckers T. Counterconditioning reduces cue-induced craving and actual cue-elicited consumption. *Emotion*. 2010;**10**(5):688-95. [PubMed ID:21038951]. <https://doi.org/10.1037/a0019463>.
 27. Campos AC, Fogaca MV, Aguiar DC, Guimaraes FS. Animal models of anxiety disorders and stress. *Braz J Psychiatry*. 2013;**35** Suppl 2:S101-11. [PubMed ID:24271222]. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1139>.
 28. Thanos PK, Bermeo C, Wang GJ, Volkow ND. D-cycloserine accelerates the extinction of cocaine-induced conditioned place preference in C57BL/c mice. *Behav Brain Res*. 2009;**199**(2):345-9. [PubMed ID:19152811]. [PubMed Central ID:2653598]. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.025>.
 29. Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. *Malays J Med Sci*. 2017;**24**(5):101-5. [PubMed ID:29386977]. [PubMed Central ID:5772820]. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.11>.
 30. National Research Council US Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
 31. Sahraei H, Fatemi SM, Faghieh-Monzavi Z, Shams J, Pashaei-Rad S, Ghoshooni H. [Effects of Papaver rhoeas L. Extract on the Expression and Development of Morphine-Induced Conditioned Place Preference in Mice]. *J Med Plants*. 2006;**5**(19):51-8. Persian.
 32. Winkler M. Effects of Social Housing on Conditioned Place Aversion [master's thesis]. Youngstown, OH: Youngstown State University; 2016.
 33. Wongwitdecha N, Marsden CA. Effect of social isolation on the reinforcing properties of morphine in the conditioned place preference test. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;**53**(3):531-4. [PubMed ID:8866951]. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02046-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02046-2).
 34. Trezza V, Campolongo P, Vanderschuren LJ. Evaluating the rewarding nature of social interactions in laboratory animals. *Dev Cogn Neurosci*. 2011;**1**(4):444-58. [PubMed ID:22436566]. [PubMed Central ID:6987553]. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.05.007>.
 35. Shanks N, Greek R, Greek J. Are animal models predictive for humans? *Philos Ethics Humanit Med*. 2009;**4**:2. [PubMed ID:19146696]. [PubMed Central ID:2642860]. <https://doi.org/10.1186/1747-5341-4-2>.

Research Article

The Impact of Social Isolation and Counterconditioning on Morphine-Seeking Behavior in Male Mice

Mohammad Taghi Kheirkhah¹, Masoud Fereidoni², Ali Mashhadi³, Zahra Mirchi³, Masoud Afshari¹, Shahriar Gharibzadeh¹, Imanollah Bigdeli³*

¹Department of Cognitive Psychology, Institute for Cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

²Department of Psychology, Faculty of science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

³Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

*Corresponding author: Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, Azadi Sq, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. Email: ibigdeli@um.ac.ir

Received 08/03/2021; Accepted 30/06/2024

Abstract

Background: Animal studies have indicated that enriched social conditions are associated with less vulnerability to addiction. In addition, it has been suggested that counter-conditioning through unpleasant stimuli may lead to a reduction in drug-seeking behavior.

Objectives: In the present study, the effects of social isolation and unpleasant stimuli were investigated in reducing morphine-seeking behavior in male mice.

Methods: The conditioned place preference (CPP) model was used to study morphine-seeking behavior and aversive learning through foot shock. Initially, two groups of mice were isolated for a specific period, while the mice of two other groups remained in their previous condition. Then, all groups were evaluated in terms of morphine-seeking behavior, before and after three consecutive days of subcutaneous morphine injection.

Results: Comparing the groups showed that there is a significant difference in morphine-seeking behavior between the isolated and non-isolated groups without foot shock ($P < 0.001$), while no significant difference was observed between the isolated and non-isolated groups with foot shock ($P = 0.84$). Also, within each of the two conditions of isolation and non-isolation, there were significant differences between the groups with and without receiving foot shock ($P < 0.001$).

Conclusion: Although a poor social life may increase the likelihood of vulnerability to addiction, it was found that an unpleasant stimulus can powerfully reduce the craving for morphine consumption in both isolated and non-isolated mice. These findings can emphasize the role of social life and counter-conditioning in combating addiction and its treatment.

Keywords: Conditioning, Social Isolation, Morphine Dependence, Craving, Mice