IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۵، دوره ۱۰، پیاپی ۲۰، صفحه ۳۱-۱۹

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات بالقوه کانابیدیول بر ایجاد حساس‌سازی مورفین القاشده توسط استرس شنای اجباری در رت

هادی سمیزه[۲،۱]، مرتضی زنده‌دل[۱*]، عباس حق‌پرست[۲*]

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت: ۱۱ اردیبهشت ۱۴۰۵ پذیرش: ۱۲ خرداد ۱۴۰۵

چکیده

زمینه و هدف: کانابیدیول، یکی از ترکیبات غیرروان‌گردان گیاه کانابیس، به‌عنوان تعدیل‌کننده حساسیت به اوپیوئیدها مطرح شده است، اما مکانیسم‌های آن به‌خوبی شناخته نشده است. استرس عامل مهمی در پاسخ به اوپیوئیدهاست، ولی نقش آن در اثرات ناشی از کانابیدیول مشخص نیست. در این مطالعه، اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی مورفین القاشده توسط استرس شنای اجباری در رت بررسی شد.

روش‌ها: رت‌های نر ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به‌صورت تصادفی در گروه‌های آزمایشی قرار گرفتند. حیوانات طی سه روز متوالی کانابیدیول را به‌صورت داخل بطن مغزی در دوزهای ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم/۵ میکرولیتر، همراه با سالین یا دوز زیرآستانه‌ای مورفین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی)، در حضور یا عدم حضور استرس شنای اجباری دریافت کردند. پاسخ ضددردی در روز نهم با آزمون عقب‌کشیدن دم ارزیابی شد.

یافته‌ها: استرس شنای اجباری همراه با دوز زیرآستانه‌ای مورفین، حساس‌سازی معنی‌دار ایجاد کرد، در حالی که هرکدام به‌تنهایی مؤثر نبودند. کانابیدیول در حضور استرس، حساس‌سازی مورفین را کاهش داد، اما در غیاب استرس، حساسیت به مورفین را به‌صورت وابسته به دوز افزایش داد.

نتیجه‌گیری: کانابیدیول حساس‌سازی مورفین را به‌صورت وابسته به شرایط استرس تعدیل می‌کند. با این حال، برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر، انجام مطالعات تکمیلی با آزمون‌های رفتاری بیشتر، روش‌های مولکولی و مسیرهای تجویز قابل‌تعمیم‌تر ضروری است.

واژه‌های کلیدی: استرس شنای اجباری، حساس سازی، رت، کانابیدیول، مورفین

مقدمه

مورفین[۱] یکی از مهم‌ترین داروهای اوپیوئیدی است که به‌طور گسترده برای کنترل دردهای متوسط تا شدید، از جمله دردهای پس از جراحی و دردهای مرتبط با سرطان، مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲، ۱]. اثرات ضددردی مورفین عمدتاً از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های مو–اوپیوئیدی[۲] در سیستم عصبی مرکزی اعمال می‌شود. با وجود اثربخشی بالینی قابل‌توجه، مصرف مکرر یا طولانی‌مدت مورفین می‌تواند با پیامدهایی مانند تحمل، وابستگی، ترک و حساس‌سازی همراه باشد که این موارد استفاده درمانی از اوپیوئیدها را محدود می‌سازند [۳]. حساس‌سازی[۳] به مورفین پدیده‌ای است که در آن پاسخ رفتاری یا فیزیولوژیک به دارو پس از مواجهه مکرر افزایش می‌یابد. این پدیده از نظر مفهومی با تحمل[۴] متفاوت است، زیرا در تحمل پاسخ به دارو کاهش می‌یابد، در حالی‌که در حساس‌سازی پاسخ به دارو تقویت می‌شود. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که تغییرات پایدار در مسیرهای دوپامینرژیک و گلوتاماترژیک، به‌ویژه در نواحی مرتبط با پاداش مانند هسته اکومبنس[۵] و ناحیه

[1] Morphine
[2] μ-opioid receptors

[3] Sensitization
[4] Tolerance
[5] Nucleus Accumbens

* نویسندگان مسئول مکاتبات: zendedel@ut.ac.ir (ORCID: 0000-0001-8252-9423)
Haghparast@yahoo.com, Haghparast@sbmu.ac.ir (ORCID: 0000-0003-1084-180X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

تگمنتال شکمی[6]، در ایجاد حساس‌سازی به مواد اعتیادآور نقش دارند [۵، ۴]. از این‌رو، بررسی عوامل مؤثر بر حساس‌سازی به مورفین نقش مهمی در درک عمیق‌تر سازوکارهای وابستگی به اوپیوئیدها و توسعه راهکارهای درمانی نوین ایفا می‌کند.

استرس یکی از عوامل مهم محیطی است که می‌تواند پاسخ به اوپیوئیدها را تغییر دهد. شواهد نشان داده‌اند که مواجهه با استرس می‌تواند حساسیت به اثرات مورفین را افزایش دهد و احتمال بروز تغییرات مرتبط با اعتیاد را تقویت کند [۶،۷]. آزمون شنای اجباری یکی از مدل‌های رایج القای استرس در حیوانات آزمایشگاهی است و در مطالعات پیشین برای بررسی ارتباط بین استرس، درد و حساس‌سازی دارویی مورد استفاده قرار گرفته است. در این زمینه، نقش گیرنده‌های دوپامینی در هسته اکومبنس و همچنین سیستم اورکسینرژیک در ناحیه تگمنتال شکمی در حساس‌سازی به مورفین گزارش شده است [۹، ۸].

کانابیدیول (CBD) [7]، یکی از ترکیبات غیرروان‌گردان گیاه کانابیس، در سال‌های اخیر به‌دلیل اثرات فارماکولوژیک گسترده خود مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کانابیدیول می‌تواند در تعدیل درد، التهاب، پاسخ‌های عصبی و رفتارهای مرتبط با اعتیاد نقش داشته باشد [۱۳-۱۰]. برخلاف تتراهیدروکانابینول، کانابیدیول اثرات روان‌گردان بارز ندارد و احتمالاً از طریق تعاملات غیرمستقیم با سیستم اندوکانابینوئید[8]، کانال‌های یونی، گیرنده‌های سروتونرژیک و مسیرهای التهابی اثرات خود را اعمال می‌کند [۱۱، ۱۰].

با توجه به ارتباط نزدیک میان سیستم‌های اوپیوئیدی، دوپامینرژیک و اندوکانابینوئیدی، بررسی اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی به مورفین اهمیت ویژه‌ای دارد. مطالعات پیشین نقش گیرنده‌های دوپامینی، سیستم اورکسینرژیک و گیرنده‌های کانابینوئیدی را در حساس‌سازی به مورفین نشان داده‌اند [۱۴، ۹، ۸]. بااین‌حال، نقش کانابیدیول در حساس‌سازی به مورفین در شرایط استرس، به‌ویژه در مدل شنای اجباری، هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی به مورفین القاشده توسط استرس شنای اجباری[9] در رت‌های نر بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه از ۲۲۳ سر رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. با توجه به طول دوره جراحی، بهبودی پس از کانول[10]گذاری و انجام مراحل مختلف رفتاری، این بازه وزنی برای حفظ تعداد کافی حیوانات مناسب در طول مطالعه در نظر گرفته شد. همچنین برای کاهش اثر احتمالی وزن بر نتایج، حیوانات به‌صورت تصادفی بین گروه‌های آزمایشی توزیع شدند. حیوانات از انستیتو پاستور ایران تهیه شده و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل چرخه ۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۲ ± ۲ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمامی آزمایش‌ها بین ساعت ۸ صبح تا ۴ بعدازظهر انجام گرفت. کلیه مراحل مطالعه مطابق دستورالعمل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و پروتکل پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران تأیید گردید [۱۵]. تعداد نهایی حیوانات در هر گروه پس از حذف موارد دارای جایگذاری نامناسب کانول، انسداد کانول، مرگ ناشی از جراحی یا داده‌های ناقص تعیین شد؛ بنابراین، تعداد نهایی حیوانات در برخی گروه‌ها متفاوت بود.

جراحی و دوره بهبودی

حیوانات به‌صورت تصادفی در گروه‌های مختلف آزمایشی قرار گرفتند. تعداد حیوانات در هر گروه بر اساس تعداد حیوانات دارای کانول صحیح و داده‌های قابل تحلیل تعیین شد و در شکل‌ها به‌صورت n گزارش گردید. گروه‌های اصلی شامل: (۱) سالین با یا بدون استرس، (۲) مورفین با یا بدون استرس، (۳) DMSO [11]با یا بدون استرس، (۴) کانابیدیول همراه با سالین با یا بدون استرس، و (۵) کانابیدیول همراه با مورفین با یا بدون استرس بودند. علاوه بر این، گروه‌های کنترل شامل حیوانات بدون جراحی، شاهد و دریافت‌کننده DMSO برای بررسی اثر جراحی، کانول‌گذاری و حلال در نظر گرفته شدند.

داروها و نحوه تجویز

کانابیدیول شرکت Tocris تهیه شد و در دوزهای ۱۰،

[6] Ventral tegmental area (VTA)
[7] Cannabidiol
[8] Endocannabinoid system
[9] Forced Swim Stress

[10] Cannula
[11] Dimethyl sulfoxide

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم در حجم ۵ میکرولیتر به‌صورت تزریق داخل بطن مغزی[12] تجویز گردید [۱۶]. کانابیدیول در DMSO 12%حل شد. تزریق داخل بطن مغزی با استفاده از کانول تزریق متصل به سرنگ همیلتون طی ۶۰ ثانیه انجام شد و پس از پایان تزریق، سوزن به مدت ۶۰ ثانیه دیگر در محل باقی ماند تا از برگشت محلول جلوگیری شود. مورفین با دوزهای ۱ و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت زیرجلدی تجویز شد و سالین (۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم) به‌عنوان گروه کنترل استفاده گردید. همچنین، به‌منظور بررسی اثر احتمالی حلال، گروه کنترل دریافت‌کننده DMSO نیز در طراحی مطالعه در نظر گرفته شد.

القای استرس شنای اجباری

برای القای استرس، حیوانات به مدت ۶ دقیقه در مخزن پلکسی‌گلاس با ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر و قطر ۳۰ سانتی‌متر حاوی آب با دمای ۲۵ ± ۱ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند [۸]. عمق آب بیش از ۳۰ سانتی‌متر بود، به‌گونه‌ای که پاهای حیوان هنگام شنا با کف ظرف تماس نداشت. پس از پایان استرس، حیوانات از مخزن خارج شده، با حوله خشک شدند و ۱۰ دقیقه بعد مورفین یا سالین به‌صورت زیرجلدی تزریق شد. این پروتکل به مدت سه روز متوالی تکرار گردید [۹].

آزمون عقب‌کشیدن دم[13]

برای ارزیابی پاسخ ضددردی از آزمون عقب‌کشیدن دم استفاده شد [۱۷]. ابتدا زمان پایه عقب‌کشیدن دم ثبت شد. سپس در روز نهم، پیش از تزریق مورفین، زمان پایه عقب‌کشیدن دم برای هر حیوان ثبت شد. برای کاهش خطای اندازه‌گیری، پاسخ پایه در چند نقطه از دم اندازه‌گیری و میانگین آن به‌عنوان مقدار پایه در نظر گرفته شد. سپس مورفین با دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم تزریق شد و پاسخ حیوانات در زمان‌های ۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری گردید. برای جلوگیری از آسیب بافتی، زمان قطع تابش ۱۰ ثانیه در نظر گرفته شد. درصد حداکثر اثر[14] با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\%MPE = \frac{(TFL_{post} - TFL_{baseline})}{(10 - TFL_{baseline})} \times 100$$

در این مطالعه، حساس‌سازی به مورفین به‌صورت افزایش پاسخ ضددردی به دوز زیرآستانه‌ای مورفین در روز آزمون، پس از دوره سه‌روزه تیمار، تعریف شد. افزایش درصد حداکثر اثر (%MPE) و افزایش مساحت زیر منحنی (AUC) نسبت به گروه‌های کنترل، به‌عنوان شاخص‌های القای حساس‌سازی در نظر گرفته شدند.

طراحی آزمایش

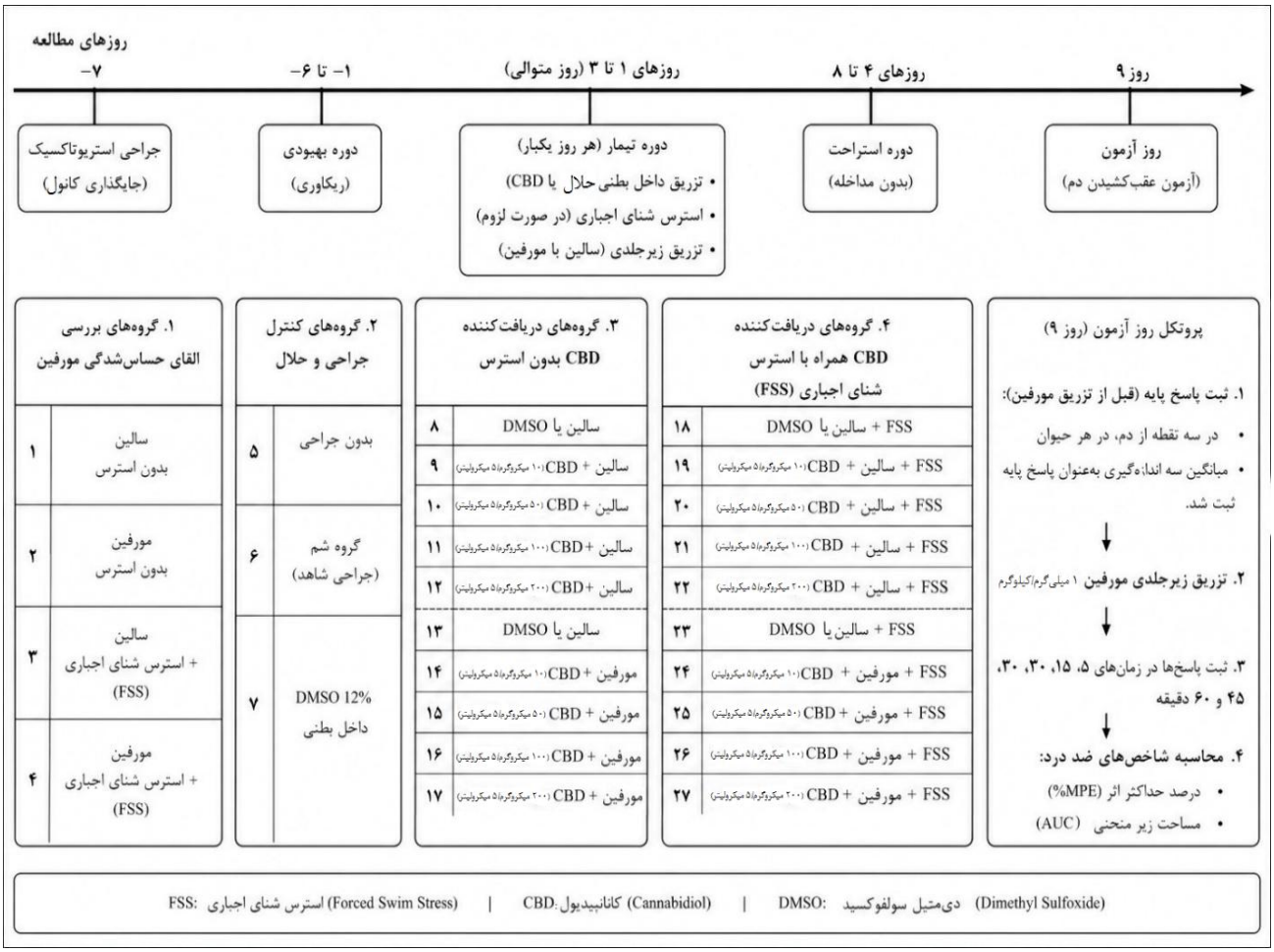
پس از دوره بهبودی، حیوانات طی سه روز متوالی تحت تیمارهای مختلف شامل سالین، مورفین، DMSO یا کانابیدیول قرار گرفتند. در برخی گروه‌ها، پیش از تزریق مورفین یا سالین، استرس شنای اجباری اعمال شد. پس از پایان دوره سه‌روزه حساس‌سازی، حیوانات به مدت پنج روز بدون دریافت دارو یا استرس نگهداری شدند. در روز نهم، آزمون عقب‌کشیدن دم انجام شد و پاسخ ضددردی مورفین مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱). گروه‌های اصلی شامل سالین با یا بدون استرس، مورفین با یا بدون استرس، کانابیدیول همراه با سالین با یا بدون استرس، و کانابیدیول همراه با مورفین با یا بدون استرس بودند. همچنین گروه‌های کنترل شامل حیوانات بدون جراحی، شم و دریافت‌کننده DMSO برای بررسی اثر جراحی و حلال در نظر گرفته شدند (شکل ۱). مورفین با دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم در دوره سه‌روزه تیمار به‌عنوان دوز زیرآستانه‌ای برای القای حساس‌سازی در حضور استرس استفاده شد. هدف از استفاده از این دوز، بررسی این موضوع بود که آیا استرس شنای اجباری یا کانابیدیول می‌توانند پاسخ به دوزی از مورفین را که به‌تنهایی اثر قابل‌توجهی ندارد، تغییر دهند.

تأیید هیستولوژیک

در پایان آزمایش‌ها، حیوانات عمیقاً بیهوش و سپس پرفیوژ شدند. مغزها خارج شده و در فرمالدهید نگهداری شدند. برش‌های کرونال از ناحیه کانول تهیه شد و محل قرارگیری کانول با استفاده از اطلس واتسون و پاکسینوس بررسی گردید [۱۸]. داده‌های حیواناتی که کانول در محل صحیح قرار نگرفته بود، از تحلیل حذف شدند.

[12] Intracerebroventricular
[13] Tail-flick test
[14] Maximal Possible Effect, %MPE

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]



شکل ۱- نمودار زمان‌بندی مراحل آزمایش برای گروه‌های مختلف. در این شکل، دوره حساس‌سازی سه‌روزه (روزهای ۱ تا ۳)، دوره استراحت (روزهای ۴ تا ۸) و روز آزمون (روز ۹) نشان داده شده است. در روز آزمون، پاسخ ضددردی حیوانات پس از تزریق مورفین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) با استفاده از آزمون عقب‌کشیدن دم اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری

داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین[15] گزارش شدند. تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار پریسم[16] انجام شد. برای بررسی تغییرات درصد حداکثر اثر در طول زمان، از آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. برای مقایسه مساحت زیر منحنی[17]، از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی[18] استفاده گردید. سطح معنی‌داری $p <$ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

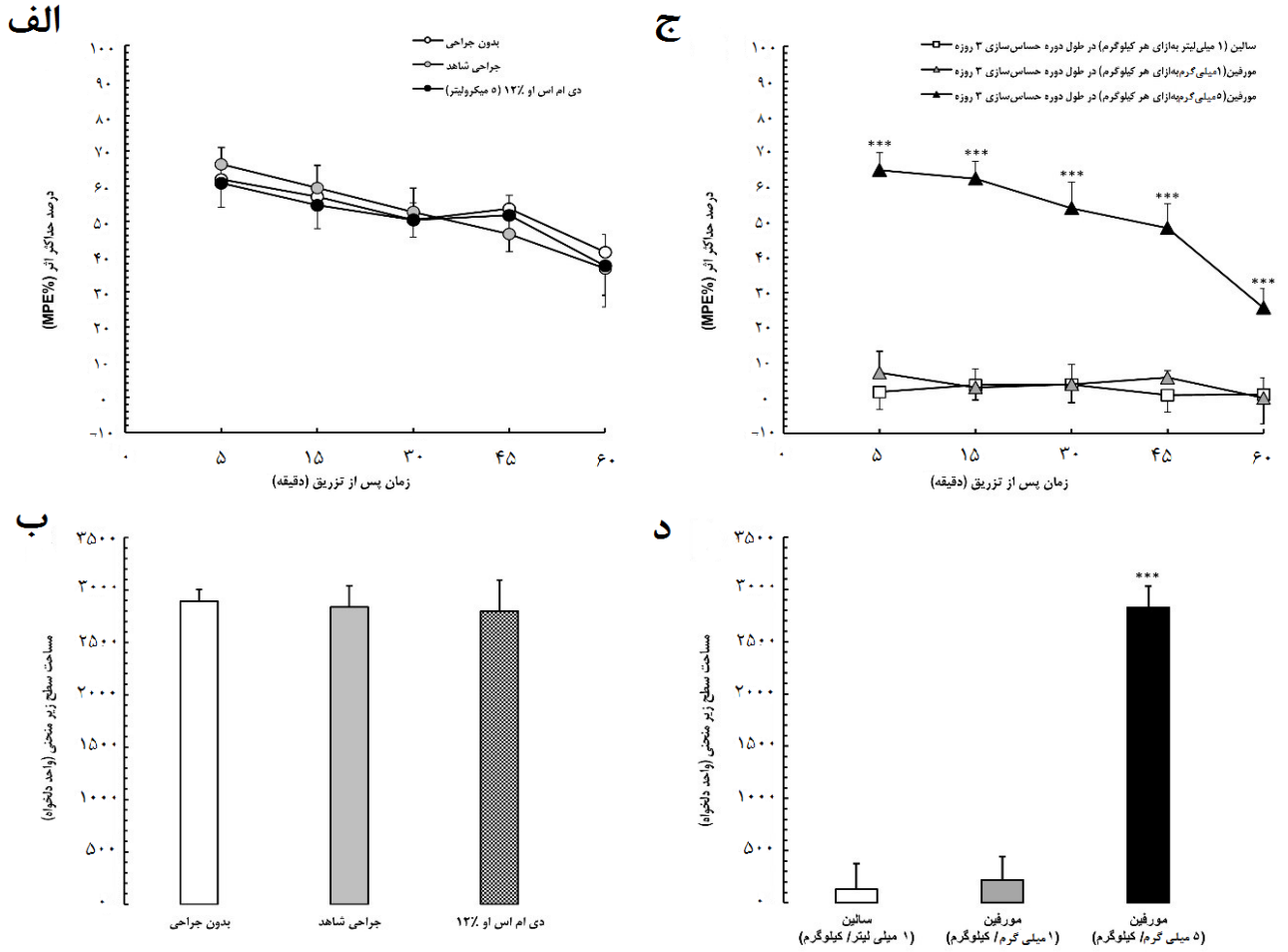
ارزیابی صحت القای حساس‌سازی به مورفین و بررسی گروه‌های کنترل

به‌منظور اطمینان از صحت مدل آزمایشی و حذف اثرات مداخله‌گر، ابتدا گروه‌های کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. همان‌گونه که در شکل الف۲ مشاهده می‌شود، پاسخ ضددردی درصد حداکثر اثر در گروه‌های بدون جراحی، شاهد و دریافت‌کننده DMSO در طول زمان روندی مشابه داشته و کاهش تدریجی پاسخ در تمامی گروه‌ها مشاهده شد. تحلیل آماری نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین این گروه‌ها در هیچ‌یک از زمان‌های مورد بررسی وجود ندارد، که بیانگر آن است که جراحی، کارگذاری کانول و تزریق حلال تأثیر قابل‌توجهی بر پاسخ ضددردی پایه ندارند. در راستای تأیید این

[15] mean ± SEM
[16] GraphPad Prism (GraphPad Software)
[17] Area under the curve (AUC)
[18] Bonferroni post hoc test

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

یافته، تحلیل مساحت زیر منحنی نیز انجام شد. همان‌گونه که در شکل ۲ب نشان داده شده است، مقادیر سطح زیر منحنی در گروه‌های بدون جراحی، شاهد و DMSO تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. این نتایج به‌طور کلی نشان می‌دهد که تغییرات مشاهده‌شده در مراحل بعدی آزمایش را می‌توان به مداخلات دارویی و استرس نسبت داد، نه عوامل جانبی مانند جراحی یا حلال. در ادامه، جهت اعتبارسنجی مدل حساس‌سازی، اثر دوزهای مختلف مورفین بررسی شد. همان‌طور که در شکل ۲ج دیده می‌شود، تجویز مورفین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش قابل‌توجه پاسخ ضددردی در تمامی زمان‌های اندازه‌گیری نسبت به دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه سالین گردید ($p < ۰/۰۰۱$). در مقابل، مورفین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم پاسخ قابل‌توجهی ایجاد نکرد و رفتار آن مشابه گروه سالین بود. تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز این یافته را تأیید کرد (شکل ۲د)؛ به‌طوری‌که گروه دریافت‌کننده مورفین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای بیشترین مساحت زیر منحنی بود و تفاوت معنی‌داری با سایر گروه‌ها نشان داد ($p < ۰/۰۰۱$). بنابراین، دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌عنوان دوز غیرفعال و مناسب برای بررسی حساس‌سازی در ادامه مطالعه انتخاب شد.



شکل ۲- بررسی اثر جراحی و محلول حامل بر پاسخ ضددردی و اعتبارسنجی دوز مورفین. (الف): درصد حداکثر اثر در گروه‌های بدون جراحی، شم و دریافت‌کننده DMSO نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین این گروه‌ها در طول زمان وجود ندارد. (ب): مساحت سطح زیر منحنی نیز عدم تفاوت معنی‌دار بین این گروه‌ها را تأیید کرد. (ج): مقایسه پاسخ ضددردی در گروه‌های دریافت‌کننده سالین، مورفین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) و مورفین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) در شرایط بدون استرس نشان داد که دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور معنی‌داری پاسخ ضددردی را افزایش می‌دهد. (د): تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز افزایش معنی‌دار پاسخ در گروه مورفین ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم را تأیید کرد. هر نقطه نشان‌دهنده میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای ۷–۸ حیوان است. ***: تفاوت معنی‌دار با گروه‌های سالین (۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم) و مورفین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) با $p < ۰/۰۰۱$

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

اثر کانابیدیول بر پاسخ ضددردی در غیاب استرس

به‌منظور بررسی اثر مستقل کانابیدیول، این ترکیب در دوزهای مختلف به همراه سالین در غیاب استرس مورد استفاده قرار گرفت. همان‌گونه که در شکل ۳الف مشاهده می‌شود، تجویز کانابیدیول در دوزهای ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم تغییر معنی‌داری در پاسخ ضددردی (%MPE) نسبت به گروه‌های سالین و DMSO ایجاد نکرد. تمامی گروه‌ها پاسخ‌های مشابهی را در طول زمان نشان دادند و تغییرات مشاهده‌شده در محدوده نوسانات طبیعی باقی ماند. همچنین تحلیل مساحت زیر منحنی نیز نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود ندارد (شکل ۳ب)؛ این نتایج نشان می‌دهد که کانابیدیول به‌تنهایی، در غیاب مورفین و استرس، تأثیر قابل‌توجهی بر پاسخ ضددردی ندارد و اثرات آن وابسته به شرایط خاص‌تری از جمله حضور اوپیوئیدها یا استرس است.

اثر کانابیدیول بر پاسخ مورفین در غیاب استرس

در ادامه، اثر کانابیدیول در حضور مورفین و در شرایط بدون استرس بررسی شد. همان‌گونه که در شکل ۳ج مشاهده می‌شود، تجویز همزمان کانابیدیول با مورفین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) منجر به افزایش پاسخ ضددردی نسبت به گروه مورفین + DMSO گردید. این افزایش به‌صورت وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالاتر کانابیدیول، به‌ویژه ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم، بارزتر بود. در برخی از زمان‌های اندازه‌گیری، به‌ویژه در زمان‌های ۵ و ۴۵ دقیقه پس از تزریق، این افزایش به سطح معنی‌داری آماری رسید ($p < ۰/۰۵$ و $p < ۰/۰۱$ ؛ به ترتیب برای زمان‌های ۵ و ۴۵ دقیقه پس از تزریق). این یافته نشان می‌دهد که کانابیدیول می‌تواند در شرایط بدون استرس، اثر ضددردی مورفین را تقویت کند. تحلیل سطح زیر منحنی نیز این نتایج را تأیید کرد (شکل ۳د)؛ به‌طوری‌که دوزهای بالاتر کانابیدیول موجب افزایش معنی‌دار مساحت زیر منحنی نسبت به گروه مورفین + DMSO و سالین شدند. این نتایج نشان‌دهنده اثر تسهیل‌کننده کانابیدیول بر پاسخ مورفین در شرایط بدون استرس است.

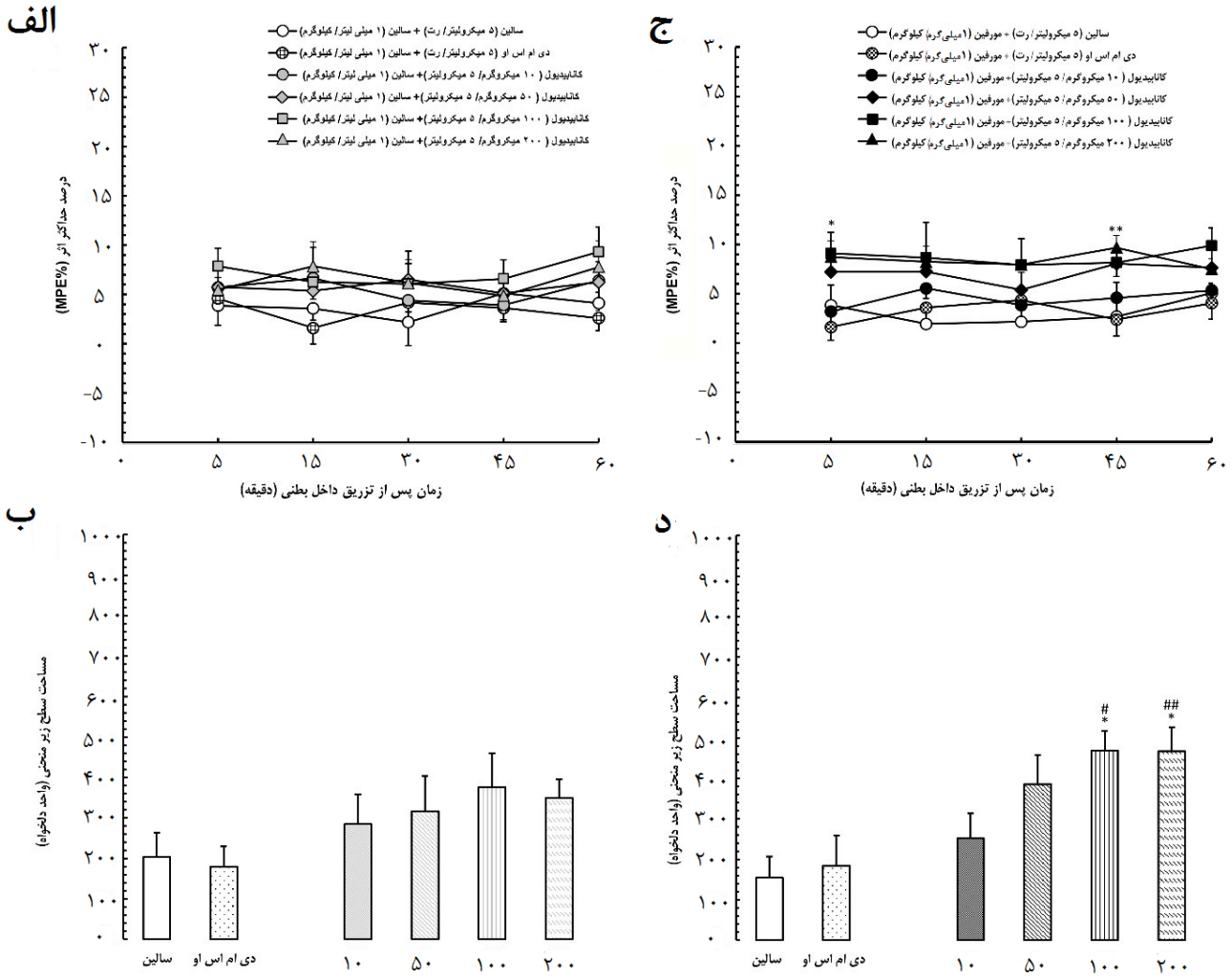
اثر استرس شنای اجباری بر ایجاد حساس‌سازی به مورفین

برای بررسی نقش استرس در ایجاد حساس‌سازی، حیوانات در معرض استرس شنای اجباری قرار گرفتند. همان‌گونه که در شکل ۴الف مشاهده می‌شود، ترکیب استرس شنای اجباری با دوز غیرفعال مورفین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) طی سه روز متوالی، منجر به افزایش قابل‌توجه پاسخ ضددردی در روز آزمون شد. این افزایش در تمامی زمان‌های اندازه‌گیری مشاهده شد و نسبت به گروه‌های سالین، مورفین به تنهایی و بدون استرس شنای اجباری، و همینطور گروه سالین همراه با استرس شنای اجباری معنی‌دار بود ($p <$ ۰/۰۰۱). همچنین گروه‌هایی که تنها مورفین یا تنها استرس دریافت کرده بودند، تغییر معنی‌داری در پاسخ ضددردی نشان ندادند. این یافته نشان می‌دهد که استرس به‌تنهایی یا مورفین به‌تنهایی قادر به ایجاد حساس‌سازی نیستند، بلکه تعامل بین این دو عامل برای القای حساس‌سازی ضروری است.تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز این نتایج را تأیید کرد (شکل ۴ب)؛ به‌طوری‌که گروه دریافت‌کننده مورفین همراه با استرس دارای بیشترین مساحت زیر منحنی بود و تفاوت معنی‌داری با سایر گروه‌ها داشت ($p <$ ۰/۰۰۱). این نتایج نشان‌دهنده نقش کلیدی استرس در القای حساس‌سازی به مورفین است.

اثر کانابیدیول بر پاسخ ضددردی در حضور استرس (بدون مورفین در دوره حساس‌سازی)

برای بررسی اثر کانابیدیول در شرایط استرس، این ترکیب به همراه سالین و استرس مورد استفاده قرار گرفت. همان‌گونه که در شکل ۵الف مشاهده می‌شود، تجویز کانابیدیول همراه با تزریق سالین و توأما با اعمال استرس شنای اجباری منجر به افزایش پاسخ ضددردی در روز آزمون شد. این افزایش به‌صورت وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالاتر کانابیدیول، به‌ویژه ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم، بارزتر بود. در برخی از زمان‌های اندازه‌گیری، این افزایش به سطح معنی‌داری آماری رسید ($p < ۰/۰۵$ و $p <$ ۰/۰۱)، که نشان‌دهنده اثر تقویتی کانابیدیول بر پاسخ به اثر ضددردی در شرایط استرس، حتی در غیاب مورفین طی دوره حساس‌سازی، است. تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز این یافته را تأیید کرد (شکل ۵ب)، به‌طوری‌که کانابیدیول موجب افزایش معنی‌دار مساحت زیر منحنی نسبت به گروه سالین + استرس و DMSO + استرس شد. این نتایج نشان می‌دهد که کانابیدیول می‌تواند اثرات ناشی از استرس را در جهت افزایش پاسخ ضددردی تعدیل کند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

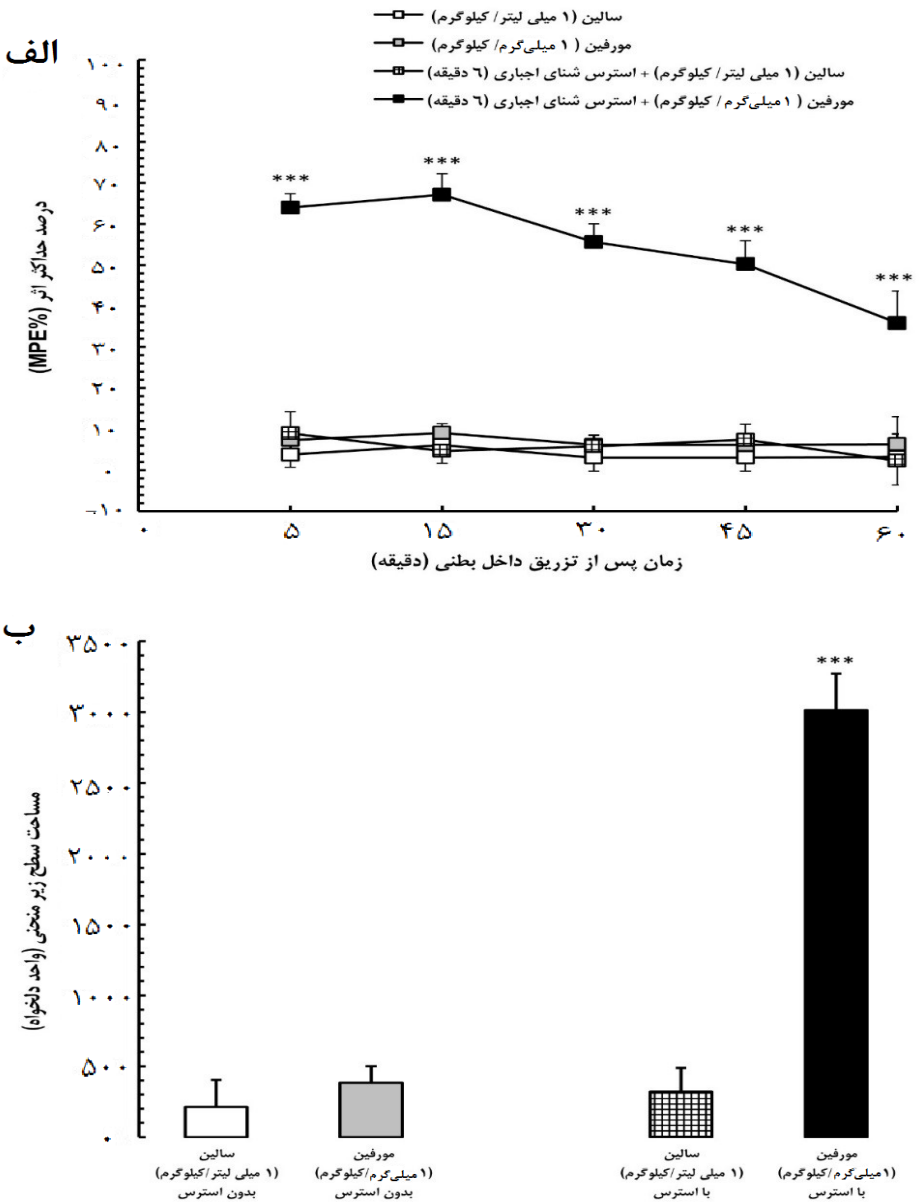


شکل ۳– اثر کانابیدیول بر پاسخ ضددردی در غیاب استرس و در حضور مورفین. (الف): درصد حداکثر اثر در گروه‌های دریافت‌کننده سالین، DMSO و کانابیدیول (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) در غیاب استرس تفاوت معنی‌داری نشان نداد. (ب): تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها را تأیید کرد. (ج): در حضور مورفین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم)، تجویز کانابیدیول موجب افزایش وابسته به دوز پاسخ ضددردی شد، به‌طوری‌که دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم افزایش معنی‌داری نسبت به گروه DMSO نشان دادند. (د): تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز افزایش معنی‌دار پاسخ در دوزهای بالاتر کانابیدیول را تأیید کرد. هر نقطه نشان‌دهنده میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای ۶–۷ حیوان است. *تفاوت معنی دار با گروه DMSO با $p < ۰/۰۵$، **تفاوت معنی‌دار با گروه DMSO با $p < ۰/۰۱$ #تفاوت معنی‌دار با گروه سالین با $p < ۰/۰۵$ ##تفاوت معنی‌دار با گروه سالین با $p <۰/۰۱$

اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی به مورفین در شرایط استرس

در نهایت، اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی به مورفین در حضور استرس شنای اجباری مورد بررسی قرار گرفت. همان‌گونه که در شکل ۵ج مشاهده می‌شود، تجویز همزمان کانابیدیول با مورفین و استرس، برخلاف شرایط بدون استرس، منجر به کاهش قابل‌توجه و وابسته به دوز پاسخ ضددردی (MPE٪) گردید. به‌طور مشخص، در گروه دریافت‌کننده مورفین همراه با استرس، پاسخ ضددردی در تمامی زمان‌های اندازه‌گیری در سطح بالایی قرار داشت، در حالی‌که افزودن کانابیدیول باعث کاهش تدریجی و منظم این پاسخ در طول زمان شد. این کاهش در دوزهای پایین‌تر (۱۰ و ۵۰ میکروگرم) خفیف‌تر بوده، اما در دوزهای بالاتر، به‌ویژه ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم، به‌طور واضح‌تر مشاهده گردید، به‌گونه‌ای که در برخی زمان‌ها پاسخ ضددردی به‌طور چشمگیری به سمت مقادیر پایه نزدیک شد. از نظر زمانی، بیشترین اثر مهاری کانابیدیول در زمان‌های میانی و انتهایی (۱۵تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق) مشاهده شد، که در این بازه‌ها کاهش پاسخ به سطح

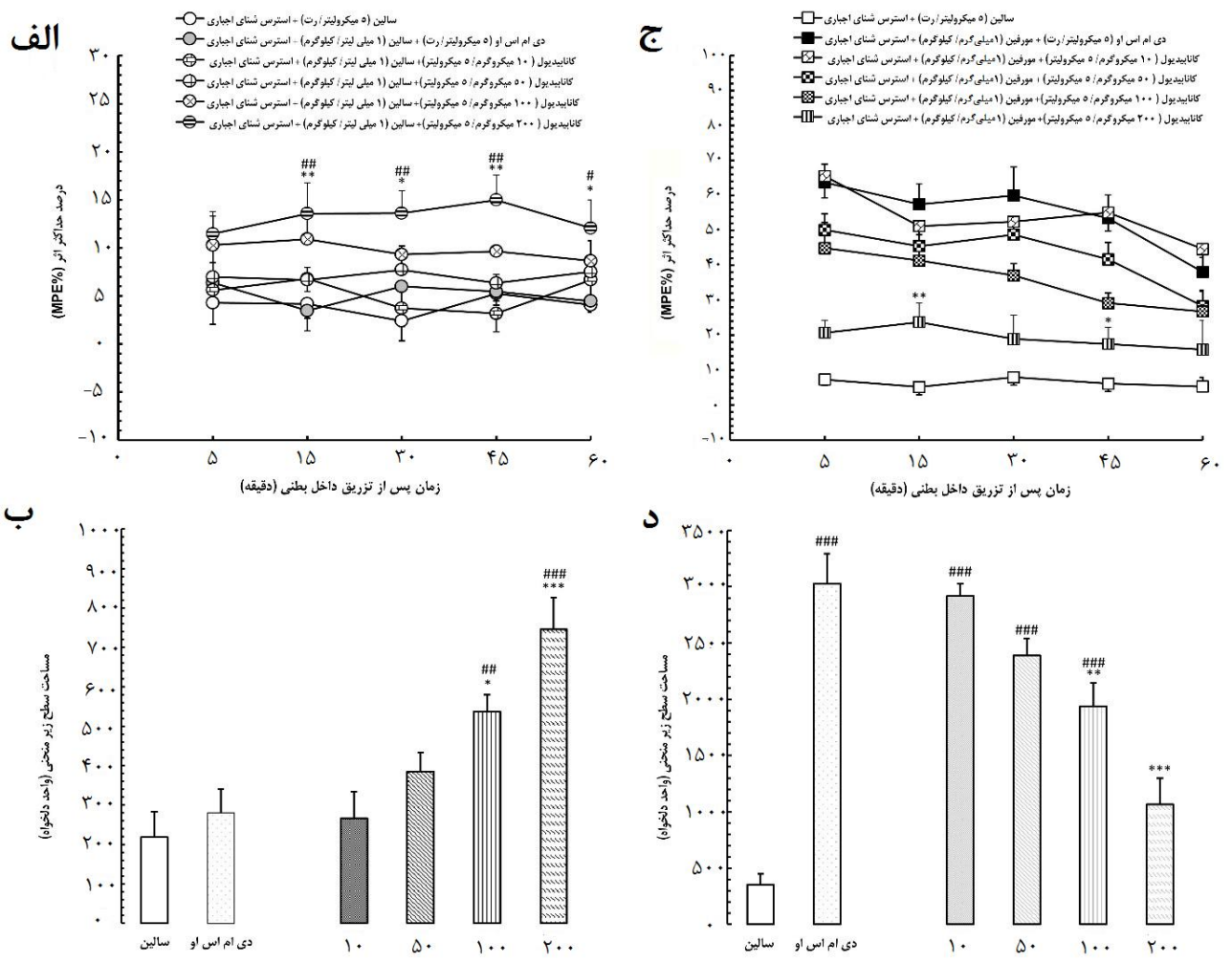
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]



شکل ۴- اثر استرس شنای اجباری بر القای حساس‌سازی به مورفین. (الف): درصد حداکثر اثر نشان داد که ترکیب استرس شنای اجباری با مورفین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) طی دوره حساس‌سازی، موجب افزایش معنی‌دار پاسخ ضددردی در روز آزمون شد. در مقابل، مورفین یا استرس به‌تنهایی اثر معنی‌داری نداشتند. (ب): تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز افزایش معنی‌دار پاسخ در گروه مورفین (۱ میلیگرم / کیلوگرم) + استرس را تأیید کرد. هر نقطه نشان‌دهنده میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای ۷–۸ حیوان است. ***تفاوت معنی‌دار با کنترل مورفین (۱ میلیگرم / کیلوگرم) بدون استرس با $p < ۰/۰۰۱$

معنی‌داری آماری رسید ($p < ۰/۰۵$ و $p < ۰/۰۱$). این الگو نشان‌دهنده آن است که کانابیدیول نه‌تنها شدت پاسخ ضددردی را کاهش می‌دهد، بلکه پایداری اثر مورفین را نیز در شرایط استرس مختل می‌کند. تحلیل مساحت زیر منحنی نیز این نتایج را به‌طور کامل تأیید کرد (شکل ۵د). همان‌گونه که مشاهده می‌شود، گروه کانابیدیول۱۰ + استرس دارای بیشترین مقدار سطح زیر بود، در حالی‌که تجویز کانابیدیول باعث کاهش معنی‌دار و وابسته به دوز مساحت زیر منحنی گردید. این کاهش در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بیشترین مقدار را داشته و اختلاف معنی‌داری با گروه مورفین + استرس نشان داد ($p < ۰/۰۰۱$). در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که کانابیدیول در شرایطی که استرس و مورفین به‌طور همزمان حضور دارند، می‌تواند به‌صورت مؤثر فرآیند حساس‌سازی به مورفین را مهار کرده و شدت پاسخ ضددردی را کاهش دهد.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]



شکل ۵- اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی به مورفین در شرایط استرس. (الف) درصد حداکثر اثر نشان داد که تجویز کانابیدیول همراه با سالین و استرس، موجب افزایش وابسته به دوز پاسخ ضددردی شد. (ب) تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز افزایش معنی‌دار پاسخ در دوزهای بالاتر کانابیدیول را تأیید کرد. (ج): در مقابل، در حضور همزمان مورفین و استرس، کانابیدیول موجب کاهش وابسته به دوز پاسخ ضددردی گردید، به‌طوری‌که دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم کاهش معنی‌داری نسبت به گروه مورفین + استرس نشان دادند. (د) تحلیل مساحت سطح زیر منحنی نیز کاهش معنی‌دار مساحت زیر منحنی در گروه‌های دریافت‌کننده کانابیدیول را تأیید کرد. هر نقطه نشان‌دهنده میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای ۶–۷ حیوان است. *تفاوت معنی‌دار با گروه DMSO با $p < ۰/۰۵$، **تفاوت معنی‌دار با گروه DMSO با $p < ۰/۰۱$ ***تفاوت معنی‌دار با گروه DMSO با $p < ۰/۰۰۱$ #تفاوت معنی‌دار با گروه سالین با $p < ۰/۰۵$ ##تفاوت معنی‌دار با گروه سالین با $p < ۰/۰۱$ ###تفاوت معنی‌دار با گروه سالین با $p < ۰/۰۰۱$.

بحث

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی به مورفین القاشده توسط استرس شنای اجباری بود. یافته‌های اصلی مطالعه نشان داد که دوز غیرفعال مورفین به‌تنهایی قادر به ایجاد حساس‌سازی نبود، اما زمانی که این دوز همراه با استرس شنای اجباری طی سه روز متوالی تجویز شد، پاسخ ضددردی مورفین در روز آزمون به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. همچنین، کانابیدیول در غیاب استرس موجب افزایش اثر ضددردی مورفین شد، در حالی‌که در حضور همزمان استرس و مورفین، حساس‌سازی به مورفین را کاهش داد. این نتایج نشان می‌دهد که اثر کانابیدیول بر حساس‌سازی به مورفین وابسته به شرایط زمینه‌ای و وضعیت استرس است.

نقش استرس در افزایش حساس‌سازی به مورفین با گزارش‌های پیشین هم‌خوانی دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که استرس می‌تواند پاسخ به داروهای اعتیادآور را از طریق تغییر در محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال و تعدیل

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

مسیرهای دوپامینرژیک افزایش دهد [۷، ۶]. به‌ویژه، هسته اکومبنس و ناحیه تگمنتال شکمی به‌عنوان دو ناحیه کلیدی در سیستم پاداش، در پاسخ به اوپیوئیدها و ایجاد حساس‌سازی نقش دارند [۵، ۴]. همچنین، مطالعات انجام‌شده در مدل‌های مرتبط با استرس و مورفین نشان داده‌اند که گیرنده‌های دوپامینی در هسته اکومبنس و سیستم اورکسینرژیک در ناحیه تگمنتال شکمی می‌توانند در تقویت حساس‌سازی به مورفین مشارکت داشته باشند [۹، ۸].

در مطالعه حاضر، کانابیدیول در غیاب استرس و در حضور مورفین موجب افزایش پاسخ ضددردی شد. این یافته می‌تواند ناشی از تعامل بین سیستم اندوکانابینوئید و سیستم اوپیوئیدی باشد. شواهد نشان می‌دهند که سیستم اندوکانابینوئید در تنظیم درد و پاسخ‌های مرتبط با پاداش نقش دارد و می‌تواند اثرات اوپیوئیدها را تعدیل کند [۱۹، ۱۰]. علاوه بر این، کانابینوئیدها و اوپیوئیدها در برخی مسیرهای عصبی همپوشانی عملکردی دارند و تعامل آن‌ها می‌تواند به تقویت اثرات ضددردی منجر شود [۲۱، ۲۰]. بنابراین، افزایش پاسخ مورفین در گروه‌های دریافت‌کننده کانابیدیول بدون استرس می‌تواند نشان‌دهنده اثر تسهیل‌کننده کانابیدیول بر پاسخ اوپیوئیدی در شرایط پایه باشد با این حال، اثر کانابیدیول در شرایط استرس متفاوت بود. در حضور استرس و مورفین، کانابیدیول باعث کاهش حساس‌سازی به مورفین شد. این اثر احتمالاً نشان‌دهنده نقش تعدیل‌کننده کانابیدیول بر پاسخ‌های ناشی از استرس است. کانابیدیول در مطالعات مختلف به‌عنوان ترکیبی با اثرات ضدالتهابی، نورومدولاتوری و تنظیم‌کننده پاسخ‌های استرسی معرفی شده است [۱۲، ۱۱]. ازسوی‌دیگر، استرس می‌تواند سیستم‌های پاداش و درد را به‌طور همزمان تحت تأثیر قرار دهد و پاسخ به اوپیوئیدها را تغییر دهد [۲۳، ۲۲]. بنابراین، کاهش حساس‌سازی به مورفین در حضور کانابیدیول ممکن است ناشی از تعدیل مسیرهای استرسی و کاهش تغییرات نوروشیمیایی القاشده توسط استرس باشد.

اثر دوگانه کانابیدیول در این مطالعه از یافته‌های مهم پژوهش حاضر است. در شرایط بدون استرس، کانابیدیول پاسخ ضددردی مورفین را افزایش داد، اما در شرایط استرس همراه با مورفین، پاسخ ضددردی و حساس‌سازی را کاهش داد. این تفاوت نشان می‌دهد که اثر کانابیدیول ثابت و یک‌جهته نیست، بلکه به زمینه فیزیولوژیک حیوان، وضعیت استرس و فعال بودن همزمان مسیرهای اوپیوئیدی وابسته است. چنین اثری می‌تواند ناشی از تعامل پیچیده بین سیستم‌های اندوکانابینوئیدی، اوپیوئیدی و استرسی باشد [۲۰، ۱۳]. نکته مهم دیگر آن است که کاهش حساس‌سازی به مورفین توسط کانابیدیول در شرایط استرس، اگرچه می‌تواند از نظر کاهش برخی سازگاری‌های مرتبط با حساس‌سازی مفید تلقی شود، اما از دیدگاه درمانی نیز باید با احتیاط تفسیر شود. از آنجا که کانابیدیول و مورفین در این مطالعه همزمان تجویز شدند، کاهش پاسخ مورفین در شرایط استرس ممکن است نشان‌دهنده کاهش بخشی از اثرات ضددردی مورفین در حضور کانابیدیول باشد [۲۰]. این موضوع به‌ویژه در شرایط بالینی که مورفین برای کنترل درد استفاده می‌شود، اهمیت دارد و نیازمند بررسی‌های بیشتر با مدل‌های رفتاری، دوزهای مختلف و مسیرهای تجویز سیستمیک است.

از نظر تفسیر کاربردی، نتایج حاضر نشان می‌دهد که کانابیدیول ممکن است در شرایط خاص توانایی تعدیل پاسخ به مورفین را داشته باشد. با این حال، باید توجه داشت که در این مطالعه کانابیدیول به‌صورت داخل‌بطنی تجویز شد؛ بنابراین نتایج به‌طور مستقیم قابل تعمیم به مصرف بالینی یا سیستمیک کانابیدیول نیست. علاوه بر این، تنها از آزمون عقب‌کشیدن دم برای ارزیابی پاسخ ضددردی استفاده شد و سایر شاخص‌های مرتبط با وابستگی، تحمل، پاداش یا رفتار جستجوی دارو بررسی نشدند. نبود بررسی‌های مولکولی، گیرنده‌ای یا بیوشیمیایی نیز باعث می‌شود که مکانیسم دقیق اثر کانابیدیول در این مدل مشخص نباشد.

نتیجه‌گیری

درمجموع، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که کانابیدیول اثرات متفاوتی بر حساس‌سازی به مورفین دارد که به شرایط استرس و نوع تیمار همزمان وابسته است. کانابیدیول در شرایط بدون استرس می‌تواند اثر ضددردی مورفین را افزایش دهد، اما در شرایط استرس همراه با مورفین، حساس‌سازی به مورفین را کاهش می‌دهد. این نتایج بر اهمیت زمینه فیزیولوژیک و محیطی در بررسی اثرات داروها تأکید دارد و نشان می‌دهد که تعامل بین سیستم‌های اندوکانابینوئیدی، اوپیوئیدی و استرسی می‌تواند در تنظیم پاسخ به مورفین نقش

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

مهمی داشته باشد. مطالعات آینده با استفاده از تجویز سیستمیک کانابیدیول، آزمون‌های رفتاری متنوع‌تر و بررسی‌های مولکولی برای روشن شدن مکانیسم‌های دخیل ضروری است.

سپاسگزاری

نگارندگان از حمایت‌های معنوی و مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران و مرکز علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی صمیمانه سپاسگزارند.

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران و مرکز علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است و بخشی از پایان نامه دکتری تخصصی آقای هادی سمیزه (شماره ثبت: ۲۷۹۵۵/۶/۵۲) می‌باشد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ه.س.: انجام پروژه و نگارش مقاله؛ م.ز.: طراحی پروژه و اصلاح مقاله؛ ع.ح.: طراحی پروژه و آنالیز داده‌ها

اظهارنامه

حین آماده‌سازی این اثر، نویسنده از هیچ ابزار هوش مصنوعی استفاده ننموده است.

فهرست منابع

[1] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H, Opioid pharmacology. ***Pain Physician*** 11 (2008) 133-153.

[2] Ballantyne JC, Mao J, Opioid therapy for chronic pain. ***N Engl J Med*** 349 (2003) 1943-1953.

[3] Christie MJ, Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. ***Br J Pharmacol*** 154 (2008) 384-396.

[4] Steketee JD, Kalivas PW, Drug wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. ***Pharmacol Rev*** 63 (2011) 348-365.

[5] Lutz PE, Kieffer BL, The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction. ***Curr Opin Neurobiol*** 23 (2013) 473-479.

[6] Koob GF, Volkow ND, Neurocircuitry of addiction. ***Neuropsychopharmacology*** 35 (2010) 217-*238.*

[7] Sinha R, Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. ***Ann N Y Acad Sci*** 1141 (2008) 105-130.

[8] Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. ***Nature*** 266 (1977) 730-732.

[9] Mazaheri S, Zendehdel M, Haghparast A, Role of orexinergic receptors within the ventral tegmental area in the development of morphine sensitization induced by forced swim stress in the rat. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 116 (2022) 110539.

[10] Mohammed SYM, Leis K, Mercado RE, Castillo MMS, Miranda KJ, Carandang RR, Effectiveness of cannabidiol to manage chronic pain: a systematic review. ***J Pain*** 25 (2024) 76-86.

[11] Campos AC, Fogaça MV, Sonego AB, Guimarães FS, Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. ***Pharmacol Res*** 112 (2016) 119-127.

[12] Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E, Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. ***Antioxidants*** 9 (2019) 21.

[13] Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. ***Pain*** 162 (2021) S5-S25.

[14] Molaei M, Zarrindast MR, Haghparast A, CB1 cannabinoid agonist (WIN55,212-2) within the basolateral amygdala induced sensitization to morphine and increased the level of μ-opioid receptor and c-fos in the nucleus accumbens. ***J Mol Neurosci*** 58 (2016) 446-455.

[15] National Research Council, Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington, DC: National Academies Press, 2011: 1-246.

[16] Ren Y, Whittard J, Higuera-Matas A, Morris CV, Hurd YL, Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin-seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. ***J Neurosci*** 29 (2009) 14764-14769.

[17] D'Amour FE, Smith DL, A method for determining loss of pain sensation. **J *Pharmacol Exp Ther*** 72 (1941) 74-79.

[18] Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. San Diego: Academic Press, 2007: 1-207.

[19] Pertwee RG, The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. ***Br J Pharmacol*** 153

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

(2008) 199-215.
[20] Nielsen S, Picco L, Murnion B, Winters B, Matheson J, Graham M, Campbell G, Parvaresh L, Khor KE, Betz-Stablein B, Farrell M, Lintzeris N, Le Foll B, Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. ***Neuropsychopharmacology*** 47 (2022) 1315-1330.
[21] Cichewicz DL, McCarthy EA, Antinociceptive synergy between *Δ9*-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. ***J Pharmacol Exp Ther*** 304 (2003) 1010-1015.
[22] Ferdousi M, Finn DP, Stress-induced modulation of pain: role of the endogenous opioid system. ***Prog Brain Res*** 239 (2018) 121-177.
[23] Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, et al, An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. ***Nature*** 435 (2005) 1108-1112.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]

Research paper

Exploring the potential effects of cannabidiol on the development of morphine sensitization induced by forced swim stress in rats

Hadi Semizeh[1, 2], Morteza Zendehdel[1*], Abbas Haghparast[2*]

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
2. Neuroscience Research Center, Institute of Neuroscience and Cognition, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 1 May 2026 Accepted: 2 June 2026

Abstract

Background and Aim: Cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, has been proposed to modulate opioid sensitivity, but its mechanisms remain unclear. Stress is a key factor influencing opioid responses, yet its interaction with cannabidiol is not fully understood. This study investigated the effect of cannabidiol on morphine sensitization induced by forced swim stress in rats.

Methods: Male Wistar rats received intracerebroventricular cannabidiol (10–200 µg/5 µl) with morphine (1 mg/kg, s.c.) or saline, in the presence or absence of forced swim stress for three days. Antinociceptive responses were assessed on day 9 using the tail-flick test. Data were analyzed using two-way repeated measures ANOVA followed by Bonferroni post hoc test.

Results: Forced swim stress combined with a subthreshold dose of morphine induced significant sensitization, whereas either treatment alone had no effect. Cannabidiol attenuated morphine sensitization under stress conditions. In contrast, in the absence of stress, cannabidiol increased morphine sensitivity in a dose-dependent manner.

Conclusion: Cannabidiol modulates morphine sensitization in a stress-dependent manner. However, intracerebroventricular administration and reliance on a single behavioral test limit the generalizability of these findings.

Keywords: Forced swim stress; Sensitization; Rat; Cannabidiol; Morphine

Please cite this article as follows:

Semizeh H, Zendehdel M, Haghparast A, Exploring the potential effects of cannabidiol on the development of morphine sensitization induced by forced swim stress in rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 10 (2026) 19-31.

*Corresponding authors: zendedel@ut.ac.ir (ORCID: 0000-0001-8252-9423)
Haghparast@yahoo.com, Haghparast@sbmu.ac.ir (ORCID: 0000-0003-1084

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-06-29]