IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

۱ (۲)، ۱۳۸- ۱۳۱ تابستان ۱۳۹۶

مقاله پژوهشی

کاهش انگیزه به خود تزریقی مرفین بدنبال تجویز نانوکورکومین دندروزومی در موش آزمایشگاهی بزرگ

جلال الدین نوروزی[۱]، مجید حسن پور عزتی[*۱]، حجت الله علایی[۲]، مجید صادقی زاده[۳]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان
۳. گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

دریافت: ۶ شهریور ۹۴ پذیرش: ۳۱ شهریور ۹۴

چکیده

زمینه و هدف: کورکومین (ترکیب فعال زردچوبه) دارای طیف گسترده ای از خواص درمانی و دارویی است اما فراهمی زیستی و انحلال پذیری پایین در آب، استفاده از آن را محدود می کند. دستاورد های اخیر در فناوری نانو یک رویکرد جدید در درمان سوء مصرف مواد فراهم آورده است. این مطالعه به منظور بررسی اثر نانوکورکومین دندروزومی بر وابستگی به مرفین در موش آزمایشگاهی بزرگ توسط روش خودتجویزی انجام شد.

روش‌ها: ابتدا موش ها ی نر (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) بی هوش و یک کاتتر داخل ورید وداج راست آن ها قرار داده شد. بعد از طی دوران بهبودی موش‌ها به مدت ۱۲ روز و هر روز به مدت ۲ ساعت در داخل اطاقک خود تزریقی قرار گرفته و با هر بار فشار دادن پدال فعال مقدار ۰/۱ میلی لیتر محلول سالین یا مرفین دریافت کردند. در گروه درمان با نانوکورکومین، ۳۰ دقیقه قبل از قرار گرفتن حیوان در دستگاه، نانوکورکومین دندروزومی (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق و اثر آن بر خود تزریقی مرفین بررسی شد.

یافته‌ها: مرفین منجر به ایجاد وابستگی گردید و تعداد پدال فعال نسبت به غیر فعال به طور معنی داری افزایش یافت. همچنین بین تعداد پدال فعال گروه سالین و مرفین تفاوت معنی داری مشاهده شد. در حالی که تعداد پدال فعال گروه نانوکورکومین دندروزومی به اضافه مورفین به طور معنی داری در مقایسه با تعداد پدال فعال گروه مررفین کاهش یافت ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نانوکورکومین دندروزومی باعث مهار سیستم پاداش شده و از اثرات تشویقی مرفین، جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی : اعتیاد، خودتزریقی، مرفین، موش آزمایشگاهی بزرگ، نانوکورکومین دندروزومی

مقدمه

اعتیاد بعنوان بیماری حاصل از تغییر در عملکرد فیزیولوژیک سیستم اعصاب مرکزی معرفی می شود که منجر به بروز تمایل شدید به مصرف اجباری مواد مخدر در افراد معتاد می شود. عوامل متعددی از جمله ژنتیک، محیط و رفتار در افزایش خطر ابتلای افراد به اعتیاد نقش دارند. در حقیقت فرد معتاد علی رغم اثرات جانبی زیان بار مواد مخدر، بی وقفه به مصرف آن ادامه می دهد. تحقیقات انجام شده در این زمینه بیانگر آن است که این فرآیند پاتوفیزیولوژیک می تواند از طریق تغییرات ناهنجار در روند یادگیری طبیعی و یا تغییر در رهایش ناقل‌های عصبی در سیستم اعصاب مرکزی ایجاد شود. مرفین، از جمله داروهای اعتیادآوری است که تحمل و وابستگی جسمی و روانی به آن بدنبال مصرف به سرعت بروز

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: Hassanpour@shahed.ac.ir
وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir
پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]

می‌کند. داروهای مخدر می‌توانند با تحریک نواحی از مغز موجب فعال شدن مدار پاداش شوند. نتیجه این پدیده بروز پاسخ به محرک‌هایی است که بدین ترتیب می‌توانند سبب احساس لذت در موجود زنده شوند. گرچه دخالت سروتونین در هیپوتالاموس، انکفالین ها و گابا (GABA) در ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته اکومبنس و نورآدرنالین در هیپوکامپ در کنترل فرایند پاداش گزارش شده است ولی اتفاق نظر موجود دال بر این است که مسیر نهایی این فرآیند، مدار دوپامینرژیک مغز است. بنظر می رسد که احساس لذت در موجود زنده به واسطه تاثیر داروها بر این مدار پاداش القا می شود و اثر تقویتی داروها، تقویت این احساس لذت در موجودات زنده است. در نهایت بروز این پدیده است که منجر به تکرار مصرف دارو می شود. اثرات تقویتی داروها، سبب تحمل و وابستگی به داروها نیز می شود. امروزه مدل های حیوانی مختلفی به منظور مطالعه وابستگی به داروها مورد استفاده قرار گرفته اند که از جمله این مدل ها می توان به ترجیح مکانی شرطی شده، خودتحریکی و خودتجویزی اشاره کرد. ادعا شده است که خودتجویزی معتبرترین این مدل ها است [۱].

مطالعه اثر ترکیبات بدست آمده از گیاهان بر درمان و پیشگیری اعتیاد یکی از زمینه های حائز اهمیت در پژوهش های مواد مخدر محسوب می شود. زردچوبه، گیاهی علفی و پایا از خانواده زنجبیل است که به طور گسترده در مناطق استوایی آسیا کشت می شود. پودر ریزوم این گیاه به طور گسترده ای در سرتاسر جهان بعنوان رنگ و طعم دهنده غذایی مورد استفاده عمومی واقع می شود. عصاره ریزوم این گیاه، کورکومینوئید نامیده می شود و حاوی ترکیباتی چون کورکومین (۹۸٪-۷۵٪)، دمتوکسی کورکومین و بیس دمتوکسی کورکومین می باشد [۲]. خواص بیولوژیک و دارویی کورکومین مورد ارزیابی و تحقیق قرار گرفته است. این ترکیب دارای خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی است [۳]. در ارتباط با اثرات این ترکیب بر کاهش عوارض مصرف ترکیبات مخدر نشان داده شده است که تجویز خوراکی کورکومین می تواند سبب تخفیف اثرات مصرف اتانل بر سیستم اعصاب مرکزی شود [۴].

ماندگاری کورکومین به دنبال ورود به مایعات بدن به دلیل دفع سریع آن کوتاه است؛ در نتیجه امروزه برای افزایش زیست ماندگاری این ترکیب آن را به شکل نانو ذرات در می آورند [۵]. دندروزوم ها خانواده جدیدی از نانو ناقلین هم بسپار (copolymer) با ساختار کروی، فرادندانه دار و خود متجمع هستند که در مقایسه با سایر نانوناقلین دارویی از پایداری، عدم سمیت و زیست تخریب پذیری بالاتری برخوردار هستند. کورکومین و نانوکورکومین هر دو از سد خون- مغز عبور کرده و در بافت مغز و عمدتا در هیپوکامپ متمرکز می‌شوند اما میزان ماندگاری نانوکورکومین نسبت به کورکومین در نواحی قشری مغز (۹۶٪) و در هیپوکامپ (۸۳٪) طولانی تر است [۶]. مدارکی دال بر برهمکنش کورکورمین و یا فرم نانو آن با مرفین در مدل های مطالعاتی دیگر [۷، ۸] در دست می‌باشد. در این مطالعه قصد داریم به مطالعه اثر تجویز همزمان نانوکورکومین دندروزومی و مرفین بر فرایند وابستگی به مرفین به روش خود تزریقی در موش بزرگ آزمایشگاهی بپردازیم.

مواد و روش‌ها

سنتز حامل های پلیمری OA400

مواد اولیه مورد استفاده برای ساخت دندروزوم ها میسلی پگیله شده عبارتند از: اولئیل کلرید (Sigma Aldrich) پلی اتیلن گلیکول (Sigma Aldrich)، کلروفرم (Merck) و تری اتیل آمین (Merck). حامل های دندروزومی OA400 به کمک واکنش استریفیکاسیون (Esterification)، و با استفاده از اولئیل کلرید (۰/۳ گرم) و پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ (۴ گرم) در حضورتری اتیل آمین (۱/۲ گرم)، و در محیط حلال کلروفرم سنتز شد. حامل دندروزومی OA400 پس از تفکیک نمک تری اتیل آمین هیدروکلرید از فاز آلی و تبخیر کلروفرم محلول در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و نگهداری به مدت ۴ ساعت در شرایط خلاء بصورت خالص جدا سازی و برای مصرف تفکیک شد [۹].

فرمولاسیون نانوکورکومین دندروزومی

کورکومین مورد استفاده در این پژوهش با خلوص ۹۵ درصد از شرکت (Merck) تهیه شد. برای ساخت فرم نانوکورکومین دندروزومی (DNC) مطابق دستور العمل بشرح زیر عمل شد. ابتدا طیفی از غلظت های کورکومین و دندروزوم (نسبت ۱:۵۰ تا نسبت ۱:۱۰) به منظور تعیین نسبت مناسب از مخلوط کورکومین و حامل دندروزوم تهیه شد. سپس میزان

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]

رهایش نانوکورکومین از این مخلوط‌ها توسط روش اسپکتروفتومتری بررسی شد. برای ساخت این مخلوط ها نسبت های مورد نیاز از حامل و کورکومین در ۵ میلی لیتر استون حل شده و سپس با بافر فسفات به حجم مورد نیاز رسانده شدند. محلول‌های حاصل در دستگاه روتاری تا زمان تبخیر کامل استون آن‌ها نگهداری شدند. مخلوط‌های حاوی نانوکورکومین حاصل در شرایط دور از نور و در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد. نتایج این بخش از پژوهش نشان داد که نانوکورکومین ساخته شده با نسبت وزنی ۱:۲۵ (هر ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم نانوکورکومین شامل ۳ میلی گرم کورکومین و ۰/۰۷۵ میلی لیتر حامل می‌باشد) در مقایسه با بقیه نسبت ها بهینه‌ترین شرایط بارگیری و رهایش کورکومین را دارا است.

کانول گذاری در ورید وداج موش ها

تعداد ۴۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر سفید، نژاد ویستار با وزن تقریبی۳۰۰-۲۵۰ گرم خریداری شدند. موش ها در تحت شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، دما (۱ ± ۲۳ درجه سانتی گراد) و رطوبت (۳ ± ۵۱ درصد) در قفس های مخصوص نگهداری شده و آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. مراحل انجام آزمایش به تایید کمیته اخلاق دانشگاه شاهد رسیده است.

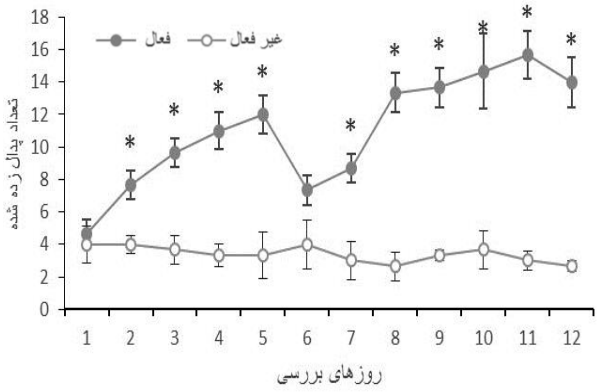
قبل از شروع آزمایش تمامی حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و رامپون (۰/۱ میلی گرم بر کیلو گرم) بیهوش شدند. سپس شکاف کوچکی در ناحیه گردن موش ها ایجاد شده و پس از مشخص شدن ورید وداجی سمت راست موش با ایجاد شکاف کوچکی در این ورید، انتهای لوله ای از جنس پلی اتیلن (PE 50) که از قبل با محلول سالین هپارینه پر شده بود در جهت قلبی وارد این ورید شد و توسط نخ بخیه از نوع سیلک در محل ورید مورد نظر ثابت شد. بقیه کانول از زیر پوست گردن عبور داده شده و در نهایت از ناحیه پشت سر حیوان خارج شد. پس از آن با ایجاد دو سوراخ بر روی جمجمه پیچ هایی از جنس استیل زنگ نزن در سطح استخوان جمجمه موش ها مستقر شد. اطراف لوله پلی اتیلن در سطح جمجمه و پیچ ها به وسیله آکریل و سیمان دندان پزشکی پوشانده و کانول به این طریق بر روی جمجمه ثابت شد. محلول حاوی جنتامایسین و سفازولین (۰/۲ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) جهت جلوگیری از عفونت به موش‌ها تزریق شد. موش ها پس از پایان بیهوشی به قفس های انفرادی منتقل و به مدت یک هفته تحت مراقبت قرار گرفتند.

روش خود تزریقی مرفین

روش خود تزریقی مرفین ۱۲ روزه در این پژوهش مورد استفاده واقع شد. موش‌ها به مدت ۲۴ ساعت پس از پنجمین روز جراحی گرسنه نگه داشته شدند. سپس موش ها به اطاقک خود تزریقی منتقل شدند. دو هرم که از نظر ظاهری شبیه به هم هستند، به نام های: پدال های فعال و غیر فعال در دو طرف این اطاقک تعبیه شده اند. در ابتدا حیوان پدال ها را به صورت تصادفی فشار داده و با هر بار فشار دادن پدال فعال یک تکه غذا به عنوان پاداش در اختیار حیوان قرار می گیرد. همزمان با تحویل تکه نان یک لامپ قرمز به مدت ۲۰ ثانیه روشن شده و این امر سبب تسریع در روند یادگیری موش ها می شود. در طی مدت فشردن اهرم، فشردن مجدد آن سبب تزریق مجدد دارو نمی شد. همچنین با اتصال کانول کار گذاشته شده در داخل ورید وداجی موش ها به یک پمپ پریستالتیک با هر بار فشار دادن اهرم فعال، پمپ بکار افتاده و مقدار ۰/۱ میلی لیتر محلول مرفین سولفات (یا نرمال سالین در گروه شاهد) با غلظت ۵ میلی گرم بر میلی لیتر در مدت زمان ۱۰ ثانیه به داخل ورید وداج موش ها تزریق می‌شد. درحالی که فشرده شدن پدال غیر فعال توسط حیوان هیچ پاداشی برای او بدنبال نداشت. طول دوره گرسنگی موش ها از ۲۴ ساعت در روز شروع آزمایشات آغاز شده و به تدریج کاهش می یافت و در روز پنجم آموزش به صفر می رسید. در تمام طول آزمایش تعداد دفعات فشار دادن اهرم به وسیله کامپیوتر ثبت می شد.

موش ها به صورت تصادفی به چهار گروه ۵ تایی تقسیم شده بودند. گروه ها عبارت بودند از: گروه شاهد: موش‌های این گروه با فشاردادن پدال فعال نرمال سالین دریافت می کرد؛ گروه وابسته به مرفین: موش های این گروه با فشاردادن پدال فعال، مرفین سولفات دریافت می کردند؛ گروه آزمون: موش‌های این گروه هر روز ۳۰ دقیقه قبل از قرارگرفتن در اطاقک خود تزریقی، نانوکورکومین دندروزومی (۱۰ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن) را بصورت داخل صفاقی دریافت کرده و با فشاردادن پدال فعال، مرفین سولفات دریافت می کردند و گروه دریافت کننده حامل (OA400): موش ها این گروه با فشاردادن پدال فعال فقط حامل دندروزومی را دریافت می‌کردند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]

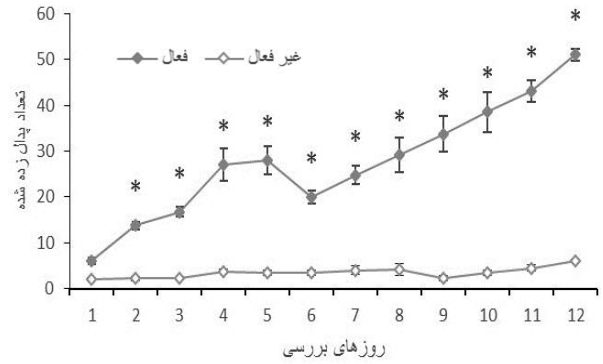


نمودار ۱– مقایسه تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال توسط موش های گروه کنترل که سالین دریافت کرده اند. تعداد دفعات فشرده شدن پدال های فعال و غیرفعال در گروه شاهد اختلاف معنی دار (*: $p < ۰/۰۵$) نشان می دهد. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند (n = ۸).

برای مقایسه تعداد پدال های فشرده شده توسط موش‌های هر گروه در هر روز از آزمون آماریRepeated Measure ANOVA و آزمون Bonferroni استفاده شد. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار21 SPSS صورت گرفته و سطح معنی دار $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است.

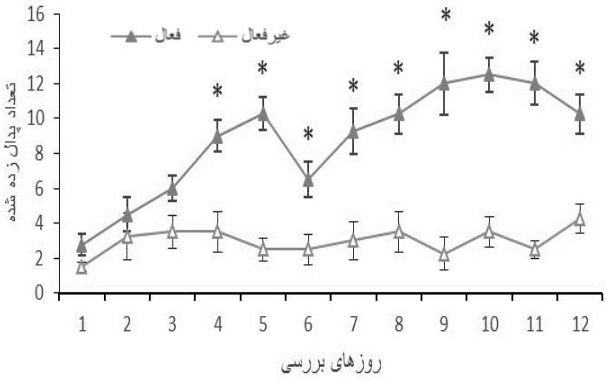
یافته‌ها

داده های ۵ روز اول این پژوهش به دلیل ارائه پاسخ های حیوانات به واسطه گرسنگی از نظر پژوهشگران فاقد ارزش تلقی شده و در این پژوهش نیز مورد مقایسه آماری واقع نشده اند. لذا داده های حاصل از آزمایشات از روز ششم تا روز دوازدهم مورد ارزیابی و مقایسه واقع شده اند. مقایسه تعداد



نمودار ۲ – مقایسه تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال در گروه دریافت کننده مرفین. تعداد دفعات فشرده شدن پدال های فعال و غیرفعال در گروه شاهد اختلاف معنی دار (*: $p < ۰/۰۵$) نشان می دهد. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند (n = ۸).

فشرده شدن پدال های فعال در مقایسه با غیرفعال در بین چهار گروه شاهد، مورفین، حامل و مورفین همراه با نانوکورکومین دندروزومی (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تفاوت هایی را نشان داد. بر این اساس تعداد فشرده شدن پدال های فعال و غیرفعال توسط موش‌ها در گروه شاهد از نظر آماری اختلاف معنی‌دار ($p < ۰/۰۵$) نشان داد. همچنین حداکثر تعداد پدال فعال فشرده شده در هر روز توسط هر موش در این گروه کمتر از ۱۵ مرتبه بود (نمودار ۱). تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال توسط موش‌ها در گروه شاهد و گروه دریافت کننده حامل نانوذره نیز بدون اختلاف آماری معنی دار بود. تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال در گروه دریافت کننده مرفین از تعداد دفعات

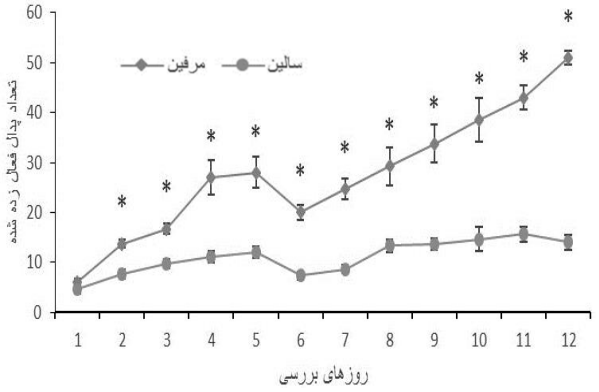


نمودار ۳– مقایسه تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال و غیر فعال در گروه دریافت کننده مرفین–نانوکورکومین. اختلاف بین تعداد پدال فعال و غیر فعال در گروه مرفین–نانوکورکومین دندروزومی از روز چهارم به بعد در مقایسه با پدال غیر فعال در این گروه معنی دار (*: $p < ۰/۰۵$) است. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند (n=۸).

فشرده شدن پدال غیرفعال در همین گروه خیلی بیشتر بوده و از نظر آماری اختلاف معنی دار ($p < ۰/۰۵$) وجود داشت (نمودار ۲). تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال در این گروه به بیش از ۵۰ بار هم رسید. تعداد دفعات فشرده شدن پدال های فعال و غیرفعال در گروه دریافت کننده مرفین–نانوکورکومین دندروزومی از روز اول با هم اختلاف معنی‌دار ($p < ۰/۰۵$) نشان داد و این اختلاف به تدریج بیشتر شد اما حداکثر تعداد پدال فعال زده شده در این گروه کمتر از ۱۳ عدد می باشد (نمودار ۳). مقایسه بین گروه شاهد (در تصویر نتایج گروه دریافت کننده نانوحامل به دلیل عدم تفاوت با گروه شاهد نشان داده نشده است) و دریافت کننده مرفین به تنهایی نشان داد که تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال در گروه دریافت کننده مرفین بسیار بیشتر از تعداد دفعات فشرده شدن پدال در گروه کنترل است و اختلاف معنی دار ($p < ۰/۰۵$) بین

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]

این

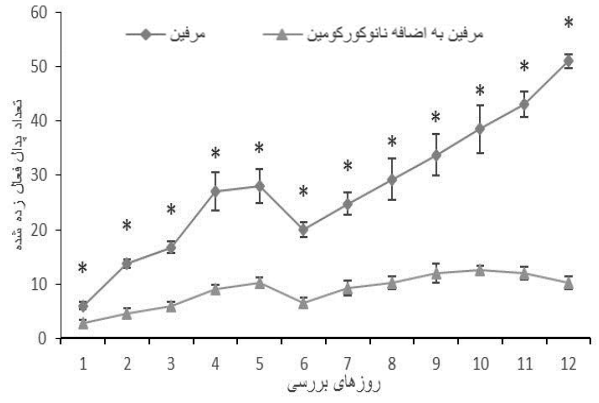


نمودار ٤- مقایسه تعداد پدال فعال در گروه دریافت کننده مرفین در مقایسه با گروه کنترل. اختلاف بین تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال در این دو گروه معنی دار (*: $p < ۰/۰۵$) است. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند (n = ۸).

روه ها وجود دارد (نمودار ۴). مقایسه تعداد پدال های فعال زده شده در گروه دریافت کننده مرفین‌نانوکورکومین با گروه دریافت کننده مرفین به تنهایی دارای اختلاف معنی‌دار ($p < ۰/۰۵$) بود (نمودار ۵). مقایسه تعداد پدال‌های فعال زده شده در گروه دریافت کننده نانوکورکومین-مرفین با کنترل اختلاف معنی دار مشاهده نشد (نمودار ۶).

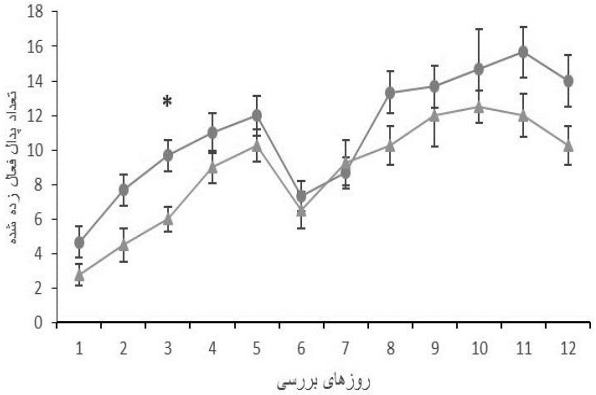
بحث

این مطالعه نشان داد که تجویز نانوکورکومین دندروزومی سبب کاهش انگیزه موش ها برای خود تزریقی مرفین می‌شود. در عمل تزریق داخل صفاقی نانوکورکومین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از قرار دادن حیوان در دستگاه خود تزریقی منجر به کاهش معنی‌دار در تعداد فشرده شدن



نمودار ٥- مقایسه تعداد پدال فعال زده شده در گروه مرفین با گروه نانوکورکومین-مرفین. اختلاف بین تعداد دفعات فشرده شدن پدال فعال در این دو گروه معنی دار (*: $p < ۰/۰۵$) است. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند (n = ۸).

پدال فعال توسط موش ها جهت دریافت مرفین شد. پژوهش‌ها قبلی در تایید یافته های این پژوهش نشان دادند که ترکیبات مختلف مشتق از کورکومین بدون آنکه به فرم نانو تبدیل شوند تا حدودی اثر مهاری بر اثرات پاداشی مرفین اعمال می کنند، گرچه ممکن است شدت اثرات این ترکیبات با یکدیگر تا قدری متفاوت باشد [۱۰]. بر اساس شواهد حاصل از برخی مطالعات یکی از مکانیسم های شناخته شده فارماکولوژیک حاکم بر رفتار خود تزریقی داروهای مخدر افزایش رهایش دوپامین در مسیر مزوکورتیکولیمبیک است [۱۱]. همچنینی شواهدی در ارتباط با اثر کورکومین بر سیستم دوپامینرژیک در دست می باشد و نشان داده شده است که تجویز کورکومین می تواند سبب تقویت برخی عملکردهای



نمودار ٦- مقایسه تعداد پدال فعال زده شده در گروه دریافت کننده مرفین - نانوکورکومین در مقایسه با کنترل. بین گروه کنترل دریافت کننده سالین و نانوکورکومین - مرفین از نظر آماری اختلاف معنی دار (به غیر از روز سوم ، *: $p < ۰/۰۵$) وجود ندارد. تجویز نانوکورکومین- مرفین توانسته است پاسخ های موش را به حد موش طبیعی باز گرداند و ولع مصرف را مهار کند (n = ۸).

رفتاری وابسته به سیستم دوپامینرژیک شود، برای مثال گزارش شده است که کورکومین می تواند سبب تقویت اثرات آپومرفین بر رفتار خمیازه کشیدن در موش های بزرگ شود [۱۲]. از طرف دیگر مطالعات اولیه بر روی کورکومین نشان داده است که تزریق روزانه کورکومین می‌تواند سبب کاهش تحمل به مرفین شود [۷]. همچنین Zhao و همکارانش گزارش کرده اند که گیرنده های اپیوئیدی میو و دلتا در میانجی گری برخی از اثرات کورکومین مانند اثرات ضد دردی این ترکیب نقش بازی می کنند [۱۳]. بدین ترتیب بنظر می‌رسد از دیدگاه مکانیسمی علاوه بر اثراتی که کورکومین از طریق تعدیل سیستم دوپامینرژیک مغز بر رفتار خود تزریقی می تواند اعمال کند، که این ترکیب بتواند بطور مستقیم نیز با برهمکنش با

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]

گیرنده های سیستم اپیوئیدی و بطور مستقیم نیز بتواند اثراتی بر عملکرد سیستم اپیوئیدی داشته باشد. اثرات ضد افسردگی کورکومین از طریق تعدیل عملکرد سیستم های دوپامینرژیک و سروتونینرژیک و اثر افزایش دهنده کورکومین بر فاکتورهای نوروتروفیک مغز نیز گزارش شده اند [۱۴، ۱۵]. در این ارتباط نشان داده شده است که کورکومین دارای اثر محافظت کننده بر نورون‌های دوپامینرژیک حتی در شرایط سمیت عصبی است [۱۶]. مطالعات پیشین با مقایسه اثرات ضد دردی کورکومین با نانوکورکومین نشان دادند که تبدیل کورکومین به نانوکورکومین منجر به افزایش قدرت نانوکورکورمین بخصوص در ارتباط با سیستم اپیوئیدرژیک می‌شود [۸]. بدین ترتیب اثرات مستقیم تعدیل کننده نانوکورکومین بر عملکردهای فیزیولوژیک وابسته به سیستم اپیوئیدی موارد تایید بیشتری پیدا می کند. در عین حال مطالعاتی وجود دارند که مدعی شده اند نانوکورکومین در برخی موارد می تواند به عنوان آنتاگونیست دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک عمل کند [۱۷]. با توجه به اینکه استفاده از آنتاگونیست‌های دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک توانسته است تا حدودی میزان وابستگی و تحمل به مرفین را کاهش دهند [۱۸]، این مکانیسم ها نیز می تواند بعنوان یک مکانیسم احتمالی دیگر در ارتباط با اثر مهاری نانوکورکومین بر خودتزریقی مرفین مطرح شوند. علیرغم تمامی مکانیسم های احتمالی مطرح شده برای اثرات مهاری تجویز نانوکورکومین بر فرایند خودتجویزی مرفین در این پژوهش، باید گفت که کشف مکانیسم دقیق اثر نانوکورکومین بر فرایند وابستگی به مرفین نیازمند پژوهش های بیشتری است. ولی نکته حائز اهمیت در این مطالعه علاوه بر اثر مهاری نانوکورکومین بر فرایند خود تجویزی مرفین این است که در مقایسه با گزارشات موجود در ارتباط با کورکومین، فرم دندروزومال نانوکورکومین توانسته است سبب تقویت اثرات مهاری کورکومین بر فرایند خودتجویزی مرفین در موش ها شود.

نتیجه‌گیری

نانوکورکومین دندروزومی باعث مهار سیستم پاداش شده و از اثرات تشویقی مرفین در موش بزرگ آزمایشگاهی، جلوگیری می‌کند.

سپاسگزاری

بدینوسیله از سرکار خانم فرزانه زینلی عضو هیات علمی گروه تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه اصفهان به واسطه همکاری صمیمانه در تمامی مراحل عملی اجرای پژوهش و همچنین همکاری در تهیه پیش‌نویس اولیه این مقاله تقدیر و تشکر می شود.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

ج.ن: انجام مطالعه و نگارش مقاله; م.ح.ع: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله; ح.ع: مشاوره; م.ص: اجرای بخشی از مطالعه.

فهرست منابع

[1] Higgins ST, Bickel WK, Hughes JR, Influence of an alternative reinforcer on human cocaine self-administration. ***Life Sci*** 55 (1994) 179-187.

[2] Jayaprakasha GK, Jagan Mohan Rao L, Sakariah KK, Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxy curcumin. ***J Agric Food Chem*** 50(2002) 3668-3672.

[3] Masuda T, Hidaka K, Shinohara A, Maekawa T, Takeda Y, Yamaguchi H, Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction products from curcumin. ***J Agric Food Chem*** 47(1999) 71-77.

[4] Rajakrishnan V, Viswanathan P, Rajasekharan KN, Menon VP, Neuroprotective role of curcumin from *curcuma longa* on ethanol-induced brain damage. ***Phytother Res*** 13 (1999) 571-574.

[5] Phan TT, See P, Lee ST, Chan SY, Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for wound healing. ***J Trauma*** 51 (2001) 927-931.

[6] Tsai YM, Chien CF, Lin LC, Tsai TH, Curcumin and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood–brain barrier penetration. ***Int J Pharm*** 416 (2011) 331-338.

[7] Lin JA, Chen JH, Lee YW, Lin CS, Hsieh MH, Chang CC, Wong CS, Chen JJ, Yeh GC, Lin FY, Chen TL,

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]

Biphasic effect of curcumin on morphine tolerance: a preliminary evidence from cytokine/chemokine protein array analysis, ***Evid Based Complement Alternat Med*** 2011(2011) 452153.

[8] Shen H, Hu X, Szymusiak M, Wang ZJ, Liu Y, Orally administered nanocurcumin to attenuate morphine tolerance: comparison between negatively charged PLGA and partially and fully PEGylated nanoparticles. ***Mol Pharm*** 10 (2013) 4546-4551.

[9] Tahmasebi Mirgani M, Sadeghizadeh M, Najafi F, Mowla SJ, Dendrosomal curcumin induced apoptosis by suppression of pluripotency genes in 5637 bladder cancer cells. ***Modares J Med Sci Pathol*** 16 (2013) 23-39 [in Persian].

[10] Katsidoni V, Alexiou P, Fotiadou M, Pelecanou M, Sagnou M, Panagis G, Curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin differentially inhibit morphine's rewarding effect in rats. ***Psychopharmacology*** 231 (2014) 4467-4478.

[11] Berridge KC, Robinson TE, What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? ***Brain Res Rev*** 28 (1998) 309-369.

[12] Tamaddonfard E, Turmeric active substance, curcumin, enhanced apomorphine-induced yawning in rats. ***Avicenna J Phytomed*** 3 (2013) 231-237 [in Persian].

[13] Zhao X, Xu Y, Zhao Q, Chen CR, Liu AM, Huang ZL, Curcumin exerts antinociceptive effects in a mouse model of neuropathic pain: descending monoamine system and opioid receptors are differentially involved. ***Neuropharmacology*** 62 (2012) 843-854.

[14] Wang R, Li Y-B, Li YH, Xu Y, Wu HL, Li XJ, Curcumin protects against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons by increasing brain-derived neurotrophic factor level and activating TrkB. ***Brain Res*** 1210 (2008) 84-91.

[15] Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M, Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. ***Psychopharmacology (Berl)*** 201 (2008) 435-442.

[16] Yang S, Zhang D, Yang Z, Hu X, Qian S, Liu J, Wilson B, Block M, Hong JS, Curcumin protects dopaminergic neuron against LPS induced neurotoxicity in primary rat neuron/glia culture. ***Neurochem Res*** 33 (2008) 2044-2053.

[17] Motaghinejad M, Bangash MY, Hosseini P, Karimian SM, Motaghinejad O, Attenuation of morphine withdrawal syndrome by various dosages of curcumin in comparison with clonidine in mouse: possible mechanism. ***Iran J Med Sci*** 40 (2015) 125-132.

[18] Kulkarni SK, Deshpande C, Dhir A, Ascorbic acid inhibits development of tolerance and dependence to opiates in mice: possible glutamatergic or dopaminergic modulation. ***Indian J Pharm Sci*** 70 (2008) 56–60.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]

Research paper

Reduction in motivation for morphine self-administration following dendrosomal nanocurcumin administration in rats

Jalaledin Noroozi[1], Majid Hassanpour Ezatti[1]*, Hojjatollah Alaei[2], Majid Sadeghi-Zadeh[3]

1. Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran
2. Department of physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 28 August 2015 Accepted: 22 September 2015

Abstract

Background and aim: Curcumin, the major compound of turmeric of the ginger, is known to possess a wide range of therapeutic and pharmacological properties but its application is limited due to low bioavailability and water solubility. The recent achievements of nanotechnology provide a novel approach in treatment of drug abuse and addiction. This study was conducted to investigate the effects of dendrosomal nano-curcumin administration on morphine dependence in rats by self-administration technique.

Methods: Male rats (250-300 g) were anaesthetized. Then, their right jugular vein was catheterized. After recovery period, the animals were placed in the self-administration apparatus for 2 hours daily for 12 days. Animals received 0.1 ml of saline or saline containing 5 mg/ml of morphine, by infusion pump for 10 sec. Half an hour before placing in apparatus, dendrosomal nano-curcumin 10 mg/kg was injected i.p., and its effect on self-administration of morphine was assessed.

Results: Morphine induced dependence and significantly increased the number of active lever in comparison to passive lever in morphine group. Significant changes were also observed in active levers between saline and morphine groups. Though, the number of active lever pressing in dendrosomal nano-curcumin treated group was significantly ($p < 0.05$) reduced in comparison with the morphine group.

Conclusion: Dendrosomal nano-curcumin inhibits the reward system and prevents the reinforcing effects of morphine.

Keywords: Addiction, Dendrosomal Nano-curcumin, Morphine, Rat, Self-administration,

Please cite this article as follows:
Noroozi J, Hassanpour Ezatti M, Alaei H, Sadeghi-Zadeh M, Reduction in motivation for morphine self-administration following dendrosomal nanocurcumin administration in rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 1 (2017) 131-138.

*Corresponding author e-mail: Hassanpour@shahed.ac.ir
Available online at: http://ijpp.phypha.ir
E-mail: ijpp@phypha.ir

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-05-19]