IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۴، دوره ۹، پیاپی ۱۹، صفحه ۴۹-۴۱

مقاله پژوهشی

بررسی اثر آتورواستاتین بر ایجاد تحمل به مرفین اندازه‌گیری‌شده با آزمون هارگریوز در موش‌های صحرایی نر

محمدرضا شاهسواری اصل[۱]، حسین عزیزی[۲،۱*]، سعید سمنانیان[۲،۱*]

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات مغز و شناخت، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

دریافت: ۱۹ تیر ۱۴۰۴ پذیرش: ۲۲ مرداد ۱۴۰۴

چکیده

زمینه و هدف: اپیوئیدهایی مثل مرفین داروهای موثر در کنترل درد بوده ولی استفاده طولانی مدت از آن‌ها باعث ایجاد عوارضی همچون وابستگی و اعتیاد و بروز تحمل به اثرات بی‌دردی آن‌ها می‌شود. بروز این عوارض استفاده از داروهایی مانند مرفین را با محدودیت‌هایی مواجهه می‌سازد. با توجه به ضرورت کنترل درد، یافتن راه‌حلی که بتواند تحمل به مرفین را کاهش دهد، ضروری است. با توجه به اینکه یکی از عوامل مؤثر در ایجاد تحمل به مرفین بروز التهاب در سیستم عصبی مرکزی است و از سوی دیگر مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استاتین‌ها تأثیر قابل توجهی در کاهش التهاب سیستم عصبی مرکزی دارند، این پژوهش با هدف بررسی اثر آتورواستاتین بر روند ایجاد تحمل به مرفین در موش‌های صحرایی نر انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه به منظور القای تحمل به مرفین، موش‌های صحرایی نر، مرفین را با دوز ده میلی‌گرم بر کیلوگرم دو بار در روز به مدت هفت روز و به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. و همچنین برای بررسی اثر آتورواستاتین بر روند ایجاد تحمل به مرفین، موش‌های صحرایی آتورواستاتین را با دوزهای یک و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم یک بار در روز و حدود یک ساعت قبل از تزریق مرفین دریافت می‌کردند. با هدف پایش روند ایجاد تحمل به اثرات بی‌دردی مرفین، آزمون هارگریوز (Hargreaves، آزمون پس‌کشیدن پنجه) برای بررسی میزان بی‌دردی ناشی از مرفین در روزهای فرد دوره تزریق و پس از دوز نخست مرفین انجام شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از آزمون رفتاری پس‌کشیدن پنجه نشان داد که تجویز مزمن آتورواستاتین با هر دو دوز یک و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم پیش از هر بار مواجهه با مرفین، به طور معناداری سبب کند شدن روند ایجاد تحمل به اثرات بی‌دردی مرفین می‌شود. با این تفاوت که دوز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین در روز هفتم هم به طور معناداری موجب حفظ درصد حداکثر اثر بی‌دردی در سطح بالاتر شده است در صورتی که در این روز بین گروه‌های آتورواستاتین ۱ + مرفین و گروه سالین + مرفین تفاوت معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که تجویز آتورواستاتین پیش از مواجهه با مرفین، روند ایجاد تحمل به اثرات بی‌دردی مرفین را کند می‌کند. این عملکرد آتورواستاتین می‌تواند ناشی از اثر این دارو در جلوگیری از ایجاد التهاب در پی استفاده مکرر از مرفین باشد. این یافته‌ها نقش بالقوه استاتین‌ها را به عنوان عوامل کمکی در بهبود اثر بخشی تسکین درد ناشی از مرفین پیشنهاد می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: تحمل به مرفین، آتورواستاتین، آزمون هارگریوز، موش صحرایی

مقدمه

اپیوئیدهایی مانند مرفین از هزاران سال قبل به عنوان تسکین‌دهنده‌های درد استفاده شده و به عنوان استاندارد طلایی برای ساخت داروهای ضددرد در نظر گرفته می‌شوند. استفاده از این مواد با هدف کاهش دردهای شدید حاد و نیز مدیریت دردهای مزمن ناشی از درد نوروپاتی و یا سرطان است [۱]. از عمده فاکتورهایی که باعث ایجاد محدودیت در استفاده طولانی مدت از این داروها در بالین می‌شود عوارض جانبی آن‌ها است.

* نویسندگان مسئول مکاتبات: Saeed Semnanian: ssemnan@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-8987-3291)
Hossein Azizi: azizih@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8489-0861)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

این عوارض جانبی از این جهت که باعث کاهش کیفیت زندگی فرد می‌شود حائز اهمیت فروان هستند [۲].

یکی از مشکلات اصلی که با مصرف طولانی مدت و پی‌درپی مرفین به وجود می‌آید، ایجاد تحمل به اثر بی‌دردی آن می‌باشد [۳]. تحمل به مرفین عبارت است از کاهش تدریجی اثر بخشی این دارو در اثر استفاده مکرر که برای دست یافتن به اثر بی‌دردی اولیه نیاز به دوزهای بالاتر می‌باشد [۴]. مصرف دارو با دوز افزایش یافته به نوبه‌ی خود منجر به افزایش ایجاد عوارض جانبی از قبیل اختلال در تنفس، یبوست و وابستگی به مصرف آن می‌شود [۵]. بنابراین جستجوی درمان دارویی برای کند کردن روند ایجاد تحمل به اثر بی‌دردی مرفین از اهمیت بالایی برخوردار است.

مکانیسم‌های احتمالی مطرح شده برای توضیح پدیده‌ی تحمل به مرفین شامل کاهش اتصال جی پروتئین به گیرنده‌های سطح غشای سلولی، درونی‌سازی گیرنده‌های اپیوئیدی، کاهش تعداد گیرنده‌های اپیوئیدی و ناقل‌های گلوتامات و تنظیم افزایشی گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارتات است. علاوه بر این مطالعات متعدد انجام شده در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که التهاب عصبی نقش اساسی در ایجاد تحمل به مرفین ایفا می‌کند [۶].

استاتین‌ها بیش از سی سال است که به منظور پیشگیری از بیماری‌های عروق کرونر قلب و سکته‌ی مغزی استفاده می‌شوند. عملکرد اصلی آن‌ها کاهش کلسترول سرم ازطریق مهار مسیر بیوسنتز کلسترول در کبد است [۷]. استاتین‌ها گروهی از داروها هستند که مهارکننده ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز می‌باشند. نتایج حاصل از مطالعات آزمایشگاهی و بالینی اخیر نشان می‌دهند که استاتین‌ها اثرات متعدد دیگری مستقل از کاهش سطح کلسترول دارند [۸]. این اثرات که به عنوان اثرات چند وجهی استاتین‌ها شناخته می‌شوند، می‌توانند در درمان اختلالات نورودژنراتیو مفید باشند [۹]. مهم‌ترین اثرات چند وجهی استاتین‌ها عبارتند از اثر ضد التهاب، ضد تکثیر، آنتی اکسیدان، تعدیل کننده سیستم ایمنی، محافظت کننده عصبی، ضد ترومبوتیک، بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال و کاهش بازسازی عروقی [۱۰]. مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که استاتین‌ها القای سیتوکین‌ها را در میکروگلیاها و آستروسیت‌های کشت شده اولیه‌ی موش صحرایی مهار می‌کند [۱۱]. یکی از مکانیسم‌هایی که برای توجیه اثر استاتین‌ها در جلوگیری از تحمل به مرفین پیشنهاد می‌شود، تاثیر آن‌ها بر سلول‌های میکروگلیا است. مطالعات انجام شده در زمینه تحمل به مرفین نشان داده‌اند که مواجهه با مرفین موجب فعال شدن طولانی مدت سلول‌های گلیا و به خصوص آستروسیت‌ها می‌شود. فعال شدن این سلول‌ها باعث آزاد شدن سیتوکین‌های پیش برنده‌ی التهاب مانند فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین یک بتا می‌شود که نتیجه‌ی آن کاهش اثر بی‌دردی مرفین است [۱۳، ۱۲] به عبارت دیگر استفاده مکرر از مرفین باعث برانگیخته شدن پاسخ‌هایی در آستروسیت‌ها و میکروگلیاها می‌شود. این سلول‌های ایمنی پاسخ‌شان را با آزادسازی سایتوکاین‌های پیش برنده‌ی التهاب نشان می‌دهند [۱۴]. مطالعاتی که در زمینه‌ی نقش سلول‌های گلیا در ایجاد تحمل به مرفین انجام شده‌اند، نشان داده‌اند که تجویز مهارکننده‌های این سلول‌ها به صورت پیشگیرانه و مکرر با مسدود کردن سیگنال‌های واسطه‌ای پیش برنده‌ی التهاب در آن‌ها، می‌توانند به طور قابل توجهی میزان تحمل به مرفین را کاهش دهند [۱۵]. با توجه به اینکه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مهار فعال شدن سلول‌های گلیا و ممانعت از آزاد شدن سایتوکاین‌های پیش برنده‌ی التهاب از این سلول‌ها توسط استاتین‌ها موجب کند شدن روند ایجاد تحمل به مرفین می‌شود و با توجه به نقش التهاب عصبی در ایجاد تحمل به مرفین، این مطالعه به بررسی اثرات تعدیل‌کننده‌ی آتورواستاتین بر فعال‌سازی سلول‌های گلیا و روند ایجاد تحمل به مرفین در مدل حیوانی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این پژوهش از موش‌های صحرایی نر بالغ با نژاد ویستار که در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم بودند، استفاده شد. سپس این حیوانات در قفس‌های پلکسی‌گلس با ابعاد طول ۴۲، عرض ۲۹ و ارتفاع ۱۶ سانتی‌متر در حیوان‌خانه مرکزی دانشگاه تربیت مدرس نگهداری شده و به منظور تطبیق حیوانات با محیط و شرایط نگهداری، یک هفته قبل از آغاز آزمایش‌ها به آن‌ها فرصت سازگاری با شرایط حیوان‌خانه داده می‌شد. موش‌ها با دسترسی آزادانه به آب و غذا تحت شرایط کنترل شده نگهداری شدند. چرخه‌ی روشنایی و تاریکی در اتاق حیوان خانه به صورت ۱۲ ساعت روشنایی (از ساعت ۷ صبح) و

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

۱۲ ساعت تاریکی تنظیم شده بود و آزمایش‌ها در طول فاز روشنایی انجام شد. تمامی آزمایش‌ها مطابق با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، مصوب کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس با کد اخلاق ir.modares.aec.1402.064 انجام شد.

تزریق دارو برای القای تحمل به مرفین

برای القای تحمل به مرفین موش‌های صحرایی، مرفین سولفات (تماد، ایران) حل شده در سالین را با دوز ده میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دو بار در روز و به مدت هفت روز دریافت کردند [۱۶]. میزان حجم تزریق، ۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن حیوان بود. گروه کنترل با این نسبت حجم به وزن سالین را به صورت داخل صفاقی دو بار در روز و به مدت هفت روز دریافت می‌کرد. گروه‌هایی که در این تحقیق مورد آزمایش قرار گرفتند عبارتند از: آتورواستاتین + مرفین (آتورواستاتین با دوز یک میلی‌گرم بر کیلوگرم)، آتورواستاتین + مرفین (آتورواستاتین با دوز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه سالین + مرفین و گروه کنترل (سالین + سالین). مرفین سولفات قبل از هر تزریق به صورت تازه در سالین تهیه می‌شد. لازم به ذکر است که هر موش صحرایی، به صورت مرتب وزن شده و متناسب با وزنش دارو دریافت می‌کرد.

تزریق آتورواستاتین

برای بررسی اثر آتورواستاتین در کاهش روند ایجاد تحمل به مرفین از دوزهای یک و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم این دارو استفاده شد [۱۷]. در گروه درمان موش‌های صحرایی، آتورواستاتین (شرکت داروسازی شیمی تهران) حل شده در سالین را با دوزهای یک و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی یک بار در روز و حدود یک ساعت قبل از تزریق دوز اول مرفین به مدت هفت روز دریافت نمودند. در گروه‌های کنترل، سالین با حجم دو میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن حیوان قبل از تزریق دوز اول سالین به مدت هفت روز تزریق شد (شکل۱).

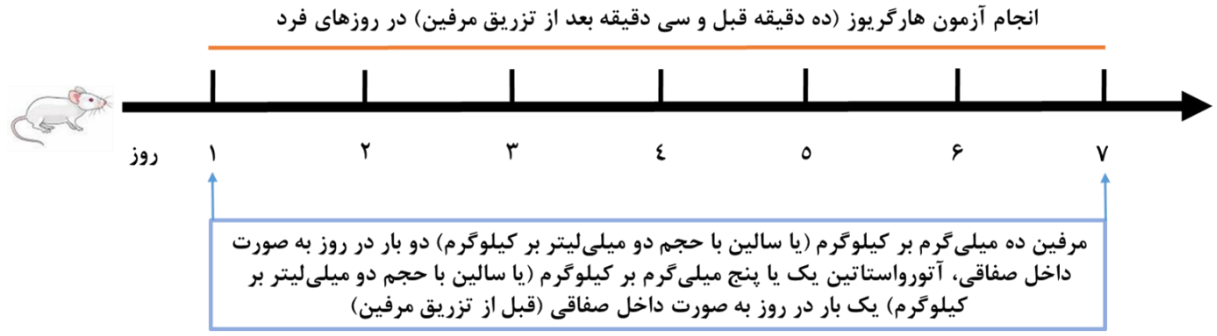
آزمون رفتاری هارگریوز

برای بررسی میزان تحمل ایجاد شده به مرفین از آزمون رفتاری پس‌کشیدن پنجه بهره برده و برای انجام این آزمون رفتاری از دستگاه هارگریوز (ساخت شرکت IITC Life Science، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا) استفاده شد. آزمون پس‌کشیدن پنجه در روزهای اول، سوم، پنجم و هفتم حدود ۱۰ دقیقه قبل و ۳۰ دقیقه پس از تزریق مرفین (در گروه کنترل پس از تزریق سالین) انجام شد. موش‌های صحرایی در محفظه‌هایی از جنس پلکسی‌گلاس (با ابعاد ۲۰×۱۲×۱۱ سانتی‌متر) قرار گرفتند. به منظور عادت کردن موش‌ها به شرایط آزمایشگاه و محفظه‌های محدودکننده حیوان و کاهش استرس آن‌ها به هنگام آزمون رفتاری، دو الی سه روز قبل از شروع آزمایش و در هر روز حدود یک ساعت در محیط آزمایشگاه و داخل محفظه‌ها قرار داده می‌شدند. همچنین در روز آزمون قبل از شروع آزمون رفتاری، به منظور سازگاری با محیط دستگاه هارگریوز موش‌ها حدود پانزده دقیقه در محفظه‌ها قرار می‌گرفتند و بعد از آرام شدن حیوان آزمون شروع می‌شد.

اشعه‌ی حرارتی با دمای حدود ۵۲ درجه‌ی سانتی‌گراد (با فاصله ۸ سانتی‌متر از پنجه حیوان) به بخش میانی کف پنجه عقبی حیوان تابانده شده و تأخیر در زمان پس‌کشیدن پنجه[1] توسط زمانسنج دیجیتالی که به منبع تولید اشعه متصل بود اندازه‌گیری می‌شد. این زمانسنج دیجیتالی به صورت دستی قابل کنترل است و دقت اندازه‌گیری آن یک دهم ثانیه می‌باشد. قبل از شروع آزمایش میزان شدت تابش اشعه دستگاه هارگریوز تنظیم می‌شد. شدت تابش اشعه به گونه‌ای تنظیم می‌شد که تأخیر زمانی پایه[2] به اندازه حدود ۱۰ ثانیه در پاسخ به حرارت ایجاد شده توسط اشعه باشد. برای جلوگیری از ایجاد آسیب بافتی ناشی از حرارت ایجاد شده در اثر تابش اشعه، زمان قطع اشعه دستگاه محدوده زمانی ۲۰ ثانیه در نظر گرفته می‌شد. برای هر موش صحرایی آزمون دو بار با فاصله‌ی زمانی پنج دقیقه انجام می‌شد و میانگین زمان تأخیر در پس‌کشیدن پنجه ثبت می‌گردید. به منظور ارزیابی میزان تحمل به مرفین، ابتدا میزان اثر بی‌دردی مرفین محاسبه شد. برای این منظور زمان تأخیر پایه در واکنش پس‌کشیدن پنجه از میانگین دو آزمون متوالی با فاصله‌ی پنج دقیقه به دست آمد. سپس سی دقیقه پس از تزریق مرفین، همین اندازه‌گیری تکرار شد. در ادامه برای کمی‌سازی اثر بی‌دردی مرفین، مقادیر تأخیر پیش و پس از تزریق مرفین در فرمول زیر جای‌گذاری‌شده و درصد

[1] Paw Withdrawal Latency
[2] Baseline latency

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۱- مسیر زمانی مطالعه.

حداکثر اثر ممکن به عنوان شاخصی از اثر بی‌دردی محاسبه گردید:

$$\text{درصد حداکثر بی‌دردی ممکن} = \frac{\text{(زمان تاخیر در پس کشیدن پنجه قبل از دارو - زمان تاخیر در پس کشیدن پنجه بعد از دارو)}}{\text{(زمان تاخیر در پس کشیدن پنجه قبل از دارو - زمان قطع منبع نور)}} \times ۱۰۰$$

این شاخص برای تعیین شدت اثر بی‌دردی مرفین و بررسی میزان تحمل دارویی مورد استفاده قرار گرفت.

آنالیز داده‌ها

آنالیزهای آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار گرف پد پریزم نسخه ۹ انجام شد. در بخش آنالیز داده‌ها ابتدا به منظور ارزیابی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون Shapiro–Wilk استفاده شد. برای مقایسه داده‌های آزمون پس‌کشیدن پنجه از آزمون Two-way ANOVA و one-way ANOVA و پس آزمون Tukey استفاده گردید. تمامی داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

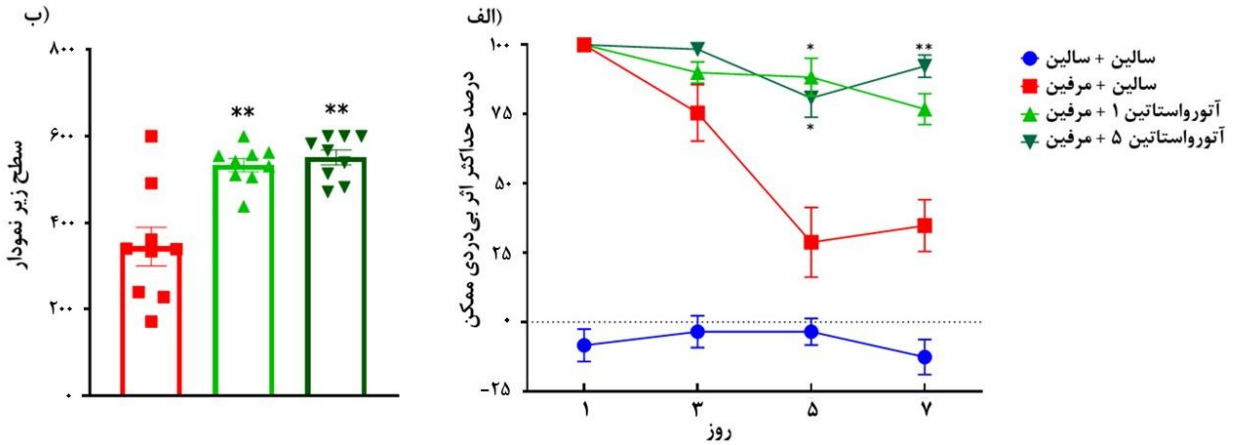
یافته‌ها

در این مطالعه برای بررسی اثر آتورواستاتین بر روند ایجاد تحمل به مرفین در موش‌های صحرایی از آزمون رفتاری پس‌کشیدن پنجه استفاده شد. به این منظور مدت زمان پس‌کشیدن پنجه در اثر اعمال محرک گرمایی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از بررسی درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن[3] در گروه آتورواستاتین + مرفین (آتورواستاتین با دوز پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم) با گروه سالین + مرفین نشان داد تزریق آتورواستاتین با این دوز قبل از مصرف مرفین در هر روز می‌تواند در کاهش روند ایجاد تحمل به مرفین به طور قابل توجهی مؤثر باشد. بی‌دردی ناشی از مرفین در روزهای سوم، پنجم و هفتم تقریباً مشابه روز اول باقی ماند و با وجود کاهش جزئی در درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن، این میزان در حدود ۹۰ درصد حفظ شد. منحنی درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن در گروه‌های آتورواستاتین + مرفین در مقایسه با گروه سالین + مرفین در سطح بالاتری باقی مانده است. اما نتایج حاصل از بررسی درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن در گروه آتورواستاتین + مرفین (آتورواستاتین با دوز یک میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه سالین + مرفین نشان داد تزریق آتورواستاتین با این دوز قبل از مصرف مرفین در هر روز، تنها تا روز پنجم توانسته در کاهش روند ایجاد تحمل به مرفین به طور قابل توجهی مؤثر باشد.

برای بررسی دقیق‌تر نتایج در طول آزمایش و تعیین اثر بی‌دردی مرفین در آزمون پس‌کشیدن پنجه در طول هفت روز، از نمودار مساحت زیر منحنی برای نمایش داده‌ها استفاده شد. در این نمودار مساحت سطح زیر منحنی در گروه‌های سالین + مرفین و آتورواستاتین + مرفین (آتورواستاتین با دوزهای یک و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم) نشان داده شده است. مساحت سطح زیر منحنی درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن در گروه‌های آتورواستاتین + مرفین در مقایسه با گروه سالین + مرفین به صورت معناداری بیشتر می‌باشد که نشان می‌دهد اثرات بی‌دردی مرفین در طول هفت روز در پی ایجاد تحمل کاهش یافته ولی پیش درمانی با آتورواستاتین، روند کاهش اثرات بی‌دردی مرفین را کند کرده است. همچنین برای بررسی اثر

[3] Maximum possible effect

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

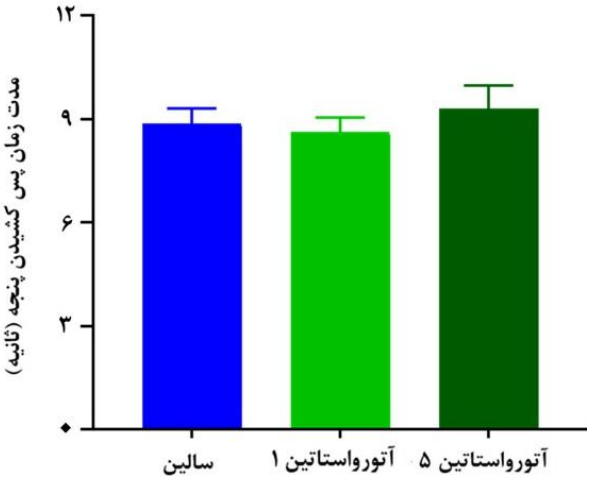


شکل ۲- بررسی اثر تزریق آتورواستاتین قبل از هر بار تزریق مرفین بر ایجاد تحمل به مرفین با استفاده از آزمون پس‌کشیدن پنجه. الف: اثر بی‌دردی مرفین که با مقیاس درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن نشان داده شده است. ب: نمودار سطح زیر منحنی درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن که مربوط به سه گروه بوده و مقایسه صورت گرفته بین گروه‌های آتورواستاتین + مرفین با گروه سالین + مرفین است. *: اختلاف معنی‌دار را در سطح پی کمتر از ۰/۰۵ و **: اختلاف معنی‌دار را در سطح پی کمتر از ۰/۰۱ با گروه سالین + مرفین نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۹ سر می‌باشد.

تزریق حاد آتورواستاتین بر آستانه درد در موش‌های صحرایی، در روز اول مطالعه حدود یک ساعت بعد از تزریق آتورواستاتین مدت زمان پس‌کشیدن پنجه توسط آزمون رفتاری پس‌کشیدن پنجه ارزیابی شد. به این منظور مدت زمان پس‌کشیدن پنجه در اثر اعمال محرک گرمایی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از بررسی درصد حداکثر اثر بی‌دردی ممکن در گروه‌های آتورواستاتین (آتورواستاتین با دوز یک و پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه کنترل نشان داد که تزریق آتورواستاتین به خودی خود منجر به ایجاد بی‌دردی نمی‌شود (شکل ۳).

بحث

نتایج حاصل از آزمون رفتاری پس‌کشیدن پنجه در این مطالعه با یافته‌های سایر پژوهش‌ها در زمینه بررسی اثر استاتین‌ها بر تحمل به مرفین هم راستا بوده و نشان داد که آتورواستاتین در کند کردن روند ایجاد تحمل به مرفین مؤثر است. به عنوان نمونه نتایج مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط یانگ لی و همکارانش انجام شد، نشان داد رزوواستاتین که در دسته استاتین‌ها قرار دارد نه تنها از بروز تحمل به مرفین جلوگیری می‌کند، بلکه در موش‌هایی که تحمل به مرفین در آن‌ها ایجاد شده بود، مصرف این دارو به مدت پنج روز موجب بازگشت اثرات بی‌دردی مرفین گردید. در این مطالعه بررسی میزان فعالیت پروتئین کیناز فسفریله کننده تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (p-ERK) توسط تست وسترن بلات نشان داد در پی القای تحمل به مرفین، فعالیت این پروتئین افزایش یافته و در گروهی که همراه با مرفین رزوواستاتین دریافت می‌کردند، رزوواستاتین از افزایش فعالیت پروتئین کیناز فسفریله‌کننده تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی جلوگیری



شکل ۳- بررسی اثر تزریق حاد آتورواستاتین بر آستانه درد در موش‌های صحرایی با استفاده از آزمون پس‌کشیدن پنجه. مقایسه صورت گرفته بین گروه‌های آتورواستاتین با گروه سالین اختلاف معنی‌دار را نشان نمی‌دهد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۹ سر می‌باشد.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

می‌کند. بعلاوه مشاهده شده درمان با رزوواستاتین باعث سرکوب فعالیت ERK هم در موشهای سالم و هم در موشهایی که تحمل به مرفین در آن‌ها ایجاد می‌شود، شده است. همچنین در این مطالعه به منظور بررسی میزان آزاد شدن سایتوکاین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین یک بتا از تست الایزا استفاده شد و ثابت شده است استفاده از دوزهای تکراری مرفین (با هدف القای تحمل به مرفین) باعث افزایش آزاد شدن این سایتوکاین‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. در حالی که مصرف رزوواستاتین قبل از مرفین باعث کاهش آزاد شدن این سایتوکاین‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. همچنین در این مطالعه برای بررسی میزان تغییر فعالیت آستروسیت‌ها به دنبال تزریق مکرر مرفین به مدت ده روز، از تکنیک ایمونوهیستوشیمی استفاد شد. نتایج به دست آمده از این بررسی نشان داد استفاده از مرفین به مدت ده روز باعث افزایش فعالیت آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. در صورتی که مصرف رزوواستاتین از افزایش فعالیت آستروسیت‌ها به میزان قابل توجهی جلوگیری می‌کند [۱۸].

یکی از مکانیسم‌هایی که برای توضیح اثر استاتین‌ها در کاهش روند ایجاد تحمل به اثرات بی‌دردی مرفین پیشنهاد می‌شود، نقش آن‌ها در تعدیل فعالیت سلول‌های میکروگلیا است. در مدل‌های حیوانی که تحمل به مرفین در آن‌ها القا شده، فعال شدن سلول‌های گلیا در نخاع مشاهده شده است [۱۹]. از طرفی مطالعات نشان داده‌اند داروهایی که مهارکننده‌های میکروگلیا هستند می‌توانند از ایجاد تحمل به مرفین جلوگیری کنند [۲۰، ۱۵].

آتورواستاتین از خانواده استاتین‌ها است و برای کاهش کلسترل خون استفاده می‌شود. استاتین‌ها علاوه بر کاهش کلسترول خون که شایع‌ترین استفاده درمانی آن‌ها می‌باشد، در کاهش درد نوروپاتیک و مهار التهاب القا شده به وسیله‌ی فعالیت سلول‌های گلیا نیز نقش مهمی دارند [۲۱]. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که این داروها می‌توانند به شکل معناداری فعال‌سازی میکروگلیا و آستروسیت‌های نخاعی ناشی از آسیب وارد شده به عصب سیاتیک را کاهش دهند. استاتین‌ها همچنین قادر به مهار افزایش بیان اینترلوکین-β۱، به عنوان یکی از سایتوکاین‌های کلیدی در فرآیند التهاب عصبی، پس از آسیب عصبی بوده‌اند. این شواهد حاکی از آن است که اثرات استاتین‌ها در جلوگیری از ایجاد درد، احتمالاً به واسطه‌ی نقش آن‌ها در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و کاهش التهاب عصبی در سیستم عصبی مرکزی اعمال می‌شود [۲۱]. اگر چه در این پژوهش، مکانیسم دقیق اثر آتورواستاتین بر فعال‌سازی مسیر ERK بررسی نشد، اما مطالعات پیشین نشان داده‌اند که این اثر می‌تواند ناشی از کاهش فارنزیلاسیون[4] پروتئین Ras در اثر مهار مسیر مِوالونات توسط آتورواستاتین باشد. استاتین‌ها موجب مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز می‌شوند. مهار این آنزیم باعث کاهش تولید ایزوپرنوئیدهای سلولی می‌شود که برای فعال‌سازی پروتئین Ras ضروری هستند و در نتیجه فعال‌سازی ERK نیز محدود می‌گردد [۱۱]. از طرفی، مطالعات قبلی نقش سایتوکاین‌های التهابی TNF و IL-1β در بروز تحمل به مرفین را نشان داده‌اند [۲۲]. این سایتوکاین‌های التهابی می‌توانند به طور مستقیم بر فعالیت سیناپسی و نورونی اثر گذاشته [۲۳] و با سلول‌های گلیال تعامل داشته باشند و در نتیجه موجب کاهش اثر ضد درد مرفین شوند [۲۴]. مهار دارویی این سایتوکاین‌ها در پژوهش‌های مختلف توانسته است روند ایجاد تحمل به مرفین را کاهش دهد. گزارش‌های پیشین نشان داده‌اند که استاتین‌ها در مهار آزادسازی TNF و IL-1β در سلول‌های میکروگلیا، آستروسیت و ماکروفاژ اثر قابل توجهی دارند [۱۱]. این اثر احتمالاً از طریق کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب در اثر مهار مسیر مِوالونات توسط آتورواستاتین و در نتیجه جلوگیری از فعال شدن این مسیرهای التهابی ایجاد شده است [۱۱]. با وجود اینکه استاتین‌ها در کاهش روند ایجاد تحمل به مرفین نقش مؤثری دارند ولی به خودی خود در ایجاد بی‌دردی نقش مؤثری ندارد. احتمالا اثرات محافظتی آتورواستاتین در برابر تحمل به مرفین فقط در حضور عامل التهابی (مصرف مزمن مرفین) بروز می‌کند و اثرات قابل‌توجهی بر آستانه درد پایه ندارد [۱۸]. این وابستگی اثر به وجود التهاب، بیانگر آن است که احتمالاً استاتین‌ها بیش از اینکه یک تعدیل‌کننده عمومی مسیر درد باشند، به عنوان یک تعدیل‌کننده پاسخ‌های ایمنی و التهابی عمل می‌کنند. این موضوع حاکی از آن است که مسیرهای مولکولی هدف استاتین‌ها، به ویژه مسیر مِوالونات و فرآیندهای وابسته به آن، در حالت فیزیولوژیک نقش قابل توجهی در تنظیم درد یا پاسخ به مرفین ندارند، اما در شرایط بروز التهاب در سیستم عصبی،

[4] Farnesylation

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

به علت فعال شدن گسترده سلول‌های گلیـال و افـزایش تولیـد سایتوکاین‌های پیش برنده التهاب، اثر گذاری بیشـتری از خـود نشان می‌دهند [۲۵، ۱۸].

نتیجه‌گیری

با توجه به اهمیت مصرف مرفین در درمان طولانی مدت دردهای شدید و مزمن، مطالعاتی که به دنبال یافتن راه‌کارهایی برای پیشگیری از بروز تحمل به مرفین در طـول دوره درمـان هستند، می‌توانند در بهبـود کیفیـت کنتـرل دردهـای ناشـی از نوروپاتی، سرطان و دیگـر بیماری‌هـا مـؤثر باشـند. نتـایج ایـن مطالعه در بخش رفتاری نشان داد که تزریق آتورواسـتاتین بـه صورت مزمن یک ساعت قبل از مصرف مرفین موجب کـاهش تحمل به مرفین می‌شود. کاربرد بالینی این نتایج بعد از تکمیـل مراحل تحقیقاتی می‌تواند به عنوان یک گزینه برای کند کردن روند ایجاد تحمل به مرفین در اسـتفاده طـولانی مـدت از ایـن دارو برای کنترل بهتر درد باشـد. نتـایج ایـن مطالعـه پیشـنهاد می‌کنند تحقیقات بیشتر باید به بررسی مکانیزم‌هایی که باعـث کاهش روند ایجاد تحمل به اثرات بـی‌دردی مـرفین می‌شـوند، بپردازند.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی بنیاد ملی علم ایران، ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی و دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان از حمایت این مراکز کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، مصوب کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس با کد ir.modares.aec.1402.064 انجام شده است.

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مالی بنیاد ملی علم ایران، ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی و دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ش.: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ س.س. و ح.ع.: طراحی، نظارت و ویرایش مقاله.

فهرست منابع

[1] Gaborit M, Massotte D, Therapeutic potential of opioid receptor heteromers in chronic pain and associated comorbidities. ***British Journal of Pharmacology*** 180(2023) 994-1013.

[2] Hill R, and Canals M, *Experimental considerations for the assessment of in vivo and in vitro opioid pharmacology.* ***Pharmacology & therapeutics*** 230(2022) 107961.

[3] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H, Opioid pharmacology. ***Pain physician*** 11(2008) S133.

[4] Weinsanto I, Laux-Biehlmann A, Mouheiche J, Maduna T, Delalande F, Chavant V, Gabel F, Darbon P, Charlet A, Poisbeau P, Lamshöft M, Dorsselaer AV, Cianferani S, Parat MO, Goumon Y, Stable isotope-labelled morphine to study in vivo central and peripheral morphine glucuronidation and brain transport in tolerant mice. ***British Journal of Pharmacology*** 175(2018) 3844-3856.

[5] Drieu la Rochelle A, et al., A bifunctional-biased mu-opioid agonist-neuropeptide FF receptor antagonist as analgesic with improved acute and chronic side effects. ***Pain*** 159(2018) 1705-1718.

[6] Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR, Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. ***Pharmacol Rev*** 63(2011) 772-810.

[7] Oesterle A, Laufs U, Liao JK, Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. ***Circulation research*** 120(2017) 229-243.

[8] Zhou Q, Liao JK, Pleiotropic Effects of Statins–Basic Research and Clinical Perspectives. ***Circulation journal*** 74(2010) p. 818-826.

[9] Liu JC, Lei SY, Zhang DH, He QY, Sun YY, Zhu HJ, Qu Y, Zhou SY, Yang Y, Li C, Guo ZN, The

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

pleiotropic effects of statins: a comprehensive exploration of eurovascular unit modulation and blood-brain barrier protection. ***Mol Med*** 30(2024) 256.

[10] Bedi O., Dhawan V, Sharma PL, Kumar P, Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. ***Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*** 389(2016) 695-712.

[11] Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, Singh I, Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. ***The Journal of clinical investigation*** 100(1997) 2671-2679.

[12] Song P, and Zhao ZQ, The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. ***Neurosci Res*** 39(2001) 281-6.

[13] Raghavendra V, Rutkowski MD, DeLeo JA, The role of spinal neuroimmune activation in morphine tolerance/hyperalgesia in neuropathic and sham-operated rats. ***Journal of Neuroscience*** 22(2002) 9980-9989.

[14] Mika J, Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. ***Pharmacological reports*** 60(2008) 297.

[15] Mika J, Wawrzczak-Bargiela A, Osikowicz M, Makuch W, Przewlocka B, Attenuation of morphine tolerance by minocycline and pentoxifylline in naive and neuropathic mice. ***Brain Behav Immun*** 23(2009) 75-84.

[16] Ahmadi-Soleimani SM, Azizi H, Abbasi-Mazar A, Intermittent REM sleep deprivation attenuates the development of morphine tolerance and dependence in male rats. ***Neuroscience Letters*** 748 (2021) 135735.

[17] Hassanipour M, Amini-Khoei H, Shafaroodi H, Shirzadian A, Rahimi N, Imran-Khan M, Rezayat SM, Dehpour A, Atorvastatin attenuates the antinociceptive tolerance of morphine via nitric oxide dependent pathway in male mice. ***Brain research bulletin*** 125 (2016) 173-180.

[18] Li Y, Shu Y, Ji Q, Liu J, He X, Li W, Attenuation of morphine analgesic tolerance by rosuvastatin in naive and morphine tolerance rats. ***Inflammation*** 38 (2015) 134-141.

[19] Niu Z, Ma J, Chu H, Zhao Y, Feng W, Cheng Y, Melanocortin 4 receptor antagonists attenuates morphine antinociceptive tolerance, astroglial activation and cytokines expression in the spinal cord of rat. ***Neurosci Lett*** 529(2012) 112-117.

[20] Raghavendra V, Tanga FY, and DeLeo JA, Attenuation of morphine tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and associated spinal inflammatory immune responses by propentofylline in rats. ***Neuropsychopharmacology*** 29(2004) 327-34.

[21] Shi XQ, Lim TKY, Lee S, Zhao YQ, Zhang J, Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. ***Pain***. 152(2011) 1033-1043.

[22] Hutchinson MR, Coats BD, Lewis SS, Zhang Y, Sprunger DB, Rezvani N, Baker EM, Jekich BM, Wieseler JL, Somogyi AA, Martin D, Poole S, Judd CM, Maier SF, Watkins LR, Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. ***Brain, behavior, and immunity*** 22(2008) 1178-1189.

[23] Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR, Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1β, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. ***Journal of neuroscience*** 28(2008) 5189-5194.

[24] Narita M, Ioka M, Suzuki M, Narita M, Suzuki T, Effect of repeated administration of morphine on the activity of extracellular signal regulated kinase in the mouse brain. ***Neuroscience letters*** 324(2002) 97-100.

[25] Li W, Li Y, Zhu S, Ji Q, Shu Y, Zhang L, Liu J, Rosuvastatin attenuated the existing morphine tolerance in rats with L5 spinal nerve transection through inhibiting activation of astrocytes and phosphorylation of ERK42/44. ***Neuroscience Letters*** 584 (2015) 314-319.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

Investigating the effect of atorvastatin on development of morphine tolerance evaluated by Hargreaves test in male rats

Mohammadreza Shahsavari-Asl, Hossein Azizi[1,2,*] Saeed Semnanian[1,2,*]

[1]*Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
[2]*Institute for Brain and Cognition, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*

Received: 10 July 2025 Accepted: 13 August 2025

Abstract

Introduction: Opioids such as morphine are highly effective analgesics; however, their prolonged use is often accompanied by adverse effects such as tolerance, dependence, and addiction. These side effects pose significant limitations on long-term opioid therapy. Considering the critical need for better pain management, identifying strategies to slow the development of morphine tolerance is essential. Neuroinflammation is a known contributor to opioid tolerance, and recent evidence suggests that statins, exert anti-inflammatory effects within the central nervous system. This study aimed to investigate whether atorvastatin influences the development of morphine tolerance in male rats.

Methods: Male rats received intraperitoneal morphine (10 mg/kg, twice daily) for seven days in order to induce tolerance. Also, to investigate the effect of atorvastatin on the development of morphine tolerance, rats received atorvastatin (1& 5 mg/kg, once a day) about one hour before morphine injection. Hargreaves test was used on alternate days to assess changes in morphine-induced analgesia.

Results: Behavioral assessment using the paw withdrawal test revealed that chronic administration of atorvastatin at both 1 mg/kg and 5 mg/kg doses prior to each morphine exposure significantly attenuated the development of tolerance to the analgesic effects of morphine. Notably, the 5 mg/kg dose of atorvastatin also significantly maintained a higher percentage of maximum possible analgesic effect on day seven, whereas no significant difference was observed on this day between the atorvastatin 1 + morphine group and the morphine + saline group.

Conclusion: The results indicate that administration of atorvastatin prior to morphine exposure slows the development of tolerance to the analgesic effects of morphine. This effect of atorvastatin may be attributed to its ability to prevent inflammation induced by repeated morphine use. These findings suggest the potential role of statins as adjuvant agents in enhancing the analgesic efficacy of morphine.

Keywords: Morphine tolerance, Atorvastatin, Hargreaves test, Rat

Please cite this article as follows:

Shahsavari-Asl M, Azizi H, Semnanian S, Investigating the effect of atorvastatin on development of morphine tolerance evaluated by Hargreaves test in male rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 9 (2025) 41-49.

*Corresponding authors: Saeed Semnanian: ssemnan@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-8987-3291
Hossein Azizi: azizih@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8489-0861)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]