IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۶۵-۵۷

مقاله پژوهشی

اثر رزمارینیک اسید بر بروز سندروم محرومیت از مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی

مهلا ملادیزاوندی[۱]، مهدی صابری[۲]، غلامرضا پورحیدری[۲]، مهدی مشهدی اکبربوجار[۲*]

۱. کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
۲. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)، تهران، ایران

دریافت: ۲۶ تیر ۱۴۰۲ پذیرش: ۲۴ مرداد ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: شواهد حاکی از اثرات مفید پلی‌فنول‌های گیاه بادرنجبویه درکنترل سندروم محرومیت از مورفین است. اثرات رزمارینیک‌اسید به‌عنوان یکی ازفعال‌ترین اجزاء زیستی گیاه بادرنجبویه تاکنون به تنهایی درزمینه سندروم محرومیت اپیوئیدها مطالعه نشده و بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثر رزمارینیک‌اسید براین سندروم در یک مدل حیوانی انجام شد.

روش کار: جهت القای وابستگی، مورفین سه بار درروز (به‌ترتیب با دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم برکیلوگرم) به‌مدت ۳ روز به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. درروز چهارم بعداز مورفین، جهت القای سندروم ترک، نالوکسون تجویزشد. دوزهای مختلف استاندارد رزمارینیک اسید (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) به‌عنوان تیمارهای فعال، کلونیدین و سالین (کنترل منفی) در گروه‌های مختلف و مجزای ۸تایی، ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسون تزریق شدند. سطوح اضطراب، تحریک‌پذیری وآستانه تحمل‌پذیری درد به‌ترتیب توسط آزمون‌های ماز بعلاوه‌ای شکل، میدان باز و صفحه داغ پس از تزریق نالوکسون بررسی شدند.

یافته‌ها: کلونیدین و رزمارینیک اسید با دوز ۲۰ توانستند به‌شکل معنی‌داری میزان حضور موش دربازوی باز ماز بعلاوه‌ای شکل را افزایش دهد ($p < ۰/۰۰۱$). تحریک‌پذیری و فعالیت حرکتی درموش مبتلا به سندروم ترک درگروه‌های دریافت‌کننده ۱۰ و ۲۰ رزمارینیک‌اسید و کلونیدین به طور معنی‌داری کاهش و آستانه حس درد افزایش پیدا کرد ($p < ۰/۰۵$) و تفاوت معنی‌داری میان گروه رزمارینیک‌اسید ۲۰ و کلونیدین نبود.

نتیجه‌گیری: این نتایج به وضوح نشان می‌دهد که دوزهای متوسط به بالای رزمارینیک‌اسید (>۱۰میلی‌گرم برکیلوگرم) در سرکوب بروز سندروم ترک مورفین به اندازه کلونیدین مؤثر است و می‌تواند به‌عنوان کاندیدی در کارآزمایی‌های بالینی آینده مورد بررسی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: رزمارینیک‌اسید، سندروم ترک مورفین، صفحه داغ، ماز بعلاوه‌ای شکل، میدان باز

مقدمه

مورفین و دیگر اپیوئیدهای مرتبط، از اثربخش‌ترین و پرمصرف‌ترین داروهای بازارداروی خصوصاً جهت کنترل دردهای متوسط تا شدید و همچنین از شایع‌ترین عوامل مورد سوء مصرف هستند [۱]. درطی سال‌های اخیر، اعتیاد به اپیوئیدها که به صورت وسیع در تسکین دردهای حاد و حتی مزمن به‌کار می‌روند گسترش قابل‌توجهی داشته و هزینه‌های زیادی را به نظام سلامت کشورها وارد می‌آورد [۲]. تخمین‌زده می‌شود که ۱۰-۲ درصد بیمارانی که اپیوئیدها را به مدت طولانی در نسخه خود دریافت می‌کنند (جهت دردهای نوروپاتیک و دردهای ناشی از بدخیمی)، اعتیاد را به شدت متفاوت نشان می‌دهند [۳].

مصرف مزمن اپیوئیدها اغلب با بروز پدیده تحمل و وابستگی و حتی اعتیاد همراه بوده و قطع ناگهانی آن‌ها ایجاد علائم سندرم ترک شامل بی‌قراری، تحریک‌پذیری، بی‌خوابی، دردهای عضلانی، تهوع، استفراغ و اسهال می‌نماید که این موارد می‌توانند مصرف بالینی این دسته دارویی را محدود سازند [۴]. با وجود تحقیقات گسترده، هنوز ترکیباتی که خاصیت ضددردی اپیوئیدها را داشته باشند اما اعتیاد و وابستگی ایجاد ننمایند شناسایی نشده وعلی رغم انجام مطالعات بسیار در جهت شناخت مکانیسم‌های دخیل در ایجاد تحمل و وابستگی به اپیوئیدها، هنوز علت قطعی این پدیده به خوبی روشن نیست [۵].

* نویسندگان مسئول مکاتبات: mahdimashhadi@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-2002-9332)

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

منابع طب سنتی و پژوهش‌های اخیر روی گیاهان دارویی نشان داده‌اند که این عوامل می‌توانند در درمان مراحل مختلف اعتیاد با عوارض و هزینه کمتر مؤثر باشند. گیاهانی همچون جو دوسر[1]، گل راعی[2]، گل ساعتی[3]، سنبل طیب[4] و بادرنجبویه[5] توانسته‌اند در کنترل محرومیت، کاهش ایجاد وابستگی و احتمالاً سم‌زدایی معتادان به مواد افیونی مفید باشند و برخی از این عوامل نیز وارد کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند [۶، ۵]. امروزه با توجه به سهولت دسترسی به این عوامل، تمرکز زیادی بر استفاده از اجزاء مؤثر و متابولیت‌های فیتوشیمیایی آن‌ها خصوصاً در کنترل اختلالات فراگیر سیستم اعصاب مرکزی و محیطی معطوف شده است [۶].

نشان داده شده است که رزمارینیک اسید ترکیب غالب عصاره بادرنجبویه بوده و احتمالاً بخش قابل توجهی از اثرات زیستی این گیاه در درمان بیماری‌ها به این جزء مربوط است [۷]. رزمارینیک اسید به‌عنوان یک ترکیب خالص (استر متشکل از کافئیک اسید و ۳و۴- دی‌هیدروکسی فنیل لاکتیک اسید) از اغلب گیاهان تیره گاوزبان[6] و برخی گیاهان خانواده نعنا و همچنین پوست سیب نیز جدا شده است [۸]. این ترکیب به جهت دارا بودن خواص زیستی متعدد مانند اثر ضدباکتریایی و ضدویروسی، اثر ضدالتهاب و ضدتب و همچنین خصلت ضداضطراب در مطالعات مختلف مورد توجه بوده است [۹]. رزمارینیک اسید در مطالعات حیوانی و پیش‌بالینی خصوصیات محافظت‌کننده کبدی، قلبی و عصبی از خود نشان داده است [۱۰]. بااین‌حال، پتانسیل‌های استفاده از رزمارینیک اسید در درمان اختلالات فراگیر مرتبط با سیستم عصبی کمتر مورد بررسی قرار گرفته اند [۱۰، ۹].

درحال‌حاضر، در اغلب پروتوکل‌های کنترل سندروم محرومیت اپیوئیدها از مهارکننده‌های سمپاتیک، خصوصاً داروی کلونیدین استفاده می‌شود [۳]. ازاین‌رو، هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی اثرات تجویز رزمارینیک اسید بر بروز سندروم ترک مورفین درغالب یک مدل حیوانی و درمقایسه با داروی کلونیدین بود.

مواد و روش‌ها

وسایل و مواد شیمیایی

وسایل و مواد بکار رفته در این پژوهش شامل موارد زیر بود: ماده استاندارد رزمارینیک اسید با خلوص بالای ۹۰ درصد خریداری شده از شرکت سیگما-آلدریش (آمریکا)، کلونیدین هیدروکلراید ساخت شرکت داروسازی تولید دارو (ایران)، مورفین سولفات ساخت شرکت داروپخش (ایران)، نالوکسون ساخت شرکت کاسپین تأمین (ایران)، سرنگ انسولین، ترازوی دیجیتال ساخت شرکت نوآوران تجهیز ایران، بشر و استوانه مدرج در اندازه‌های گوناگون، مقیدکننده موش سوری، قفس‌های نگهداری حیوانات با اندازه ۲۴ × ۱۳/۵ × ۱۳ سانتی‌متر، دستگاه صفحه داغ، مجموعه دوربین، محفظه فضای باز و نرم افزار پایش رفتار ساخت شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان.

حیوانات مورد استفاده

برای انجام این تحقیق از موش‌های سفید سوری نر از نژاد NMRI در محدودهٔ وزنی ۳۰-۲۰ گرم و سن حدود سه ماه استفاده شد. موش‌های مورد استفاده از حیوان‌خانهٔ دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا.. (عج) (ایران) تهیه شد و در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده داروسازی نگهداری شدند. حیوانات در پنج گروه هشت‌تایی (مطابق مطالعات مشابه) درقفس‌های مخصوص نگهداری و پیش از انجام آزمایش وزن شدند. لازم به ذکراست تمام آزمایش‌ها در طول دوره روشنایی صورت پذیرفت.

گروه‌ها و نحوه القای سندروم ترک مورفین

برای القای وابستگی به اپیوئید در موش‌ها، مورفین با برنامه زمانی و مقادیر زیر تجویز شد: مورفین سه بار در روز در ساعت‌های ۹، ۱۳ و ۱۷ به ترتیب با دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم برکیلوگرم به مدت ۳ روز بصورت داخل صفاقی تزریق شد. دوز بعدازظهر بالاتر برای به حداقل رساندن قطع مصرف طی شب بود. همچنین در صبح روز چهارم (۲ ساعت قبل از تزریق نالوکسون) ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم مورفین تجویز شد. جهت القای سندروم ترک، نالوکسون (۲ میلی‌گرم برکیلوگرم) دو ساعت پس از آخرین تزریق مورفین در روز چهارم تزریق شد. سپس حیوانات توسط آزمون‌های ماز بعلاوه‌ای شکل،

[1] *Avena sativa*
[2] *Hypericum perforatum*
[3] *Passiflora incarnate*
[4] *Valeriana officinalis*
[5] Lemon balm/*Melissa officinalis*
[6] Boraginaceae

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

میدان باز و صفحه داغ مورد ارزیابی قرار گرفتند. دوزهای مختلف استاندارد رزمارینیک اسید به‌عنوان تیمارهای فعال در گروه‌های مختلف و مجزا (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم)، کلونیدین (۰/۲ میلی‌گرم برکیلوگرم) (کنترل مثبت) و سالین (کنترل منفی) ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسون تزریق شدند (شکل ۱). مطابق مطالعات قبلی، LD50[7] رزمارینیک اسید با تزریق داخل صفاقی در موش ۵۶۱ میلی‌گرم برکیلوگرم تعیین شده بود و از این رو در مطالعه حاضر، دوز انتخابی برای تزریق در موش‌ها حدود یک بیستم این مقدار و مقادیر کمتر از آن تعیین گردید [۱۱].

آزمون ماز بعلاوه ای شکل[8]

این آزمون از نوع آزمون‌های اضطراب غیرشرطی بوده که بیشتر برای بررسی میزان اضطراب القایی، حافظه و افسردگی استفاده می‌شود. اساس انجام این آزمون، عدم تمایل طبیعی حیوان به بازوی باز و تضاد بین اکتشاف و بیزاری از مکان‌های باز می‌باشد. این دستگاه دارای دو بازوی باز و دو بازوی بسته می‌باشد که به حالت عمود برهم قرار گرفته‌اند. این بازوها در ارتفاع نیم‌متری از سطح زمین قرار دارند. ابعاد بازوهای باز و بازوهای بسته‌ی این دستگاه ۵۰ در۴۰ در ۱۰ سانتی‌متر می‌باشد. این بازوها توسط یک محوطه مربعی ۱۰ در ۱۰ سانتی‌متر به هم متصل شده‌اند. نور مناسب برای این آزمون در این پژوهش توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری ناحیه‌ی مرکزی قرار داشته، تأمین گردید.

در این آزمون حیوانات پس از تزریق نالوکسون به‌طور آزادانه در دستگاه به‌مدت پنج دقیقه فعالیت کردند که توسط دوربین برای تحلیل‌های رفتاری بعدی فیلم‌برداری و ضبط گشت. به‌منظور یکسان‌سازی شرایط، تمامی حیوانات طوری در ناحیه مرکزی قرار گرفتند که سر آن‌ها رو به بازوی باز باشد تا اجباری برای ورود به بازوی بسته نداشته باشند. مدت زمان حضور در بازوهای باز و بسته و نیز تعداد دفعات ورود به بازوهای باز و بسته براساس فیلم ضبط شده ثبت گردید. منظور از ورود به بازوها در تحلیل، ورود حیوان با هر چهار پنجه‌ی خود به بازو بوده و زمان گذرانده در بازو نیز براساس آن اندازه‌گیری شده است.

آزمون میدان باز[9]

آزمون میدان باز یکی از متداول‌ترین روش‌ها برای ارزیابی انواع اطلاعات رفتاری از احساسات جوندگان خصوصاً بررسی اثرات القاکننده یا مهارکننده فعالیت حرکتی[10] ترکیبات دارویی می‌باشد. این ابزار، شامل مربعی محصور به دیواره‌های بلند به‌منظور جلوگیری از فرار حیوان است و غالباً ابعاد آن برای موش کوچک آزمایشگاهی ۴۰ در ۴۰ در ۳۰ سانتی‌متر بوده و کف این مربع نیز به ۱۶ واحد مربع کوچک‌تر تقسیم شده است. دوربین قرار گرفته بر این صفحه باز حرکات حیوان شامل تعداد مربع‌های عبوری، زمان استراحت، مدت زمانی که حیوان روی دو پا می‌ایستد، تعدا کشش و پرش‌ها را ثبت می‌کند.

این آزمون بعد از تزریق نالوکسون انجام شد و به منظور یکسانی شرایط برای تمامی حیوانات، موش‌ها ابتدا در مربع مرکزی قرارداده شدند. مدت انجام این آزمون، ۱۵دقیقه بوده که در طی آن حیوان به طور آزادانه رفتارهای خود را انجام داد و توسط دوربین ثبت گردید.

آزمون صفحه داغ[11]

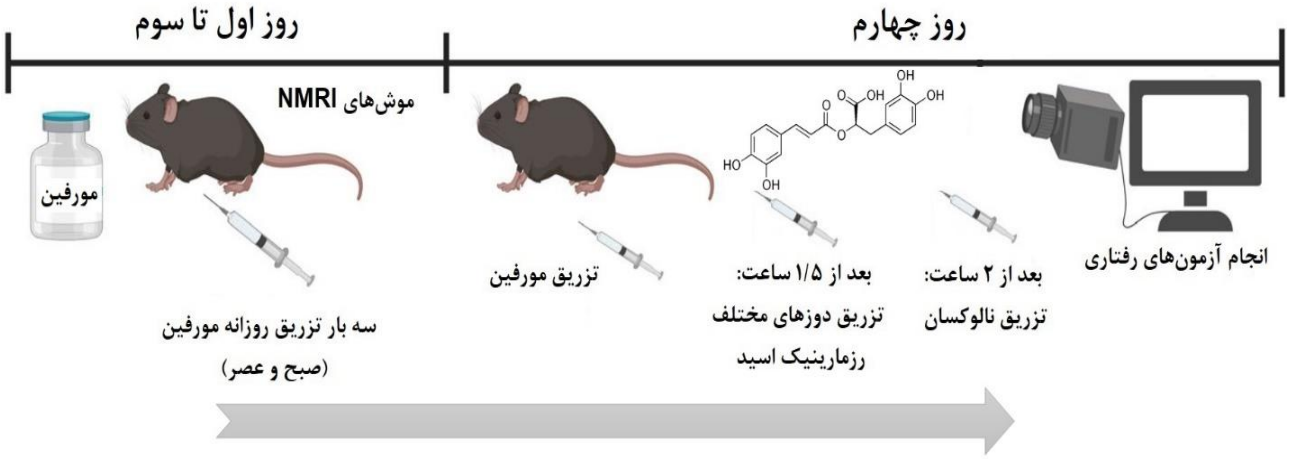
این آزمون نوعی پاسخ پیچیده به محرک حاد دردزای حرارتی و عموماً غیرالتهابی را نشان می‌دهد. این وسیله در واقع صفحه مدوری است که به کمک جریان الکتریسیته داغ می‌شود، دمای آن قابل کنترل بوده و تا درجه حرارت ۰/۵ ± ۵۵ سانتی‌گراد، گرم می‌گردد. دستگاه مجهز به زمان‌سنج و ترموستات می‌باشد که پس از تنظیم دما، موش‌ها بر روی صفحه‌ی داغ دستگاه قرار داده شدند و مدت زمان لازم تا مشاهده واکنش حیوان به محرک حرارتی (بلندکردن پا) ثبت گردید. جهت سازگاری حیوان با شرایط، روز قبل از انجام آزمایش حیوانات در محیط دستگاه قرار داده شدند. در این آزمون زمان قطع آزمایش[12]، ۵۰ ثانیه پس از شروع آزمون در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تمام داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار از موش‌های مورد آزمایش در هر گروه بیان شد و برای تحلیل آماری از

[7] Lethal dose, 50%
[8] Elevated plus maze
[9] Open field
[10] Locomotor activity
[11] Hot plate
[12] Cut off

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



شکل ۱– فرایند ایجاد اعتیاد به مورفین و متعاقباً القای سندروم ترک در موش‌های کوچک آزمایشگاهی مورد مطالعه.

آزمون واریانس یکطرفه[13] استفاده شد. در این مطالعه از نرم‌افزار اس‌پی‌اس‌اس نسخه ۲۴.۰ و مایکروسافت اکسل ۲۰۱۶ جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها و ترسیم نمودارها استفاده گردید و در هر مورد ارزش پی کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار محسوب شد.

ملاحظات اخلاقی

دسترسی آزادانه و مداوم حیوانات به آب و غذا، دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای ۱ ± ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۵–۴۵ درصد از آغاز تا پایان آزمایشات رعایت شد. تعداد حیوانات در هر قفس کمتر از ۱۰ عدد و سایر پروتکل‌های اخلاقی مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا.. (عج) در نگهداری و حمل و نقل حیوانات رعایت گردید. این مطالعه با کد IR.BMSU.REC.1398.414 و شماره نامه ۹۱۰۰۰۰۱۷ مورخ ۹۸/۱۲/۲۴ مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج) قرار گرفته است.

یافته‌ها

ارزیابی اضطراب

درآزمون ماز بعلاوه‌ای شکل، تیمار با رزمارینیک اسید به میزان ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم و کلونیدین قبل از القای سندروم ترک با نالوکسون در موش وابسته به مورفین توانست به شکل معنی‌داری درصد زمان حضور در بازوی باز و همچنین درصد دفعات ورود به بازوی باز را در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد ($p < ۰/۰۰۱$). این افزایش ورود با گروه دریافت‌کننده داروی کلونیدین قابل مقایسه بود. تجویز مقادیر پایین‌تر رزمارینیک اسید تأثیر معنی‌داری بر افزایش حضور یا ورود در بازوی باز این ابزار نداشت (نمودار ۱).

ارزیابی فعالیت حرکتی

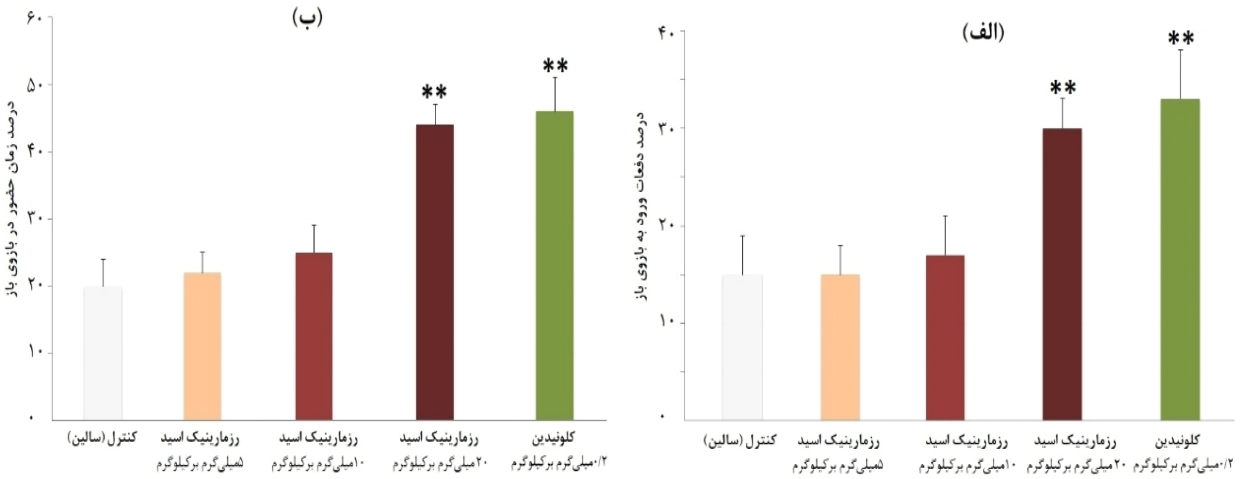
درآزمون میدان باز، میانگین تعداد دفعات ایستادن روی پاها، میزان پرش و تعداد مربع‌های عبوری در موش‌های بروزدهنده علائم سندورم ترک مواد افیونی (متعاقب آنتاگونیزه‌شدن گیرنده‌های اپیوئیدی با نالوکسون) در گروه دریافت‌کننده کلونیدین و گروه‌های دریافت‌کننده مقادیر ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم رزمارینیک اسید به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود ($p < ۰/۰۰۱$). همچنین تجویز مقادیر فوق از رزمارینیک اسید توانست تعداد مربع‌های عبوری موش‌های مبتلا به سندروم ترک را کاهش دهد ($p < ۰/۰۵$). در ارزیابی فعالیت حرکتی، گروه‌های دریافت‌کننده مقادیر ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم رزمارینیک اسید و کلونیدین تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (نمودار ۲).

ارزیابی آستانه واکنش به درد

در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق نالوکسون، گروه‌های دریافت‌کننده رزمارینیک اسید با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم

[13] One-way ANOVA, LSD post hoc

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



نمودار ۱- درصد زمان حضور (الف) و درصد دفعات ورود به بازوی باز در آزمون ماز بعلاوه‌ای شکل در آزمون صفحه داغ (ب) پس از تزریق نالوکسون در موش سوری معتادشده با مورفین و دریافت‌کننده مقادیر مختلف رزمارینیک اسید. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان‌شده (گروه‌های هشت عددی) و نتایج به‌دست‌آمده از هر گروه به‌طور جداگانه با گروه کنترل توسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و نرم‌افزار اس‌پی‌اس‌اس تجزیه و تحلیل شدند. **: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۱$.

برکیلوگرم اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل و قابل مقایسه با کلونیدین ایجاد کردند ($p < ۰/۰۵$). دراین مورد نیز تجویز ۵ میلی‌گرم برکیلوگرم رزمارینیک اسید تأثیر معنی داری جهت افزایش آستانه حس درد و بالابردن تأخیر آزمون صفحه داغ نداشت. گروه‌های دریافت‌کننده مقادیر ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم رزمارینیک اسید نیز تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (نمودار ۳).

بحث

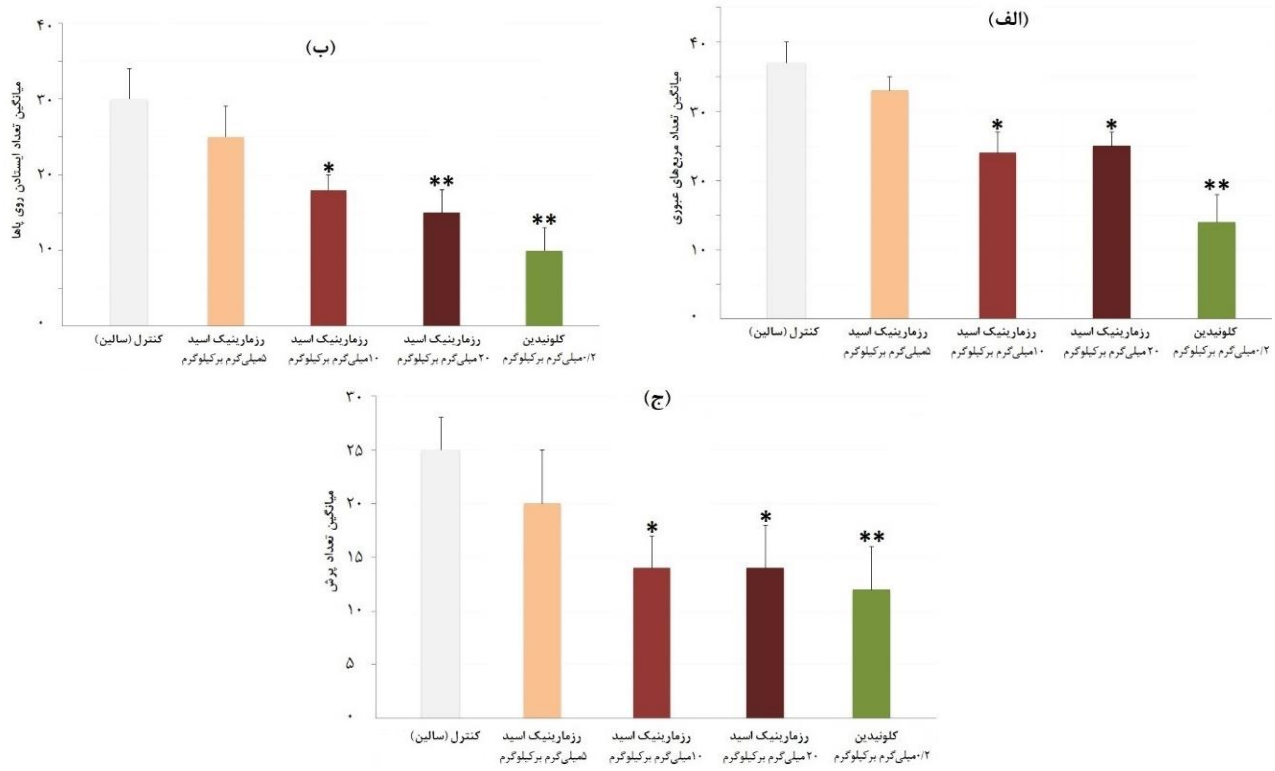
ایجاد تحمل، وابستگی و وقوع سندروم ترک ناشی از آن با علائم اضطراب، تحریک‌پذیری و کاهش آستانه تحمل‌پذیری درد یک مشکل عمده و شایع مرتبط با استفاده درمانی یا سوء مصرف عوامل اپیوئیدی است. سندرم ترک بین مصرف‌کنندگان این عوامل از هرگروه که باشند، چالشی است که تاحدی با مهارکننده‌های سیستم اتونوم از جمله کلونیدین و مشتقات آن قابل کنترل بوده که البته عوارض جانبی این دسته دارویی نیز محدودیت‌هایی در مصرف آن ایجاد کرده است. برخی شواهد استفاده از عوامل با منشأ گیاهی و مشتقات آنها در درمان این وضعیت پیچیده روان تنی امیدوارکننده بوده است [۵]. مطالعات پیش‌بالینی اخیر نشان داده اند که اجزاء گیاه بادرنجبویه خصوصاً ترکیبات فنولی موجود در آن مانند رزمارینیک‌اسید، در درمان اختلالات عصبی-روانی گوناگون از جمله اضطراب و افسردگی مؤثر اند. علاوه براین، رزمارینیک‌اسید در بسیاری از مطالعات، اثرات فارماکولوژیک مختلفی از جمله اثرات محافظتی قلبی، کبدی، محافظ ریه، آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب و درد و محافظت‌کننده عصبی نشان داده است [۹]. در مطالعه حاضر به بررسی اثرات رزمارینیک اسید به عنوان یکی از فعال‌ترین اجزاء زیستی گیاه بادرنجبویه بر سندرم محرومیت ناشی از فقدان مورفین پرداخته شده است.

بروز اضطراب به عنوان یکی از علائم سندروم ترک، قطع مصرف مزمن مورفین را برای وابستگان به این ترکیب دشوار کرده است. در آزمون ماز بعلاوه ای شکل، دو فاکتور مدت زمان حضور و دفعات ورود بازوهای باز به بعنوان معیاری برای ارزیابی اضطراب درنظر گرفته شده که نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز مقادیر بالای رزمارینیک اسید به شکل قابل ملاحظه‌ای می‌تواند حضور حیوان را در بازوهای باز افزایش دهد [۱۲]. مطالعه ایبرا[14] و همکاران بر موش کوچک آزمایشگاهی نشان داده بود که عصاره تام بادرنجبویه می‌تواند در آزمون ماز بعلاوه ای شکل اثرات ضداضطرابی داشته باشد ولی در مجموع زمان حرکت تأثیری ندارد [۱۳].

محدوده دوزهای تجویزی رزمارینیک اسید در مطالعات مختلف جهت مشاهده اثرات فارماکولوژیک اغلب مقادیری در حدود ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم یا حتی کمتر از آن بوده است [۱۴]. نتایج مطالعه کنونی نشان داد جهت مشاهده نتایج

[14] Ibarra

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



نمودار ۲- مقایسه میانگین تعداد مربع‌های عبوری (الف)، تعداد ایستادن روی پاها (ب)، و تعداد پرش‌ها (ج)، در آزمون میدان باز پس از تزریق نالوکسون در موش سوری معتادشده با مورفین و دریافت‌کننده مقادیر مختلف رزمارینیک اسید می‌باشند. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده (گروه‌های هشت عددی) و نتایج به‌دست‌آمده از هر گروه به‌طور جداگانه با گروه کنترل توسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و نرم‌افزار اس‌پی‌اس‌اس تجزیه و تحلیل شدند. *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$ ، **: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۱$.

معنی‌دار در تسکین علائم سندروم قطع اپیوئیدها در موش کوچک آزمایشگاهی به دوزهای بالاتر (حداقل ۲۰-۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) نیاز است.

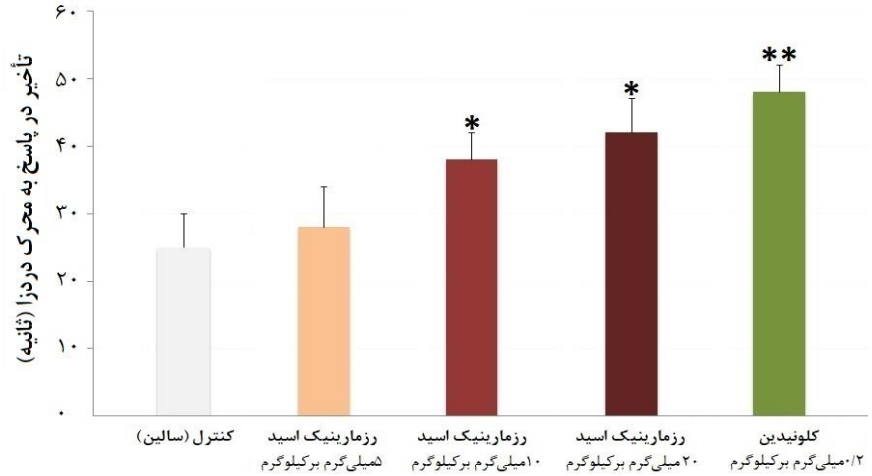
در مدل‌های ارزیابی آستانه وقوع تشنج، رزمارینیک اسید تحریک‌پذیری و فعالیت حرکتی و انقباضات عضلانی را کاهش داده است [۱۵]. مطالعه حاضر نیز همسو با یافته‌های قبلی نشان داد که رزمارینیک اسید می‌تواند اثرات قابل مقایسه ای با کلونیدین جهت کاهش تعداد پرش‌ها، ایستادن روی دو پا و به طور کلی فعالیت حرکتی که متعاقب وقوع سندروم ترک اپیوئیدها به شدت افزایش پیدا می‌کنند، داشته باشد [۱۶]. در این مورد نیز جهت غلبه بر علائم شدید سندروم ترک نیاز به تجویز دوزهای بالای رزمارینیک اسید می‌باشد.

در مطالعه کنونی، رزمارینیک اسید توانست کاهش شدید آستانه حس درد را متعاقب استرس وقوع سندروم ترک مورفین بهبود بخشد (حدود۸۰٪ تأخیر ملاحظه شده توسط کلونیدین). حس درد به طور مرکزی توسط کمپلکس‌های عصبی مختلف مانند مسیرهای اپیوئیدی، دوپامینرژیک، سروتونرژیک و نورآدرنرژیک تنظیم می‌شود [۱۷]. رزمارینیک اسید ناقل مونوآمین‌ها، فعالیت آنزیم کلیدی مونوآمین اکسیداز و همچنین فعالیت گیرنده‌های عوامل اپیوئیدی را (شبیه مکانیسم اثر مرتبط دانسته شده جهت عملکرد داروی کلونیدین) تعدیل می‌کند [۱۸،۱۴]. مطالعه قبلی ما نیز نشان داده بود که رزمارینیک اسید در شرایط غیراسترس نیز می‌تواند تحمل‌پذیری درد را در مدل حیوانی بهبود دهد [۱۹].

ردپای واسطه‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در سندروم ترک مورفین مشهود است [۲۰، ۸]. ممکن است حداقل بخشی از اثرات تسکین دهنده علائم سندروم ترک اپیوئیدی رزمارینیک اسید به دلیل خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان آن باشد که عمدتاً به فعالیت آن در مهار آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها نسبت داده می‌شوند [۲۱]. ساستری[15]

[15] Sastry

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



نمودار ۳- مقایسه مدت زمان طول کشیده تا تأخیر شروع واکنش به محرک حرارتی در آزمون صفحه داغ پس از تزریق نالوکسون در موش سوری معتادشده با مورفین و دریافت‌کننده مقادیر مختلف رزمارینیک اسید می‌باشد. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده (گروه‌های هشت عددی) و نتایج به‌دست‌آمده از هر گروه به‌طور جداگانه با گروه کنترل توسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و نرم‌افزار اس‌پی‌اس‌اس تجزیه و تحلیل شدند. *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$ ، **: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۱$.

و همکاران نشان دادند که رزمارینیک اسید یک عامل قوی است [۲۲]. همچنین نشان داده شده است که رزمارینیک اسید مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز-۲ در برخی رده‌های سلولی غیربدخیم می‌باشد [۲۳]. در بسیاری از مطالعات کشت سلولی، مهار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و متالوپروتئینازهای ماتریکس-۹ توسط رزمارینیک اسید گزارش شده است [۱۰،۲۴]. فاکتور فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا[16] نیز یک عامل مهم پیش‌التهابی است که در مطالعات مختلف نقش مهمی در شروع فرآیند التهابی داشته است و می‌توان فرض کرد که عوامل آنتی‌اکسیدانی مانند رزمارینیک اسید در مهار این فاکتور تأثیر بسزایی دارند [۲۵].

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه به وضوح نشان داد که دوزهای متوسط به بالای رزمارینیک اسید در تسکین علائم سندروم ترک مورفین شامل اضطراب، تحریک پذیری، فعالیت حرکتی و عدم تحمل‌پذیری نسبت به درد به شکل قابل مقایسه با کلونیدین مؤثر است و می‌تواند بعنوان کاندیدی در کارآزمایی‌های بالینی آتی مورد بررسی قرار گیرد. جهت تعیین مکانیسم فارماکولوژیک دقیق رزمارینیک اسید در کنترل این علائم مطالعات بیشتری نیاز است و توصیه می‌شود ارزیابی اثرات دیگر پلی‌فنول‌های موجود در گیاهان تیره گاوزبان در دستور کار مطالعات بعدی قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا..(عج) به دلیل حمایت مالی جهت انجام این مطالعه در غالب طرح تحقیقاتی دانشجویی تشکر و قدردانی می‌شود.

ملاحظات مالی

این مطالعه باحمایت مالی کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا..(عج) صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م. م.: نگارش پروپوزل و انجام آزمایشات؛ م. ص.: نظارت و راهنمایی اجرایی مطالعه؛ غ. پ.: نگارش و اصلاح مقاله؛ م. م. ا. ب.: نگارش و ویرایش مقاله.

[16] Nuclear factor-κB (NF-κB)

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

فهرست منابع

1. Ballantyne JC, Mao J, Opioid therapy for chronic pain. ***N Engl J Med*** 349 (2003) 1943-1953.
2. Fuhrmann-Berger J, The economic impact of opioid addiction. ***Strategic HR Rev*** 17 (2018) 198-203.
3. Ling W, Mooney L, Hillhouse M, Prescription opioid abuse, pain and addiction: clinical issues and implications. ***Drug Alcohol Rev*** 30 (2011) 300-305.
4. Eidson LN, Murphy AZ, Inflammatory mediators of opioid tolerance: Implications for dependency and addiction. ***Peptides*** 115 (2019) 51-58.
5. Bawa G, Mahajan R, Mehta M, Satija S, Vyas M, Sharma N, Khurana N, Herbal drugs for the treatment of opioid withdrawal syndrome: A mini review. ***Plant Arch*** 19 (2019) 1005-1011.
6. Solhi H, Salehi B, Alimoradian A, Pazouki S, Taghizade M, Saleh AM, Kazemifar, AM. Beneficial effects of Rosmarinus officinalis for treatment of opium withdrawal syndrome during addiction treatment programs: a clinical trial, ***Addict Health*** 5 (2013) 90.
7. Ramanauskiene K, Raudonis R, Majiene D, Rosmarinic Acid and Melissa officinalis Extracts Differently Affect Glioblastoma Cells. ***Oxid Med Cell Longev*** 2016 (2016) 1564257.
8. Luo C, Zou L, Sun H, Peng J, Gao C, Bao L, Ji R, Jin Y, Sun S, A review of the anti-inflammatory effects of rosmarinic acid on inflammatory diseases. ***Front Pharmacol*** 11 (2020) 153.
9. Amoah SK SL, Kratz JM, Biavatti MW, Rosmarinic acid–pharmaceutical and clinical aspects. ***Planta Med*** 82 (2016) 388-406.
10. Dahchour A, Anxiolytic and antidepressive potentials of rosmarinic acid: A review with focus on antioxidant and anti-inflammatory effects. ***Pharmacol Res*** (2022) 106421.
11. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Shahsavand S, Effect of Rosmarinus officinalis L. aerial parts extract and fractions on morphine withdrawal syndrome in mice. ***J Med Plant Res*** 5 (2006), 27-35.
12. Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti E, Mangia F, Renzi P, Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. ***Behav Brain Res*** 134 (2002) 49-57.
13. Ibarra A, Feuillere N, Roller M, Lesburgere E, Beracochea D, Effects of chronic administration of Melissa officinalis L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. **Phytomedicine** 17 (2010) 397-403.
14. Takeda H, Tsuji M, Inazu M, Egashira T, Matsumiya T, Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. ***Eur J Pharmacol*** 449 (2002) 261-267.
15. Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H, Effects of rosmarinic acid on nervous system disorders: an updated review. ***Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*** 393 (2020) 1779-1795.
16. Grigoletto J, de Oliveira CV, Grauncke ACB, de Souza TL, Souto NS, de Freitas ML, Oliveira MS, Rosmarinic acid is anticonvulsant against seizures induced by pentylenetetrazol and pilocarpine in mice. ***Epilepsy Behav*** 62 (2016) 27-34.
17. Pace MC, Mazzariello L, Passavanti MB, Sansone P, Barbarisi M, Aurilio C, Neurobiology of pain**.** ***J Cell Physiol*** 209 (2006) 8-12.
18. Rahbardar MG, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh SJ, Hosseinzadeh, H, Rosmarinic acid attenuates development and existing pain in a rat model of neuropathic pain: An evidence of anti-oxidative and anti-inflammatory effects. ***Phytomedicine*** 40 (2018) 59-67.
19. Moradi M, Mashhadi Akbar Boojar M, Saberi M, Salkuyeh HR, Ghorbani M, Amanpour H, Salem F, Comparison of analgesic effect of rosmarinic acid with piroxicam in mice. ***Int J Basic Appl Med Sci*** 7 (2022) 28-33.
20. Ward P, Moss HG, Brown TR, Kalivas P, Jenkins DD, N-acetylcysteine mitigates acute opioid withdrawal behaviors and CNS oxidative stress in neonatal rats. ***Pediatr Res*** 88 (2020) 77-84.
21. Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A, Fernandes A, Brites D, Bronze R, Duarte CM, Serra AT, Pinto R, Freitas M, Fernandes E, Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of Rosmarinus officinalis in rat models of local and systemic inflammation. ***Basic Clin Pharmacol Toxicol*** 116 (2015) 398-413.
22. Sastry Yarla N, Bishayee A, Vadlakonda L, Chintala R, Rao Duddukuri G, Reddanna P, SVGK Dowluru K, Phospholipase A2 isoforms as novel targets for prevention and treatment of inflammatory and oncologic diseases. ***Curr Drug Targets*** 17 (2016) 1940-1962.
23. Scheckel KA, Degner SC, Romagnolo DF, Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1–dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and nonmalignant cell lines. ***J Nutr*** 138 (2008) 2098-2105.
24. Sadeghi A, Bastin AR, Ghahremani H, Doustimotlagh AH, The effects of rosmarinic acid on oxidative stress parameters and inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced peripheral blood mononuclear cells. ***Mol Biol Rep*** 47 (2020) 3557-3566.
25. Cao W, Hu C, Wu L, Xu L, Jiang W, Rosmarinic acid inhibits inflammation and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by suppression of NF-κB signaling in H22 tumor-bearing mice. ***J Pharmacol Sci*** 132 (2016) 131-137.

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

Research paper

The effect of Rosmarinic acid on occurrence of morphine withdrawal syndrome in mice

Mahla Molladizavandi[1], Mehdi Saberi[2], Gholamreza Poorheidari[2], Mahdi Mashhadi Akbar Boojar[2*]

1. Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 17 July 2023 Accepted: 15 August 2023

Abstract

Background and aim: Evidence indicates the beneficial effects of Lemon balm polyphenols in controlling morphine withdrawal syndrome. The effects of Rosmarinic acid, as one of the most active biological components of this plant, have not been studied in the field of opioid withdrawal syndrome, and therefore, this study was conducted with the aim of investigating the effect of Rosmarinic acid on this syndrome in an animal model.

Methods: To induce dependence, morphine was injected intraperitoneally three times a day (with doses of 50, 50, and 75 mg/kg respectively) for 3 days. On the fourth day after morphine, naloxone was administered to induce the withdrawal syndrome. Different doses of Rosmarinic acid (5, 10, and 20 mg/kg) as active treatments, clonidine, and saline (negative control) were injected in different and separate groups (n = 8), 30 minutes before naloxone. The levels of anxiety, irritability, and pain tolerance threshold were evaluated by elevated plus maze (EPM), open field, and hot plate tests after naloxone injection.

Results: Clonidine and Rosmarinic acid with a dose of 20 could significantly increase the presence of mice in the open arm of the EPM ($p < 0.001$). The excitability and motor activity in mice with withdrawal syndrome in the groups receiving 10 and 20 Rosmarinic acid and clonidine significantly decreased and the pain threshold increased ($p < 0.05$), and there was no significant difference between the Rosmarinic acid 20 and clonidine groups.

Conclusion: These results clearly show that moderate to high doses of Rosmarinic acid (>10 mg/kg) are as effective as clonidine in suppressing the occurrence of morphine withdrawal syndrome and can be considered as a candidate in future clinical trials.

Keywords: Rosmarinic acid, Morphine withdrawal syndrome, Hot plate, Open field, Elevated plus maze

Please cite this article as follows:

Molladizavandi M, Saberi M, Poorheidari G, Mashhadi Akbar Boojar M, The effect of Rosmarinic acid on occurrence of morphine withdrawal syndrome in mice. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 57-65.

*Corresponding authors: mahdimashhadi@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-2002-9332)

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