IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۵، دوره ۱۰، پیاپی ۲۰، صفحه ۱۰۷-۹۲

مقاله پژوهشی

بررسی اثر پی‌پرین بر بیان ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین در موش سوری نر: نقش احتمالی گیرنده‌های دوپامینی

علی رضایی[۱]، قادر نجفی[۱*]، سعید عباسی ملکی[۲،۳]

۱. گروه پاتوفیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران
۲. مرکز تحقیقات دارویی، مؤسسه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

دریافت: ۲۵ مرداد ۱۴۰۵ پذیرش: ۱۷ شهریور ۱۴۰۵

چکیده

زمینه و هدف: پی‌پرین، آلکالوئید اصلی فلفل سیاه، موجب افزایش آزادسازی دوپامین مغزی می‌شود. باتوجه‌به اهمیت مسیرهای دوپامینرژیک در رفتارهای پاداش ناشی از اوپیوئیدها، این مطالعه باهدف بررسی اثر پی‌پرین بر بیان ترجیح مکان شرطی‌شده (CPP) ناشی از مورفین و نقش گیرنده‌های دوپامینی D_1 و D_2 انجام گرفت.

روش‌ها: موش‌های نر NMRI در یک برنامه ۶ روزه شامل مراحل پیش‌شرطی‌سازی، شرطی‌سازی و پیش‌شرطی‌سازی ارزیابی شدند. پس از تعیین دوز مؤثر مورفین در القای CPP، اثرات پی‌پرین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌تنهایی و در همراهی با مورفین سنجیده شد. فعالیت حرکتی و رفتار کاوشگری حیوانات نیز در آزمون جعبه باز (OFT) ثبت گردید. جهت ارزیابی مکانیسم دوپامینرژیک، موش‌های شرطی‌شده با مورفین، ۶۰ دقیقه پیش از تجویز پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، آنتاگونیست‌های گیرنده ی D1 (SCH-23390؛ ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) یا D_2 (سولپیراید؛ ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) را دریافت کردند.

یافته‌ها: مورفین در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم موجب القای معنی‌دار CPP گردید ($p < ۰/۰۰۱$ ؛ به ترتیب افزایش ۱۰۴۹/۶ و ۱۱۴۰/۸ درصد). پی‌پرین به‌تنهایی CPP یا بیزاری مکان شرطی (CPA) و تغییر حرکتی در OFT ایجاد نکرد ($p > ۰/۰۵$). بااین‌حال، پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیان CPP مورفین را به طور معنی‌داری ۵۱/۶ درصد تشدید نمود ($p < ۰/۰۰۱$). پیش‌درمانی با SCH-23390 و سولپیراید به طور معنی‌داری اثر تقویتی پی‌پرین را مهار کرد ($p < ۰/۰۰۱$ ؛ به ترتیب کاهش ۱۵۴/۷ و ۱۴۲/۳درصد).

نتیجه‌گیری: مصرف پی‌پرین به‌تنهایی CPP یا CPA معنی‌داری ایجاد نکرد. تجویز حاد پی‌پرین می‌تواند CPP ناشی از مورفین را افزایش دهد. بخشی از این اثر احتمالاً به واسطه دخالت مسیرهای دوپامینرژیک است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پی‌پرین ممکن است پاداش اوپیوئیدی را افزایش دهد که مستلزم مطالعات مولکولی بیشتر برای روشن‌شدن مکانیسم آن است.

واژه‌های کلیدی: پی‌پرین، ترجیح مکان شرطی، دوپامین، مورفین، موش

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر یا مصرف مکرر مواد با افزایش مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های غیرواگیر، از جمله بیماری‌های قلبی و تنفسی، اختلالات روانی و خطر اوردوز همراه بوده و در بسیاری کشورها بخش قابل‌توجهی از مرگ‌ها را قبل از سن ۷۰ سال تشکیل می‌دهد [۱]. همچنین سوءمصرف مواد باعث بار سنگین اقتصادی و اجتماعی می‌شود، زیرا نیاز به خدمات درمانی و توان‌بخشی را افزایش داده و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و کاهش بهره‌وری نیروی کار را افزایش می‌دهد [۲]. این پیامدها نه‌تنها سلامت جسمی فرد را تهدید می‌کنند، بلکه سبب بروز اختلالات اجتماعی، اقتصادی و روانی در شخص وابسته و حتی خانواده‌اش می‌شود.

مطالعات جدید نشان می‌دهند که اثر پاداشی و اعتیادآور

* نویسنده مسئول مکاتبات: Gh.Najafi@iau.ac.ir (ORCID: 0000-0002-6723-6240)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

مورفین به طور عمده از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های مو[1] اُپیوئیدی در نواحی کلیدی سیستم پاداش[2] مغز انجام می‌شود. تحریک مورفین در پایانه‌های نورون‌های گاباارژیک[3] مهاری در ناحیه تگمنتوم شکمی باعث مهار این نورون‌ها می‌شود که به نوبه خود موجب رفع مهار نورون‌های دوپامینرژیک[4] می‌گردد. این امر افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنوم شکمی (VTA)[5] را در پی داشته و سبب افزایش آزادسازی دوپامین در هسته آکومبنس (NAcc)[6] می‌شود که حس سرخوشی[7] و تقویت پاداش را ایجاد می‌کند و در نهایت در توسعه وابستگی و اعتیاد نقش دارد [۳].

پی‌پرین، ترکیب فعال اصلی فلفل سیاه (با نام علمی *Piper nigrum*)، در طب سنتی به‌عنوان مسکن، ضدالتهاب و داروی ضدتشنج مورداستفاده قرار گرفته است. شواهد نشان می‌دهند که پی‌پرین اثر ضدتشنج خود را از طریق سازوکارهای گابا ارژیک[8] و اُپیوئید ارژیک[9] اعمال می‌کند [۴]. مطالعات اخیر نیز گزارش کرده‌اند که پی‌پرین باعث افزایش آزادسازی دوپامین در جسم مخطط یا استریاتوم[10] مغز موش‌ها شده و در درمان بیماری پارکینسون مفید است [۵]. علاوه بر این، برخی مطالعات اثر ضدافسردگی پی‌پرین را نیز نشان داده‌اند [۶]. شواهد دیگر حاکی از آن است که داروهای ضدافسردگی می‌توانند با تأثیر مستقیم بر ویژگی‌های پاداشی اُپیوئیدها[11] یا به‌صورت غیرمستقیم از طریق کاهش افسردگی ناشی از سندرم ترک، میزان سوءمصرف اُپیوئیدها را کاهش دهند [۷].

روش ترجیح مکان شرطی، یک مدل رفتاری رایج برای بررسی اثرات پاداشی و اعتیادآور مواد در موش‌های آزمایشگاهی است. در این روش، موش‌ها در محفظه‌ای با بخش‌های متمایز قرار گرفته و مصرف دارو با یک بخش خاص جفت می‌شود. پس از آموزش، حیوان آزاد می‌شود و زمان صرف‌شده در هر بخش اندازه‌گیری می‌گردد. صرف زمان بیشتر در بخش جفت‌شده با دارو[12] نشان‌دهنده اثر تقویت‌کننده و پاداشی ماده و ارزیابی وابستگی روانی آن است. این روش به‌عنوان ابزار استاندارد برای مطالعه اعتیاد و اثرات داروهای جدید در مدل‌های حیوانی به کار می‌رود [۹، ۸]. البته شرطی‌سازی رفتاری دارای دو بخش مجزا[13] شامل اکتساب (شکل‌گیری یادگیری تداعی پاداش و ارزیابی اثرات پیشگیرانه) و بیان[14] (بازیابی حافظه پاداش تثبیت‌شده و سنجش اثرات درمانی بر رفتارهای اعتیادی پس از القای وابستگی) است. در مطالعه حاضر به این دلیل اینکه در مداخلات بالینی ترک اعتیاد، بیماران غالباً پس از شکل‌گیری کامل وابستگی روانی و شرطی‌سازی مراجعه می‌کنند؛ لذا ارزیابی توانایی یک ترکیب در مهار حافظه پاداشِ شکل‌گرفته ارزش درمانی و کاربردی بالایی دارد [۹]؛ بنابراین با داشتن این نکات در ذهن و باتوجه‌به خواص ضدافسردگی پی‌پرین و اثرات آن بر سیستم دوپامینرژیک، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پی‌پرین بر بیان ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین در موش‌های نر سوری با تأکید بر نقش احتمالی گیرنده‌های دوپامینی D_1 و D_2 بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

در این مطالعه تجربی از موش‌های سوری نر بالغ نژاد NMRI [15] با محدوده وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده شد. همچنین جهت حذف تأثیر تغییرات هورمونی ناشی از چرخه فحلی بر رفتارهای شرطی‌سازی و همسو با مطالعات پیشین تنها از حیوانات نر استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش حیوانات دانشکده داروسازی ارومیه (ارومیه، ایران) تهیه شده و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی از جمله دوره نوری ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. موش‌ها به‌جز زمان آزمون دسترسی آزادانه به آب و غذای آماده تهیه شده از به‌پرور (تهران، ایران) داشتند. حیوانات یک هفته بعد عادات به محیط آزمایشگاه مورداستفاده قرار گرفتند. همچنین در بررسی حاضر، اصول برخورد با حیوانات آزمایشگاهی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه‌های کارگروه اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه (IR.IAU.URMIA.REC.1403.157) رعایت گردید.

[1] μ receptors
[2] Reward
[3] GABAergic
[4] Dopaminergic
[5] Ventral Tegmental Area
[6] Nucleus Accumbens
[7] Euphoria
[8] GABAergic
[9] Opioidergic
[10] Corpus striatum
[11] Opioids
[12] Drug-paired
[13] Acquisition
[14] Expression
[15] Naval Medical Research Institute

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

داروها

در این بررسی مورفین سولفات از شرکت تماد (تهران، ایران)، پی‌پرین، سولپیراید[16] و SCH23390 از شرکت واردکننده محصولات سیگما آمریکا یا همان مینا تجهیز آریا (تهران، ایران) تهیه شدند. در این مطالعه تمام داروها به‌صورت داخل صفاقی و در حجم ثابت ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به موش‌ها تزریق شدند. از سویی باتوجه‌به حلالیت پایین پی‌پرین در آب (حدود ۰/۰۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، برای افزایش حلالیت آن از نرمال سالین ۰/۹ درصد و چند قطره توئین ۸۰ با غلظت ۲ درصد (ساخت شرکت مرک، آلمان) استفاده شد. همچنین، اگرچه مورفین سولفات در نرمال سالین محلول است، به‌منظور حذف اثر احتمالی حامل (توئین ۸۰) در نتایج مطالعه و تورش[17]، مورفین نیز در همان حامل، شامل نرمال سالین ۰/۹درصد و توئین ۸۰، حل شد. گروه کنترل (حامل) نیز به‌جای داروهای مذکور، نرمال سالین ۰/۹ درصد حاوی توئین ۸۰ را با حجم ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند.

جعبه مخصوص ترجیح مکان شرطی

در این مطالعه، از دستگاه ترجیح مکان شرطی ساخته‌شده از پلکسی‌گلاس[18] استفاده شد. دستگاه شامل دو بخش مجزا با ابعاد کلی ۸۸ × ۳۶ × ۳۴ سانتی‌متر بود که به‌وسیله صفحات کشویی از یکدیگر جدا می‌شدند. یکی از بخش‌ها دارای دیواره‌ها و کف صاف به رنگ خاکستری بود. بخش دیگر دارای دیواره‌های راه‌راه سیاه‌وسفید و کف صاف به رنگ سفید بود (شکل ۱) [۱۱، ۱۰].

آزمون رفتاری و شرطی‌سازی

در این تحقیق از آزمون ۶ روز متوالی و به روش غیر طرف‌دار یا بدون سوگیری[19] استفاده شد. این آزمون از سه مرحله به قرار زیر تشکیل شده است: در مرحله پیش‌شرطی‌سازی[20] (روز اول)، صفحات کشویی جداکننده برداشته شدند و هر موش به مدت ۱۰ دقیقه اجازه یافت آزادانه در تمام بخش‌های دستگاه حرکت کند. زمان حضور هر حیوان در هر بخش به طور جداگانه ثبت شد. پس از گردآوری داده‌ها، میانگین زمان سپری‌شده در هر بخش برای تمامی حیوانات محاسبه شد و بخشی که کمترین میزان حضور حیوانات را داشت، بر اساس مطالعات پیشین به‌عنوان بخش کمتر ترجیحی[21] یا جفت شده با دارو[22] تعیین گردید. موش‌هایی که بیش از ۶/۵ دقیقه (۶۵ درصد از زمان آزمون) را در یکی از بخش‌ها سپری کردند، از مطالعه حذف شدند (شکل ۱) [۱۱، ۱۰]. مرحله شرطی‌سازی[23] طی چهار روز متوالی، از روز دوم تا پنجم، انجام شد. در روزهای دوم و چهارم، موش‌ها مورفین سولفات را با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و بلافاصله به مدت ۳۰ دقیقه در بخش کمتر ترجیحی قرار داده شدند. در روزهای سوم و پنجم، حیوانات حامل را با حجم ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کرده و به مدت ۳۰ دقیقه در بخش بیشتر ترجیحی[24] محبوس شدند. در مرحله پیش‌شرطی‌سازی[25] (روز ششم)، حیوانات به طور تصادفی به گروه کنترل و گروه‌های تیمار تقسیم شدند (۶ سر در هر گروه). سپس، حیوانات حامل یا دوزهای مختلف پی‌پرین را دریافت کردند؛ در این مرحله، هیچ‌یک از گروه‌ها مورفین دریافت نکردند. پس از تجویز حامل یا پی‌پرین، درهای کشویی دستگاه باز شد و موش‌ها، مشابه مرحله پیش‌شرطی‌سازی در روز اول، به طور آزادانه امکان تردد بین دو بخش جعبه را داشتند. مدت‌زمان حضور هر حیوان در هر بخش جعبه توسط دوربین فیلم‌برداری (کانن، ژاپن) که بالای جعبه نصب شده بود؛ ثبت گردید (شکل ۱) [۱۱، ۱۰].

گروه‌بندی حیوانات و طراحی تجربی

در این مطالعه، ۷۲ سر موش سوری به طور تصادفی به ۱۲ گروه ۶تایی تقسیم شده و بررسی‌های زیر بر روی آنها انجام گرفت:

اثرات دوز پاسخ ناشی از دوزهای مختلف مورفین

در این بخش، طی مرحله‌ی شرطی‌سازی، موش‌ها دوزهای مختلف مورفین شامل ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را

[16] Sulpiride
[17] Bias
[18] PlexiGlass
[19] Unbiased
[20] Pre-conditioning
[21] Less-preferred chamber
[22] Drug-paired compartment
[23] Conditioning
[24] Preferred chamber
[25] Post-conditioning

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

برای ارزیابی القای ترجیح مکان شرطی ناشی از آن دریافت کردند. گروه کنترل نیز به‌جای مورفین، حامل را با دوز ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت نمود (جدول ۱).

اثرات پی‌پرین بر تنهایی بر القای CPP یا CPA در آزمون ترجیح مکان شرطی

به‌منظور ارزیابی CPP یا CPA ناشی از پی‌پرین در موش‌ها، به‌جای مورفین از پی‌پرین برای شرطی‌سازی استفاده شد. در مرحله شرطی‌سازی، حیوانات دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پی‌پرین را در بخش کمتر ترجیحی جعبه، در روزهای دوم و چهارم، دریافت کردند. در مقابل، در بخش بیشتر ترجیحی، همان حیوانات به‌جای پی‌پرین، حامل را دریافت نمودند. در روز ششم (روز آزمون)، حیوانات هیچ دارویی دریافت نکردند. سپس درهای کشویی میان دو بخش باز شده و به حیوانات اجازه داده شد آزادانه بین هر دو بخش جعبه حرکت کنند. مدت‌زمان حضور حیوانات در هر بخش در طی ۱۰ دقیقه ثبت گردید (شکل ۱).

اثرات پی‌پرین بر بیان ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین

در این بخش، موش‌ها طی روزهای دوم و چهارم با مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) شرطی‌سازی شدند. سپس، در روز آزمون (روز ششم)، حیوانات به‌منظور بررسی اثر پی‌پرین بر بیان CPP یا CPA، دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پی‌پرین را دریافت کردند. لازم به ذکر است که در روز آزمون (ششم)، موش‌ها مورفین دریافت نکردند. پس از تجویز پی‌پرین، درهای کشویی دستگاه باز شد و حیوانات اجازه یافتند آزادانه بین دو بخش حرکت کنند. مدت‌زمان حضور موش‌ها در هر بخش ثبت و به‌عنوان شاخص CPP یا CPA ثبت شد (جدول ۱ و شکل ۱).

اثرات پی‌پرین بر فعالیت حرکتی[۲۶]

جهت بررسی اثر دوزهای مختلف پی‌پرین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر فعالیت حرکتی حیوانات، از آزمون به روش زمینه باز (OFT)[۲۷] استفاده شد. بدین منظور در روز آزمون (ششم) کف میدان آزمون به‌وسیله خطوط متقاطع به چهار بخش مساوی تقسیم شد. طی مدت‌زمان ۱۰ دقیقه‌ای آزمون، علایم رفتاری شامل فعالیت حرکتی افقی (تعداد عبور از خطوط یا مربع‌ها[۲۸] با ورود سر و دو اندام قدامی) و فعالیت حرکتی عمودی (تعداد دفعات ایستادن روی پاهای عقبی[۲۹]) با استفاده از دوربین فیلم‌برداری (کانن، ژاپن) ثبت گردید [۱۲].

اثر آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی بر بیان ترجیح مکان شرطی ناشی از پی‌پرین

در این بخش، موش‌ها ابتدا مطابق برنامه شرطی‌سازی، مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را در روزهای دوم و چهارم دریافت کردند. در روز ششم (روز آزمون)، به‌منظور تعیین نقش احتمالی سیستم دوپامینرژیک در اثرات پی‌پرین، حیوانات ۶۰ دقیقه پیش از تجویز دوز مؤثر پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی را دریافت نمودند. بدین منظور، آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D_1، یعنی SCH23390، با دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D_2، یعنی سولپیراید، با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تجویز شد. در این بخش نیز موش‌ها در روز آزمون (ششم) مورفین دریافت نکردند (جدول ۱) (شکل ۱) [۱۱]. انتخاب دوزها و روش تجویز پی‌پرین [۵]، مورفین و سایر داروها [۱۱، ۱۰] بر اساس مطالعات پیشین انجام شد. باتوجه‌به نتایج مطالعات قبلی و ضرورت کاهش تعداد حیوانات مورداستفاده، در این مطالعه ازSCH23390 و سولپیراید به‌تنهایی در آزمون‌های CPP یا OFT استفاده نشد. این ترکیبات در مصرف تنهایی سبب تغییر معنی‌دار در القای CPP یا CPA و یا فعالیت حرکتی موش‌ها نمی‌شوند [۱۴، ۱۳]. در این مطالعه اساس انتخاب دوز پی‌پرین و آنتاگونیست‌ها و طراحی تجربی دقیقاً بر اساس مطالعات قبلی ما و دیگران بود [۱۱، ۱۰، ۶].

تجزیه و تحلیل آماری

تغییر در ترجیح مکانی شرطی شده از تفاضل میانگین زمان سپری‌شده در بخش کمتر ترجیحی در روز آزمون و مرحله پیش‌شرطی‌سازی محاسبه شد. نرمال‌بودن توزیع داده‌ها

[26] Locomotor activity
[27] Open-field test
[28] Number of crossings
[29] Number of rearings

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

جدول ۱- گروه‌بندی و طراحی تجربی برای ۶ سر موش در هر گروه

ردیف	گروه	تیمار دریافتی در روز شرطی‌سازی (دوم و چهارم) /دوز	تیمار دریافتی در روز شرطی‌سازی (سوم و پنجم) /دوز	تیمار دریافتی در روز پس شرطی‌سازی (ششم) /دوز
۱	کنترل یا حامل	نرمال سالین + توین ۸۰ با غلظت ۲ درصد (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	-
۲	ترجیح مکان شرطی با مورفین۲/۵	مورفین (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	-
۳	ترجیح مکان شرطی با مورفین ۵	مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	-
۴	ترجیح مکان شرطی با مورفین ۱۰	مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	-
۵	ترجیح مکان شرطی با پی‌پرین ۱۰	پی‌پرین به‌تنهایی (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	-
۶	ترجیح مکان شرطی با پی‌پرین ۲۰	پی‌پرین به‌تنهایی (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	-
۷	ترجیح مکان شرطی با پی‌پرین ۴۰	پی‌پرین به‌تنهایی (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	-
۸	اثر پی‌پرین ۱۰ بر ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین ۵	روزهای دوم و چهارم مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و روزهای سوم و پنجم حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	پی‌پرین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
۹	اثر پی‌پرین ۲۰ بر ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین ۵	روزهای دوم و چهارم مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و روزهای سوم و پنجم حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	پی‌پرین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
۱۰	اثر پی‌پرین ۴۰ بر ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین ۵	روزهای دوم و چهارم مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و روزهای سوم و پنجم حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
۱۱	تأثیرSCH23390 بر اثر پی‌پرین ۴۰ بر ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین ۵	روزهای دوم و چهارم مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و روزهای سوم و پنجم حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	ابتدا SCH23390 (۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بعد یک ساعت پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
۱۲	تأثیر سولپیراید بر اثر پی‌پرین ۴۰ بر ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین ۵	روزهای دوم و چهارم مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و روزهای سوم و پنجم حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)	ابتدا سولپیراید (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و بعد یک ساعت پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



شکل ۱– نمای شماتیک دستگاه ترجیح مکان شرطی‌شده (CPP) و برنامه اجرای آزمون و بررسی اثر آنتاگونیست‌های دوپامینی. دستگاه شامل دو بخش مجزا یعنی یک بخش با دیواره سیاه‌وسفید و کف سفیدرنگ و بخش دیگر با دیواره خاکستری و کف خاکستری‌رنگ است که به‌وسیله درب‌های کشویی از یکدیگر جدا می‌شوند. در روز اول، حیوانات در مرحله پیش‌شرطی‌سازی به مدت ۱۰ دقیقه آزادانه در هر دو بخش حرکت کردند و زمان حضور آن‌ها در هر بخش توسط دوربین ثبت شد. در روزهای ۲ تا ۵، شرطی‌سازی با تزریق مورفین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) یا حامل (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) و ۳۰ دقیقه حبس در بخش مور نظر و به‌صورت متناوب انجام شد و در روز ششم، آزمون CPP با تجویز دوزهای مختلف پی‌پرین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام گرفت. همچنین در روز ششم کف بخش کمتر ترجیحی به ۴ بخش ۴تایی تقسیم شده و فعالیت حرکتی حیوان (شامل تعداد عبور از مربع و روی دوپا ایستادن) توسط دوربین ثبت شد. در بررسی اثرات پی‌پرین به‌تنهایی موش‌ها در طی شرطی‌سازی بجای مورفین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، دوزهای مختلف پی‌پرین را دریافت نمودند. در بخش پایین شکل، پیش درمانی با آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی D_1 یا SCH23390 (۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و D_2 یا سولپیراید (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نشان‌داده‌شده است. در این برنامه پس از پیش‌درمانی با آنتاگونیست‌ها، موش‌ها دوز بالا و مؤثر پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت نموده و سپس بیان ترجیح مکان شرطی‌شده ارزیابی گردید.

با استفاده از آزمون کولموگروف – اسمیرنوف[30] ارزیابی گردید. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) برای ۶ سر موش در هر گروه ارائه شدند. تحلیل آماری با استفاده از آزمون تی آزمودن برای گروه‌های مستقل و همچنین تحلیل واریانس یک‌طرفه[31] انجام شد و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. نرم‌افزار گراف پد پرسیم[32] نسخه ۹ برای تحلیل داده‌ها به کار رفت و مقدار $p < 0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری آماری درنظر گرفته شد. رسم نمودارها با نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۹ صورت گرفت.

یافته‌ها

مورفین سبب ترجیح مکان شرطی می‌شود.

در مرحله پیش‌شرطی‌سازی (روز اول)، زمان حضور حیوانات در بخش کمتر ترجیحی دستگاه در گروه حامل ۶/۷۶ ± ۱۸۸/۸۲ ثانیه و در گروه‌های مورفین

[30] Kolmogorov-Smirnov
[31] One-way ANOVA
[32] GraphPad Prism

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب به ۴/۵۴ ± ۱۹۴/۳۸، ۵/۸۰ ± ۱۹۲/۹۲ و ۷/۲۹ ± ۱۸۹/۰۳ ثانیه بود. در روز آزمون (روز ششم)، زمان حضور در بخش کمتر ترجیحی در گروه حامل به ۷/۴۷ ± ۱۹۵/۹۶ ثانیه، در گروه مورفین ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ۵/۴۳ ± ۲۰۷/۴۷ ثانیه، و در گروه‌های دریافت‌کننده مورفین با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب به ۶/۲۵ ± ۲۷۵/۰۱ و ۸/۸۹ ± ۲۷۷/۵۸ ثانیه افزایش یافت. بر اساس مقایسه زمان حضور در روز ششم با روز اول با استفاده از آزمون t مستقل، مورفین در دوزهای ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم [$p < ۰/۰۰۱$ و ۹/۶۹۰ = (۱۰)t] و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم [$p < ۰/۰۰۱$ و ۹/۹۴۶۹ = (۱۰)t] به طور معنی‌داری موجب افزایش CPP شد، درحالی‌که چنین تفاوت معنی‌داری در گروه حامل و مورفین ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده نشد. همچنین، میزان تغییر در ترجیح در گروه حامل ۳/۴۹ ± ۷/۱۴ ثانیه، در گروه‌های مورفین ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۱/۲۰ ± ۱۳/۰۹، ۱/۳۷ ± ۸۲/۰۹ و ۵/۹۹ ± ۸۸/۵۵ ثانیه بود. تحلیل تغییر در ترجیح با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کننده مورفین با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه حامل و گروه مورفین ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وجود دارد [($p < ۰/۰۰۰۱$ و ۱۲۲/۹ = (۲۰ و ۳)F)]؛ بنابراین، باتوجه‌به ایجاد CPP معنی‌دار و عدم وجود تفاوت قابل‌توجه بین دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین به‌عنوان دوز مناسب برای القای شرطی‌سازی انتخاب و در مراحل بعدی مطالعه مورداستفاده قرار گرفت (نمودار ۱).

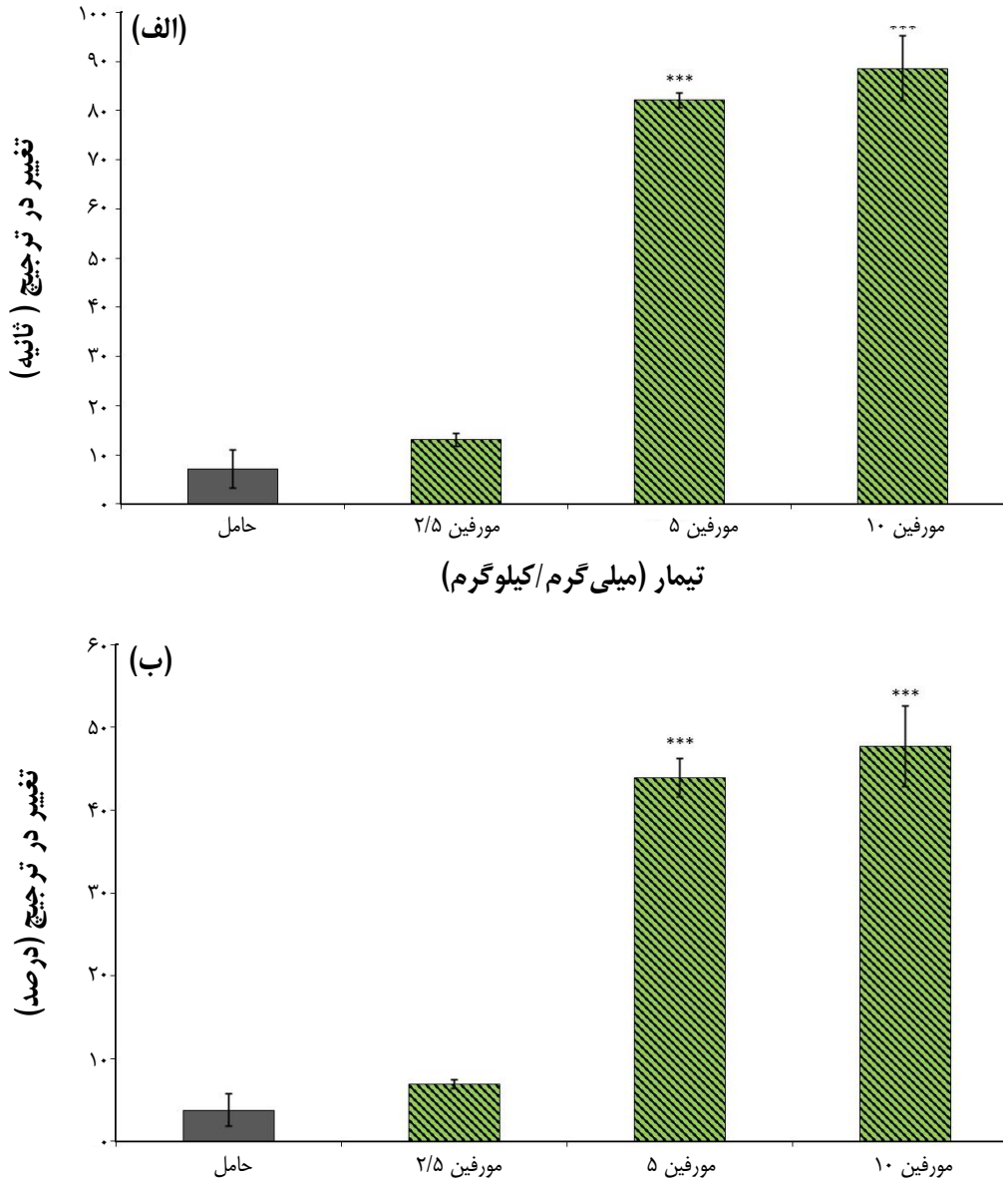
پی‌پرین به‌تنهایی سبب ترجیح مکان شرطی یا تنفر مکان شرطی معنی‌داری نمی‌شود.

نتایج حاصل از آزمون CPP نشان داد که تجویز پی‌پرین به‌تنهایی و در دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب القای CPP نگردید. در روز اول، میانگین زمان حضور موش‌ها در بخش کمتر ترجیحی در گروه حامل ۶/۷۶ ± ۱۸۸/۸۲ ثانیه، در گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۱۶/۵۵ ± ۱۶۵/۱۰، ۲۴/۶۸ ± ۱۹۹/۶۸ و ۲۰/۱۲ ± ۲۰۲/۰۷ ثانیه بود. در روز ششم، این مقادیر به ترتیب به ۷/۴۷ ± ۱۹۵/۹۶، ۱۵/۴۳ ± ۱۷۳/۹۲، ۲۴/۷۳ ± ۲۰۹/۴۷ و ۲۱/۱۸ ± ۲۱۰/۲۵ ثانیه تغییر یافت. مقایسه زمان حضور حیوانات در بخش کمتر ترجیحی در روز ششم با روز اول، با استفاده از آزمون t برای گروه‌های مستقل، نشان داد که هیچ‌یک از دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پی‌پرین به‌تنهایی موجب CPP و CPA معنی‌داری نشدند. همچنین، بررسی تغییر در ترجیح مکانی نشان داد که میزان تغییر در گروه حامل ۳/۴۹ ± ۷/۱۴ ثانیه، در گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۱/۷۶ ± ۸/۸۲، ۱/۸۵ ± ۹/۷۹ و ۳/۴۹ ± ۸/۱۸ ثانیه بود. باوجود افزایش عددی تغییر در ترجیح در برخی گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین، تحلیل واریانس یک‌طرفه تفاوت معناداری بین گروه‌ها نشان نداد [($p = ۰/۲۹۸$ و ۱/۳۱۱ = (۲۰ و ۳)F)]؛ بنابراین، نتایج آزمون آنوا و مقایسه‌های تکمیلی توکی نیز نشان داد که هیچ‌یک از دوزهای پی‌پرین تفاوت معناداری با گروه حامل نداشتند. در مجموع، یافته‌های این بخش نشان می‌دهد که پی‌پرین در دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در شرایط آزمایشی حاضر، به‌تنهایی اثر تقویت‌کننده‌ای بر ایجاد ترجیح مکان شرطی‌شده نداشته و قادر به القای CPP معنادار در حیوانات نبوده است (نمودار ۲).

پی‌پرین سبب افزایش بیان ترجیح مکان شرطی القا شده توسط مورفین می‌شود.

به‌منظور بررسی اثر پی‌پرین بر بیان CPP القاشده توسط مورفین، حیوانات با مورفین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم شرطی شدند و پی‌پرین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورد بررسی قرار گرفت. در روز اول، میانگین زمان حضور حیوانات در بخش کمتر ترجیحی در گروه مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ۵/۸۰ ± ۱۹۲/۹۲ ثانیه، در گروه حامل ۵/۸۰ ± ۱۹۲/۹۲ ثانیه و در گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۸/۷۱ ± ۱۹۲/۱۶، ۷/۹۳ ± ۱۷۲/۴۴ و ۱۳/۱۱ ± ۱۷۶/۷۸ ثانیه بود. در روز ششم، میانگین زمان حضور در بخش کمتر ترجیحی در گروه‌های مذکور به ترتیب ۰۱/۲۷۵ ± ۲۵/۶، ۱۹/۲۴۳ ± ۲۰/۱۳، ۵۳/۲۳۵ ± ۷۲/۱۰ و ۲۳/۳۰۱ ± ۹۲/۱۸ ثانیه به دست آمد. مقایسه زمان حضور حیوانات در بخش کمتر ترجیحی در روز ششم با روز اول، با استفاده از آزمون t برای

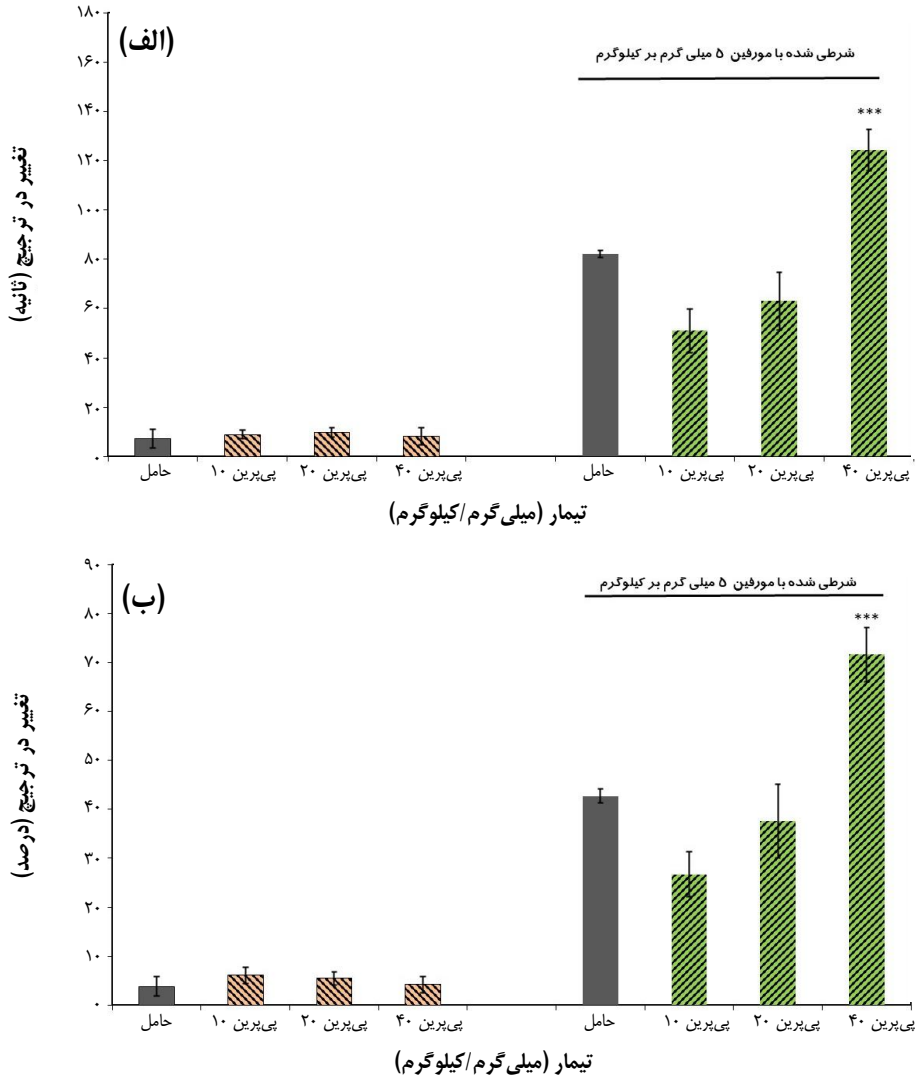
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف مرفین بر القای بیان ترجیح مکان شرطی‌شده (CPP) در موش‌های سوری نر طی یک دوره ۶ روز. (الف) میانگین اختلاف زمان (ثانیه) سپری‌شده در بخش کمتر ترجیحی بین مرحله پس از شرطی‌سازی (روز ۶) و پیش از شرطی‌سازی (روز ۱) و (ب) اختلاف درصد تغییر و ماندگاری در بخش کمتر ترجیحی (جفت‌شده با دارو) بین مرحله پس از شرطی‌سازی و پیش از شرطی‌سازی. محورهای افقی نشان‌دهنده گروه‌های درمانی بر حسب دوز (میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه حامل (نرمال سالین، ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) است. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای ۶ سر موش در هر گروه بیان شده‌اند. $^{***}p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل (حامل) است.

گروه‌های مستقل، نشان داد که پس از شرطی‌سازی با مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تجویز پی‌پرین در هر سه دوز ۱۰ [($p = ۰/۰۰۹$ و $t(۱۰) = ۳/۲۲۷$) ، ۲۰ [($p < ۰/۰۰۰۱$ و $t(۱۰) = ۴/۷۳۰$)] و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم [($p < ۰/۰۰۰۱$ و $t(۱۰) = ۵/۴۰۴$)] موجب افزایش معنادار ترجیح مکانی در روز ششم نسبت به‌روز اول شد. همچنین مقایسه میزان تغییر در ترجیح بین گروه‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تکمیلی توکی نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود دارد [($p < ۰/۰۰۰۱$ و $F(۳ \text{ و } ۲۰) = ۱۴/۳۴$)]. بررسی مقایسه‌های دوبه‌دو با آزمون توکی نشان داد که دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پی‌پرین در مقایسه با گروه حامل و دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب افزایش بیشتر

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف پی‌پرین بر القای بیان ترجیح مکان شرطی‌شده (CPP) یا تنفر مکان شرطی شده (CPA) در موش‌های سوری نر طی یک دوره ۶ روز. (الف) میانگین اختلاف زمان (ثانیه) سپری‌شده در بخش کمتر ترجیحی بین مرحله پس از شرطی‌سازی (روز ۶) و پیش از شرطی‌سازی (روز ۱) در گروه شرطی شده با دوزهای مختلف پی‌پرین و عدم دریافت هر دارویی در روز ششم (سمت راست) و میانگین اختلاف زمان (ثانیه) سپری‌شده در بخش کمتر ترجیحی بین مرحله پس از شرطی‌سازی و پیش از شرطی‌سازی در گروه شرطی شده با مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دریافت‌کننده پی‌پرین در روز ششم (سمت چپ). (ب) اختلاف درصد تغییر و ماندگاری در بخش کمتر ترجیحی بین مرحله پس از شرطی‌سازی و پیش از شرطی‌سازی در گروه شرطی شده با دوزهای مختلف پی‌پرین و عدم دریافت هر دارویی در روز ششم (سمت راست) و اختلاف درصد تغییر و ماندگاری در بخش کمتر ترجیحی بین مرحله پس از شرطی‌سازی و پیش از شرطی‌سازی در گروه شرطی شده با مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دریافت‌کننده پی‌پرین در روز ششم (سمت چپ). محورهای افقی نشان‌دهنده گروه‌های درمانی بر حسب دوز (میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه حامل (نرمال سالین، ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) است. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای ۶ سر موش در هر گروه بیان شده‌اند. $^{***}p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل (حامل) است.

تغییر در ترجیح شد؛ بنابراین، پی‌پرین در دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، CPP القاشده توسط مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم را به طور معناداری تقویت کرد (نمودار۲). در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگرچه پی‌پرین به‌تنهایی در دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قادر به القای ترجیح مکان شرطی‌شده نبود، اما پس از شرطی‌سازی با مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر سه دوز پی‌پرین موجب بیان معنادار ترجیح مکان شرطی‌شده شدند و این اثر در دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور قابل‌توجهی قوی‌تر بود (نمودار ۲).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

پی‌پرین سبب افزایش یا کاهش معنی‌داری در فعالیت حرکتی حیوان در آزمون زمینه باز نمی‌شود

به‌منظور بررسی اثر پی‌پرین بر فعالیت حرکتی، آزمون زمینه باز انجام شد. نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معناداری در تعداد عبور از مربع بین گروه حامل و گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وجود ندارد [($F(۳ و ۲۰)$ = ۰/۶۹۰ و p = ۰/۵۶۸)] (جدول ۲). همچنین، در بررسی تعداد ایستادن روی دو پا، تفاوت معناداری بین گروه حامل و گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده نشد [($F(۳ و ۲۰)$ = ۰/۳۹۵ و p = ۰/۷۵۷)] (جدول ۲). در مجموع، نتایج نشان داد که تجویز دوزهای مختلف پی‌پرین تأثیر معناداری بر فعالیت حرکتی موش‌ها در آزمون جعبه باز نداشت؛ بنابراین، تغییرات رفتاری مشاهده‌شده در آزمون CPP را نمی‌توان به کاهش یا افزایش غیراختصاصی فعالیت حرکتی ناشی از پی‌پرین نسبت داد.

SCH23390 و سولپیراید سبب القای CPA در موش‌های شرطی شده با مورفین می‌شوند.

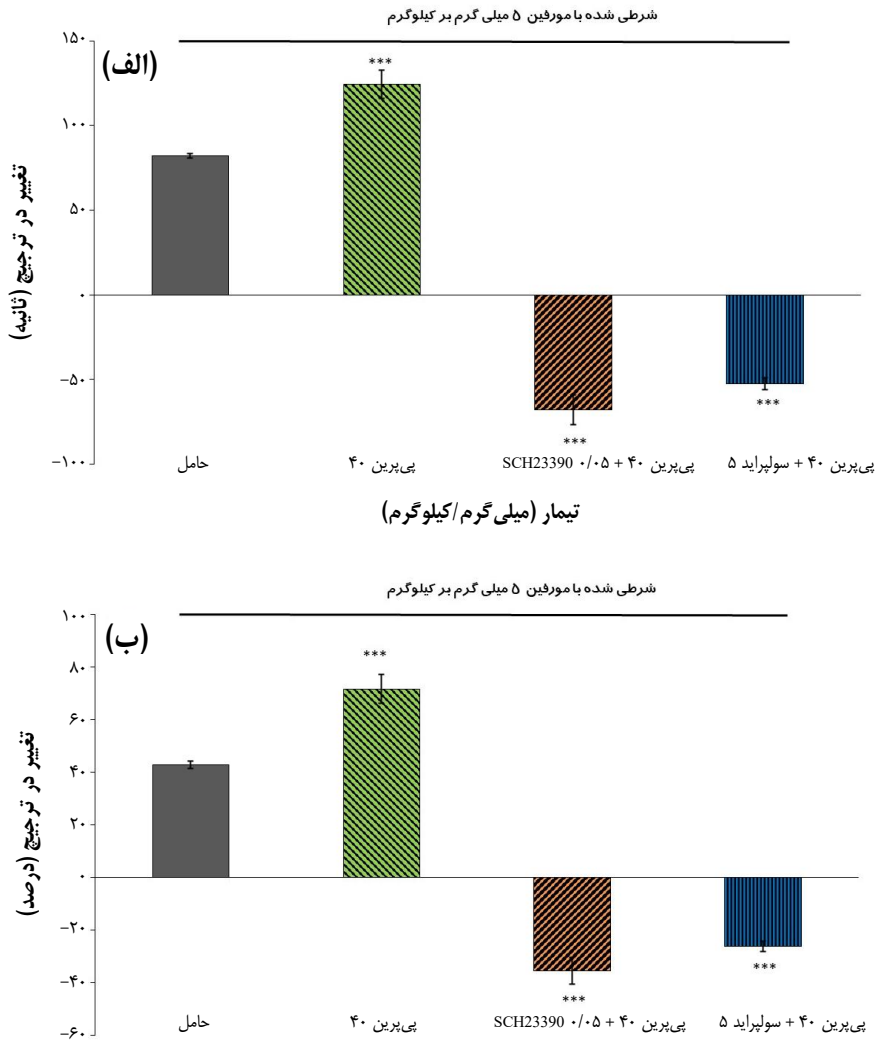
به‌منظور بررسی نقش سیستم دوپامینی در اثر پی‌پرین بر CPP القاشده توسط مورفین، اثر پی‌پرین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در حضور آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی SCH23390 و سولپراید بررسی شد. حیوانات با مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم شرطی شدند. در روز اول، میانگین زمان حضور حیوانات در بخش کمتر ترجیحی در گروه حامل ۵/۸۰ ± ۱۹۲/۹۲ ثانیه و در گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه SCH23390 و سولپراید به ترتیب ۸/۳۰ ± ۱۹۶/۳۴ و ۵/۵۸ ± ۲۰۲/۰۹ ثانیه بود. در روز ششم، میانگین زمان حضور در این بخش در گروه حامل به ۶/۲۵ ± ۲۷۵/۰۱ ثانیه و در گروه‌های دریافت‌کننده پی‌پرین همراه SCH23390 و پی‌پرین همراه سولپراید به ترتیب به ۱۵/۱۰ ± ۱۲۸/۲۱ و ۸/۱۸ ± ۱۴۹/۴۶ ثانیه رسید. مقایسه نتایج روز ششم با روز اول نشان داد که تیمار با پی‌پرین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + SCH23390 با دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنادار زمان حضور در بخش کمتر ترجیحی و در نتیجه القای CPA شد [p = ۰/۰۰۳ و $t(۱۰)$ = ۳/۹۵۲]. همچنین، تیمار با پی‌پرین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه سولپراید ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز موجب القای CPA شد [p < ۰/۰۰۰۱ و t (۱۰) = ۵/۳۱۴]. بررسی میزان تغییر در ترجیح نیز نشان داد که تیمار با پی‌پرین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه SCH23390، با p < ۰/۰۰۱ و t (۱۰) = ۱۶/۷۴، و تیمار با پی‌پرین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه سولپراید، [p < ۰/۰۰۱ و t (۱۰) = ۳۶/۴۶]، موجب تغییر معنادار در ترجیح مکانی نسبت به گروه حامل شدند. این تغییر به‌صورت کاهش زمان حضور در بخش کمتر ترجیحی و ایجاد الگوی CPA مشاهده شد (نمودار ۳). در مجموع، یافته‌های این بخش نشان می‌دهد که مهار گیرنده‌های دوپامینی D_1 و D_2 به ترتیب با SCH23390 و سولپراید، در حضور پی‌پرین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، سبب جلوگیری از بیان CPP و ایجاد CPA و اجتناب معنادار از بخش کمتر ترجیحی گردید. با ایجاد تغییر معنادار در ترجیح مکانی همراه بود. این یافته‌ها می‌تواند نشان‌دهنده دخالت سیستم دوپامینی در اثر پی‌پرین بر افزایش CPP ناشی از مورفین باشد.

جدول ۲- اثر پی‌پرین بر فعالیت حرکتی موش‌ها در آزمون جعبه باز در موش‌های سوری نر در روز آزمون (ششم)

گروه	تعداد عبور از مربع	تعداد روی دوپا ایستادن
حامل	۱۰۲/۰۰ ± ۶/۹۰	۲۲/۶۷ ± ۳/۱۶
پی‌پرین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۹۷/۱۷ ± ۴/۲۱	۲۱/۵۰ ± ۲/۸۹
پی‌پرین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۹۵/۶۷۹ ± ۶/۲۲	۲۰/۶۷ ± ۲/۷۹
پی‌پرین ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۹۰/۸۳ ± ۴/۲۸	۱۸/۵۰ ± ۲/۲۶

داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای ۶ سر موش در هر گروه بیان شده‌اند. فعالیت حرکتی حیوانات بر اساس تعداد عبور از مربع‌ها و تعداد ایستادن روی دو پا ارزیابی شد. نتایج نشان داد که دوزهای مختلف پی‌پرین در روزهای ششم هیچ تأثیر معنی‌داری را در فعالیت حرکتی موش‌ها (تعداد عبور از مربع و روی دوپا ایستادن) نشان ندادند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



نمودار ۳- اثر آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D_1 یا SCH23390 (۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D_2 یا سولپراید (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر ترجیح مکان شرطی‌شده (CPP) در موش‌های سوری نر طی یک دوره ۶ روز. الف) میانگین اختلاف زمان (ثانیه) سپری‌شده در بخش کمتر ترجیحی بین مرحله پس از شرطی‌سازی (روز ۶) و پیش از شرطی‌سازی (روز ۱) در گروه شرطی شده با مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در طی مرحله شرطی‌سازی و دریافت آنتاگونیست‌ها ۶۰ دقیقه قبل دریافت دوز مؤثر پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در روز ششم. ب) اختلاف درصد تغییر و ماندگاری در بخش کمتر ترجیحی بین مرحله پس از شرطی‌سازی و پیش از شرطی‌سازی در گروه شرطی شده با مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در طی مرحله شرطی‌سازی و دریافت آنتاگونیست‌ها ۶۰ دقیقه قبل دریافت دوز مؤثر پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در روز ششم. هر نمودار به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (۶ سر موش در هر گروه) ارائه شده است. $^{***}p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه حامل به همراه مورفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

بحث

در مطالعه حاضر، تأثیر پی‌پرین بر بیان ترجیح مکانی شرطی‌شده (CPP) القاشده توسط مورفین در موش‌ها و نقش احتمالی گیرنده‌های دوپامینی در مکانیسم اثر آن بررسی شد.

نتایج این پژوهش نشان داد که تجویز پی‌پرین به‌تنهایی، موجب ایجاد ترجیح مکانی شرطی‌شده یا بیزاری مکانی شرطی‌شده معنی‌دار نمی‌شود؛ بنابراین، پی‌پرین در دوزهای بررسی‌شده، فاقد اثر پاداشی یا بیزارکننده مستقل در مدل CPP بود. بااین‌حال، یافته‌های ما نشان داد که پس از شرطی‌سازی موش‌ها با مورفین در روزهای دوم و چهارم، تزریق داخل صفاقی پی‌پرین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در روز ششم (روز آزمون)؛ موجب تقویت بیان ترجیح مکانی شرطی‌شده

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

ناشی از مورفین شد. این یافته بیانگر آن است که پی‌پرین می‌تواند در بیان پاسخ‌های پاداشی مرتبط با مورفین نقش تسهیل‌کننده داشته باشد، بدون آنکه به‌تنهایی دارای اثر پاداشی یا خاصیت اعتیادآور قابل‌تشخیص در این مدل باشد.

ازآنجاکه روش ترجیح مکان شرطی یکی از ابزارهای معتبر و پرکاربرد برای ارزیابی اثرات تقویتی محرک‌های طبیعی و دارویی، از جمله مواد اعتیادآور مانند مورفین، به شمار می‌رود، یافته‌های حاضر می‌تواند اهمیت بالینی قابل‌توجهی داشته باشد. براین‌اساس، پی‌پرین ممکن است به‌عنوان ترکیبی با پتانسیل درمانی در کنترل رفتارهای مرتبط با وابستگی به مواد افیونی موردتوجه قرار گیرد [۹، ۸]. در راستای یافته‌های این پژوهش، گزارش‌های پیشین نیز نشان داده‌اند که حیواناتی که در هر دو مرحله آزمایشی تنها محلول سالین یا حامل دریافت می‌کنند، تمایلی به انتخاب مکان خاصی در آزمون ترجیح مکان شرطی نشان نمی‌دهند همچنین، همسو با نتایج سایر پژوهشگران، نتایج مطالعه حاضر نیز بیانگر آن بود که پیش‌درمانی موش‌ها با مورفین موجب القای ترجیح مکان شرطی در حیوانات وابسته به این دارو می‌گردد [۱۱، ۱۰].

همچنین نتایج ما نشان داد که دوزهای مختلف پی‌پرین سبب تغییر معنی‌داری در تعداد عبور از مربع یا تعداد روی دوپا ایستادن در OFT نشدند. ایستادن روی دوپا شاخصی از رفتار کاوشگری[۳۳] و برانگیختگی است. عدم تغییر معنی‌دار در این شاخص‌ها تأیید می‌کند که پی‌پرین در دوزهای استفاده‌شده موجب رفتار بیش‌فعالی[۳۴]، بی‌قراری حرکتی، تحریک روان حرکتی کاذب شبیه به آمفتامین‌ها و یا افزایش رفتارهای شبه اضطرابی در مواجهه با محیط ناآشنا[۳۵] نمی‌شود. همسو با یافته‌های ما گزارش نموده‌اند که تجویز پی‌پرین در دوزهای درمانی استاندارد (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در فعالیت حرکتی خودبه‌خودی[۳۶] در آزمون جعبه باز ایجاد نمی‌کند و اثرات آن جدا از نقص حرکتی یا آرام‌بخشی[۳۷] است [۶]. همچنین گزارش نموده‌اند که نرمال سالین (به‌عنوان گروه کنترل)، مورفین و حتی آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی (SCH23390 و سولپراید) سبب بروز تغییر معنی‌دار در فعالیت حرکتی موش‌ها در آزمون OFT نمی‌شوند [۱۵-۱۳].

مورفین یکی از قوی‌ترین داروهای ضددرد اوپیوئیدی و آلکالوئید اصلی تریاک است که در مقایسه با سایر داروهای این گروه، دارای پتانسیل بالایی برای ایجاد وابستگی فیزیکی و روانی است. اوپیوئیدها به طور بالینی در کنترل دردهای شدید و درمان اسهال مزمن مورداستفاده قرار می‌گیرند، اما مصرف مکرر آن‌ها منجر به بروز پدیده‌هایی نظیر تحمل یا تولرانس[۳۸]، اثرات تقویت‌کننده مثبت (پاداش)، وابستگی فیزیکی و در صورت قطع مصرف، بروز سندرم محرومیت فیزیکی، اشتیاق به دارو و عود علائم ترک می‌گردد [۱۶].

یافته‌های علمی جدید نشان می‌دهند که میانجی‌های عصبی (نوروترانسمیترها[۳۹]) مختلف نقش اساسی در شکل‌گیری و بروز وابستگی دارویی ایفا می‌کنند. در این میان، مسیر دوپامینی مزو لیمبیک[۴۰] به‌عنوان مسیر کلیدی در پاداش و وابستگی شناخته می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که اوپیوئیدها، از جمله مورفین، با تأثیر بر این مسیر و افزایش آزادسازی دوپامین در سیناپس‌های مغزی، اثرات تقویت‌کنندگی و پاداشی خود را اعمال می‌کنند [۱۷].

در تأیید این دیدگاه، تحقیقات متعددی نقش سیستم دوپامینرژیک را در القای ترجیح مکان شرطی ناشی از اوپیوئیدها گزارش کرده‌اند؛ به‌طوری که مهار آزادسازی دوپامین یا انسداد گیرنده‌های دوپامینی سبب کاهش یا حذف اثرات تقویت‌کنندگی مورفین می‌شود. به بیان دیگر، آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی قادرند از بروز ترجیح مکان شرطی القاشده توسط مورفین جلوگیری کنند [۱۱].

در همین راستا، مصباح‌زاده و همکاران گزارش کردند که آنتاگونیست‌های دوپامینی نظیر SCH23390 (آنتاگونیست انتخابی گیرنده D_1 دوپامینی) و سولپیراید (آنتاگونیست انتخابی گیرنده D_2 دوپامینی)، اثرات CPP شبه مورفین حاصل از تجویز روی (Zn) را مهار و سبب بروز CPA می‌شوند. این یافته‌ها نشان‌دهنده احتمال نقش سیستم دوپامینرژیک در بروز اثرات شبه مورفین ترکیب یادشده است [۱۱]. همسو با یافته‌های سایر پژوهشگران، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پیش‌درمانی موش‌ها با آنتاگونیست‌های دوپامینی SCH23390

[33] Exploratory behavior
[34] Hyperactivity
[35] Novel environment
[36] Spontaneous locomotor activity
[37] Sedation
[38] Tolerance
[39] neurotransmitters
[40] Mesolimbic dopamine pathway

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

و سولپیراید موجب مهار اثرات CPP شبه مورفینی دوز بالای پی‌پرین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و بروز CPA و اجتناب معنادار از بخش کمتر ترجیحی یا جفت شده با داور (مورفین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) گردید. این مشاهده نشان‌دهنده نقش احتمالی مکانیسم دوپامینرژیک در بروز اثرات ترجیح مکان شرطی ناشی از پی‌پرین است.

در تأیید نتایج پژوهش حاضر، مطالعات پیشین نیز به نقش حفاظتی پی‌پرین بر نورون‌های دوپامینرژیک اشاره کرده‌اند. در یک مطالعه، تجویز خوراکی پی‌پرین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۵ روز) موجب کاهش مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه جسم سیاه[41] و بهبود عملکرد حرکتی گردید که بیانگر اثر نورون محافظتی آن است [۱۸]. در پژوهشی دیگر، پی‌پرین باعث بهبود عملکرد حرکتی و کاهش مرگ سلول‌های دوپامینرژیک شد [۱۹].

همچنین در مطالعه‌ای هم‌راستا با یافته‌های حاضر، تجویز هم‌زمان پی‌پرین با ال – دوپا[42] سبب افزایش معنی‌دار سطح دوپامین مغز نسبت به ال – دوپا به‌تنهایی گردید. این اثر احتمالاً ناشی از مهار آنزیم تیروزین دکربوکسیلاز[43] باکتریایی در روده و در نتیجه کاهش تبدیل محیطی ال – دوپا بوده است [۲۰]. افزون بر این، گزارش شده است که درمان با پی‌پرین موجب افزایش سطوح دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز در استریاتوم، و کاهش تجمع α–سینوکلئین[44] و β–آمیلوئید[45] می‌شود [۵]. در مطالعه‌ای دیگر، تزریق پی‌پرین (۲۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار سطح دوپامین در هیپوتالاموس گردید، هرچند در سایر نواحی مغز اثر مشابهی مشاهده نشد؛ بااین‌حال، سطح نوراپی‌نفرین کاهش یافت [۲۱]. علاوه بر شواهد تجربی، در یک بررسی شبیه‌سازی مولکولی نیز مشخص شد که پی‌پرین دارای تمایل اتصال بالا به گیرنده D_2 دوپامین بوده و در میان ترکیبات مقایسه شده، توان مهارکنندگی قابل‌توجهی برای این گیرنده از خود نشان می‌دهد [۲۲]. گذشته از نقش احتمالی پی‌پرین بر سیستم دوپامینرژیک، شواهد فارماکولوژیک و نور و شیمیایی نشان داده‌اند که پی‌پرین و متابولیت‌های اصلی آن (از جمله پیپریک اسید[46] ، پیپرونال[47]، وانیلیک اسید[48] و پیپرونیلیک اسید[49]) بر سطوح، آزادسازی، و متابولیسم دوپامین در سیستم عصبی مرکزی به طور مستقیم و غیرمستقیم نقش دارند. البته اثرات این متابولیت‌ها بیشتر از طریق مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز ($MAO_{A/B}$) [50]، تحریک آزادسازی دوپامین در نواحی دوپامینرژیک (هیپوکامپ[51]، کورتکس[52]) و حفاظت از نورون‌های دوپامینرژیک اعمال می‌شود [۲۴، ۲۳]؛ بنابراین مجموعه این شواهد حاکی از نقش احتمالی سیستم دوپامینرژیک در میانجی‌گری اثرات پی‌پرین یا متابولیت‌های حاصل از آن است.

ازسوی‌دیگر، گزارش شده است که داروهای ضدافسردگی می‌توانند از طریق تأثیر مستقیم بر خاصیت پاداشی مواد شبه افیونی یا به طور غیرمستقیم با کاهش افسردگی ناشی از قطع مصرف آن‌ها، میزان سوءمصرف را کاهش دهند [۲۵]. در همین راستا، در پژوهش‌هایی اثرات ضدافسردگی نانوامولسیون حاوی پی‌پرین در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گزارش شده است. به نظر می‌رسد که این اثر ضدافسردگی از طریق تضعیف مسیرهای التهابی، افزایش سطح نورترانسمیترهای مغزی (مانند دوپامین) و تنظیم بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز (BDNF)[53] میانجی‌گری می‌شود [۶]. این یافته‌ها نیز هم‌راستا با نتایج پژوهش حاضر هستند.

از جمله نقاط قوت مطالعه حاضر، بررسی اثر پی‌پرین بر بیان القای رجحان مکان شرطی شبه مورفین و همچنین شناسایی نقش احتمالی سیستم دوپامینرژیک در میانجی‌گری این اثرات است. این نتایج می‌تواند در درک بهتر نقش پی‌پرین در افزایش بیان رفتارهای پاداشی ناشی از مورفین سودمند باشد. بااین‌حال، از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دقیق غلظت نوروترانسمیترهای مغزی، عدم بررسی نقش سایر سیستم‌های میانجی عصبی (مانند سروتونرژیک، نوراپی‌نفرژیک/نور آدرنرژیک و غیره) در مکانیسم اثر پی‌پرین و همچنین عدم ارزیابی اثر آن بر مرحله اکتساب[54] و در جنس ماده اشاره کرد. انجام چنین بررسی‌هایی

[41] Substantia nigra
[42] L-dopa
[43] Tyrosine hydroxylase
[44] Alpha-synuclein
[45] Amyloid beta
[46] Piperic acid
[47] Piperonal
[48] Vanilic acid
[49] Piperonylic acid
[50] Monoamine oxidase
[51] Hippocampus
[52] Cortex
[53] Brain-Derived Neurotrophic Factor
[54] Acquisition

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

در مطالعات آینده می‌تواند به شفاف‌سازی دقیق‌تر مسیرهای مولکولی و نور و شیمیایی دخیل در اثرات پی‌پرین کمک شایانی نماید.

نتیجه‌گیری

در مجموع، تجویز حاد پی‌پرین به‌تنهایی CPP یا CPA معناداری از نظر آماری ایجاد نکرد؛ اما پی‌پرین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، بیان CPP القاشده توسط مورفین را در موش‌های سوری نر به طور معناداری افزایش داد. کاهش این اثر توسط SCH23390 و سولپیراید، شواهد فارماکولوژیک مقدماتی را در حمایت از احتمال دخالت پیام‌رسانی دوپامینرژیک (نقش گیرنده‌های D_1 و D_2) را فراهم می‌کند. بااین‌حال، این یافته‌ها وجود یک مکانیسم مستقیمِ وابسته به گیرنده را اثبات نمی‌کنند و مطالعات بیشتری، شامل ارزیابی فعالیت حرکتی، اندازه‌گیری‌های نور و شیمیایی، رویکردهای اختصاصیِ گیرنده‌ای و تحلیل‌های مولکولی، برای روشن‌سازی سازوکارهای زیربنایی تعامل میان پی‌پرین و پاداش مرتبط با اوپیوئیدها ضروری است.

سپاسگزاری

این مطالعه بخشی از پایان‌نامه آقای علی رضایی در مقطع دکتری حرفه‌ای دامپزشکی با شماره ثبت ۱۶۲۸۷۲۱۵۲ است.

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مالی محقق انجام شد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ع.ر.: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها؛ ق.ن.: طراحی مطالعه و نظارت بر اجرای پژوهش؛ س.ع.م.: تحلیل آماری، نگارش مقاله و مشاوره حین اجرای تحقیق.

اظهارنامه هوش مصنوعی

در این مقاله از هوش مصنوعی ChatGPT نسخه۵/۶ تنها جهت طراحی شکل ۱ استفاده شده است.

فهرست منابع

[1] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Health at a Glance 2025: Illicit drug use. Paris: ***OECD Pub*** 2025.

[2] Shubho SS, Islam M, Siddiqui MK, Islam MM, Halimuzzaman M, The Impact of Drug Addiction on Family Relationships and Daily Living Practices. ***Glob Acad J Pharm Drug Res*** 8 (2026) 4-14.

[3] Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J, The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. ***Int J Mol Sci*** 20 (2019) 4302.

[4] Bukhari IA, Pivac N, Alhumayyd MS, Mahesar AL, Gilani AH, The analgesic and anticonvulsant effects of piperine in mice. ***J Physiol Pharmacol*** 64 (2013) 789-794.

[5] Huang L, Zhong X, Zhou Z, Cai1 Y, Denget M, Piperine increases striatal levels of DA and TH and decreases α-syn and Aβ42 deposition in PDD mice by regulating autophagy: downexpression Beclin-1 and LC3B and upexpression p62. ***Appl Biol Chem*** 65 (2022) 42.

[6] Li S, Wang C, Li W, Koike K, Nikaido T, Wang MW. Antidepressant-like effects of piperine and its derivative, antiepilepsirine. J ***Asian Nat Prod Res*** 20079 (2007) 421-430.

[7] Maldonado R, Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. ***Neurosci Biobehav Rev*** 21(1997) 91-104.

[8] Tzschentke TM, Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects and recent progress. ***Prog Neurobiol*** 81 (2007) 293-343.

[9] Bardo MT, Bevins RA, Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? ***Psychopharmacology (Berl)*** 153 (2000) 31-43.

[10] Zarrindast MR, Bahreini T, Adl M, Effects of imipiramine on the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice. ***Pharmacol Biochem Behav*** 73 (2002) 941-949.

[11] Mesbahzadeh B, Moradi-Kor N, Abbasi-Maleki S, Zinc enhances the expression of morphine-induced conditioned place preference through dopaminergic and serotonergic systems. ***Biomol Concepts*** 10 (2019) 51-61.

[12] [Kim YJ, Kang Y, Park HY, Lee JR, Yu DY, Murata T, Gondo Y, Hwang JH, Kim YH, Lee CH, Rhee M, Han PL, Chung BH, Lee HJ, Kim KS, STEP signaling pathway mediates psychomotor stimulation and morphine withdrawal symptoms, but not for reward, analgesia and tolerance. ***Exp Mol Med*** 48 (2016) e212.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

[13] Haghparast A, Esmaeili MH, Taslimi Z, Kermani M, Yazdi-Ravandi S, Alizadeh AM, Intrahippocampal administration of D2 but not D1 dopamine receptor antagonist suppresses the expression of conditioned place preference induced by morphine in the ventral tegmental area. ***Neurosci Lett*** 541 (2013) 138-143.

[14] Katebi N, Farahimanesh S, Fatahi Z, Zarrabian S, Haghparast A, Involvement of D1- and D2-like dopamine receptors in the dentate gyrus in the acquisition, expression, and extinction of the morphine-induced conditioned place preference in rats. Behav ***Brain Res*** 353 (2018) 185-193.

[15] Souri MS, Alavi MS, Salami AA, Roohbakhsh A. Effects of morphine on conditioned place preference and pain are independent of uptake-2. ***Acta Neurobiol Exp*** (Wars) 84 (2024) 26–34.

[16] Tripathi KD, Opioid analgesics and antagonists. In: Tripathi M, eds, Essentials of Medical Pharmacology. 5th ed. New Delhi: ***Jaypee Brothers Medical Publishers***; 2003: 419-434.

[17] Hughes AL, Nutt D, Neurobiology of addiction and implications for treatment. ***Br J Psychiatry*** 182 (2003) 97-100.

[18] Yang W, Chen YH, Liu H, Qu HD, Neuroprotective effects of piperine on the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease mouse model. ***Int J Mol Med*** 36 (2015) 1369-1376.

[19] Liu J, Chen M, Wang X, Wang Y, Duan C, Gao G, Lu L, Wu X, Wang X, Yang H. Piperine induces autophagy by enhancing protein phosphotase 2A activity in a rotenone-induced Parkinson's disease model. ***Oncotarget*** 7(2016) 60823-60843.

[20] Hu X, Yu L, Li Y, Li X, Zhao Y, Xiong L, Ai J, Chen Q, Wang X, Chen X, Ba Y, Wang Y, Wu X, Piperine improves levodopa availability in the 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease by suppressing gut bacterial tyrosine decarboxylase. ***CNS Neurosci Ther*** 30 (2024) e14383.

[21] Mori A, Kabuto H, Pei YQ, Effects of piperine on convulsions and on brain serotonin and catecholamine levels in E1 mice. ***Neurochem Res*** 10 (1985) 1269-1275.

[22] Pradeepa BR, Vijayakumar TM, Dhivya LS, Manikandan K, *In-silico* comparison of cytochrome P450 inhibitory and dopaminergic activity of piperine, curcumin and capsaicin. ***Nat Prod Res*** 37 (2023) 2888-2893.

[23] Azam S, Park JY, Kim IS, Choi DK, Piperine and Its Metabolite's Pharmacology in Neurodegenerative and Neurological Diseases. ***Biomedicines*** 10 (2022) 154.

[24] Al-Baghdadi OB, Prater NI, Van der Schyf CJ, Geldenhuys WJ, Inhibition of monoamine oxidase by derivatives of piperine, an alkaloid from the pepper plant Piper nigrum, for possible use in Parkinson's disease. ***Bioorg Med Chem Lett*** 22 (2012) 7183-7188.

[25] Domino EF, History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants. ***Psychosom Med*** 61 (1999) 591-598.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

Research paper

Evaluation of the effect of piperine on the expression of morphine-induced conditioned place preference in male mice: Possible role of dopamine receptors

Ali Rezaei[1], Ghader Najafi [1*], Saeid Abbasi Maleki[2,3]

1. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ur.C., Islamic Azad University, Urmia, Iran
2. Pharmaceutical Sciences Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
3. Department of Pharmacology & Toxicology, School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 16 August 2026 Accepted: 8 September 2026

Abstract

Background: Piperine, the main alkaloid of black pepper, increases brain dopamine release. Given the importance of dopaminergic pathways in opioid-induced reward behaviors, this study aimed to investigate the effect of piperine on the expression of morphine-induced conditioned place preference (CPP) and the role of dopamine D_1 and D_2 receptors.

Methods: Male NMRI mice were evaluated in a 6-day protocol consisting of pre-conditioning, conditioning, and post-conditioning phases. After determining the effective dose of morphine in inducing CPP, the effects of piperine (10, 20, and 40 mg/kg) alone and in combination with morphine were assessed. Locomotor activity and exploratory behavior of the animals were also recorded in the open field test (OFT). To evaluate the dopaminergic mechanism, morphine-conditioned mice received a D_1 receptor antagonist (SCH-23390; 0.05 mg/kg) or a D_2 receptor antagonist (sulpiride; 5 mg/kg) 60 minutes prior to the administration of piperine (40 mg/kg).

Results: Morphine at doses of 5 and 10 mg/kg significantly induced CPP ($p < 0.001$; an increase of 1049.6% and 1140.8%, respectively). Piperine alone did not induce CPP or aversion (CPA) and did not cause locomotor changes in the OFT ($p > 0.05$). However, piperine (40 mg/kg) significantly potentiated the expression of morphine CPP by 51.6% ($p < 0.001$). Pretreatment with SCH-23390 and sulpiride significantly inhibited the potentiating effect of piperine ($p < 0.001$; a decrease of 154.7% and 142.3%, respectively).

Conclusion: Piperine administration alone did not induce significant CPP or CPA. However, acute piperine administration may enhance morphine-induced CPP. This effect is likely mediated, at least in part, through the involvement of dopaminergic pathways.

Keywords: Conditioned Place Preference, Dopaminergic, Mice, Morphine, Piperine

Please cite this article as follows:

Rezaei A, Najafi G, Abbasi Maleki S, Evaluation of the effect of piperine on the expression of morphine-induced conditioned place preference in male mice: Possible role of dopamine receptors. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 10 (2026) 92-107.

*Corresponding authors Gh.Najafi@iau.ac.ir (ORCID: 0000-0002-6723-6240)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]