

## بررسی اثر عصاره گیاه شقایق (*Papaver rhoeas* L.) بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر

هدایت صحرائی<sup>۱\*</sup>، سیده مائده فاطمی<sup>۲</sup>، زهره فقیه منزوی<sup>۲</sup>، جمال شمس<sup>۳</sup>، شاهرخ پاشایی راد<sup>۴</sup>، حسن قشونی<sup>۵</sup>

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

۲- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شمال تهران

۳- روانپزشک، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید بهشتی

۵- مربی، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

\* آدرس مکاتبه: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

صندوق پستی: ۶۵۵۸ - ۱۹۳۹۵، تلفن: ۳-۲۲۲۸۹۹۴۱ (۰۲۱)، نمابر: ۲۲۲۸۱۵۶۱ (۰۲۱)

پست الکترونیک: h.sahraei@bmsu.ac.ir

تاریخ تصویب: ۸۴/۱۱/۳۰

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۲۲

### چکیده

هدف: در تحقیق حاضر، اثر عصاره آبی الکی گیاه شقایق *Papaver rhoeas* بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MARI در محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم بررسی شد.

روش بررسی: در یک آزمایش ابتدایی، مقادیر متفاوت مورفین و یا عصاره گیاه به حیوانات تزریق شد تا مشخص شود که آیا مورفین و یا عصاره گیاه توانایی القاء ترجیح مکان شرطی شده را در این حیوان دارند یا خیر. در بخش دوم ابتدا، مقادیر متفاوت عصاره و پس از ۳۰ دقیقه دوز موثر مورفین، به موش‌ها داده شد تا اثر عصاره بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین بررسی شود. برای بررسی اثر عصاره گیاه بر بیان ترجیح مکان شرطی شده، حیوانات در روزهای شرطی‌سازی فقط دوز موثر مورفین را دریافت کردند و در روز آزمون ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش، مقادیر متفاوت عصاره را دریافت کردند.

یافته‌ها: آزمایش‌ها نشان داد که تجویز مورفین (۱، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت مورفین گردید (ترجیح مکان شرطی شده). این افزایش در گروه دریافت‌کننده دوز (۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مورفین کاملاً معنی‌دار بود. تجویز عصاره با دوزهای (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه سالین هیچ‌گونه تغییری در زمان سپری شده در قسمت دریافت دارو ایجاد نکرد. تجویز عصاره گیاه مذکور با دوزهای فوق‌الذکر قبل از تجویز مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش معنی‌دار زمان سپری شده در قسمت دریافت دارو گردید. هم‌چنین تجویز عصاره (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به حیواناتی که در دوزهای القای شرطی شدن، مورفین با دوز (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده بودند تغییری در زمان سپری شده در قسمت دریافت دارو ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: از این آزمایش‌ها استنباط می‌شود که عصاره گیاه شقایق سبب کاهش کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین می‌گردد ولی بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین اثری ندارد.

کل واژگان: مورفین، ترجیح مکان شرطی شده، موش کوچک آزمایشگاهی، شقایق



## مقدمه

گیاه شقایق با نام علمی *Papaver rhoeas* L. گیاهی علفی با گل‌های قرمز به ارتفاع ۹۰-۲۵ سانتی‌متر است که در نواحی مختلف کشور ما می‌روید. این گیاه دارای آلکالوئیدهایی مانند رآدین، اسید رآدیک، اسید پاپاوریک و اسید مکویک و موسیلاز و قند است. از گذشته‌های دور از جوشانده این گیاه برای رفع بیخوابی و کاهش التهاب استفاده می‌شده است. همچنین این گیاه دارای اثرات آرام‌بخش و خلط‌آور است و به دلیل مقادیر بسیار اندک ترکیبات اوپیوئیدی در عصاره آن، این عصاره را به نام تریاک بی‌زیان می‌نامند [۱،۲،۳،۴،۵]. به دلیل قرابت خانوادگی این گیاه با گیاه خشخاش و اثری که بر کاهش سندروم ترک ناشی از مورفین از این گیاه دیده شده [۱،۲،۴]، بر آن شدیم که در این تحقیق تاثیر عصاره این گیاه را بر کسب و بیان پدیده ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را در موش‌های کوچک آزمایشگاهی بررسی نماییم. لازم به توضیح است که اثر عصاره این گیاه بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است اما تحقیقات مختلفی در مورد اثر عصاره سایر گیاهان بر سندروم ترک مورفین موجود است [۶].

شیوع بالای اعتیاد به اپیوئیدها در کشور ما از جمله مواردی است که توجه به درمان معتادان را ضروری می‌سازد. متاسفانه زوایای مختلف وابستگی به اپیوئیدها کاملاً روشن نیست. اپیوئیدها در موجودات زنده دونوع وابستگی القا می‌نمایند که شامل وابستگی فیزیکی و وابستگی روانی است [۷،۸]. وابستگی روانی به حالتی اطلاق می‌شود که فرد معتاد در هنگام عدم دسترسی به مواد مخدر، علائمی مانند بی‌خوابی، بی‌قراری، اضطراب، عدم وجود سرخوشی و ولع بسیار زیاد و غیر قابل مقاومت را در مقابل مصرف دارو از خود نشان می‌دهد [۷]. این علائم را می‌توان در حیوان یا انسان وابسته به اپیوئیدها قبل از شروع مصرف و یا مدتی بعد از ترک مصرف دارو مشاهده کرد [۸،۹]. مطالعات زیادی به منظور شناخت مکانیسم‌ها و سیستم‌های عصبی درگیر در سندروم ترک انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان می‌دهند که سیستم‌های گابائورژیک، اپیوئیدی، سروتونینی و پپتیدی مغز در بروز این

پدیده نقش دارند [۱۰]. اما متاسفانه تاکنون ساز و کار دقیق این پدیده روشن نشده است. یکی از بهترین راه‌های مطالعه وابستگی روانی در حیوانات، روش ترجیح مکان شرطی شده است که راهی نسبتاً آسان و کم‌هزینه و در عین حال بسیار دقیق است [۱۱]. یافتن راه‌هایی که بتواند عوارض وابستگی روانی را کاهش دهد یقیناً در افزایش افراد مایل به ترک مواد مخدر موثر خواهد بود. داروهای گیاهی که اسانس یا عصاره گیاهان موجود در طبیعت هستند به نظر می‌رسد مصرفشان عوارض جانبی شدیدی ایجاد نمی‌کند. و به دلیل همین مساله امروزه تحقیق در مورد این داروها گسترش یافته است. بنابراین، در مطالعه حاضر اثر عصاره گیاه شقایق بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی در مورد بررسی قرار گرفت. در یک مطالعه اولیه، اثر عصاره به تنهایی بررسی شد تا معلوم شود که آیا این عصاره خواص پاداشی دارد یا خیر؟

## مواد و روش‌ها

### عصاره‌گیری

گیاه کامل شقایق از مناطق اطراف کرمانشاه در اواخر فروردین ماه سال ۱۳۸۲ جمع‌آوری، در سایه خشک، به آزمایشگاه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل و توسط مهندس کمالی‌نژاد مورد شناسایی قرار گرفت و کد P-147 به آن داده شد. سپس گیاه خشک شده پودر شده و در دستگاه تقطیر با حرارت کم، عصاره آبی - الکلی گیاه گرفته شد. برای این منظور، ۵۰ گرم از پودر کامل گیاه خشک شده در یک مخزن شیشه‌ای ریخته شد و به آن ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول اتانول ۵۰ درصد (حجمی - حجمی) اضافه شد و برای مدت ۲۰ ساعت در دمای اتاق برای خیساندن قرار گرفت. در این مدت مخزن به آرامی چرخانده می‌شد. پس از آن، محتوای مخزن فیلتر شده و اتانول در دمای ۳۳ درجه سانتی‌گراد و در فشار پایین تبخیر شد. آب عصاره نیز پس از چند روز به آرامی تبخیر شد و پودر عصاره به جا ماند. از هر ۱۰۰ گرم پودر کامل گیاه، ۱۵ گرم عصاره به دست



شده و نيم ديگر در طرف مقابل (به اين ترتيب طراحي به صورت متعادل<sup>۱</sup> بود) قرار گرفتند.

### ب) مرحله شرطی سازی

برای اینکه حيوان را به مکان معینی شرطی کنیم، طی مدت سه روز به طور متناوب به آنها دارو تزریق می کردیم. به اين ترتيب که در ساعت ۹ صبح روز دوم، پس از توزین حیوانات، مورفین (یا عصاره) را به صورت زیر جلدی (یا داخل صفاقي) به هر حیوان تزریق و پس از بستن دريچه گیوتینی آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در یکی از دو قسمت دستگاه قرار دادیم. شش ساعت بعد پس از توزین مجدد به حیوانات سالیین تزریق کردیم و آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در قسمت مخالف قرار دادیم. در روز سوم زمان تزریق مورفین و سالیین را بر عکس کردیم (صبح سالیین و عصر مورفین). در روز چهارم زمان تزریقات مانند روز دوم بود.

### ج) مرحله پس از شرطی سازی

در روز پنجم آزمایشها (آخرین روز هر دوره آزمایش)، ابتدا دريچه گیوتینی را برداشتیم و سپس هر حیوان در داخل دستگاه قرار گرفت تا برای مدت ۱۰ دقیقه آزادانه در هر دو قسمت دستگاه حرکت کند. مدت زمان توقف هر حیوان در هر قسمت دستگاه ثبت شد و زمان توقف در قسمت دریافت دارو<sup>۲</sup> از زمان توقف حیوان در قسمت دریافت سالیین<sup>۳</sup> کم شد که به عنوان نمره شرطی شدن<sup>۴</sup> و به عنوان نمادی از اثر دارو در القاء شرطی شدن در نظر گرفته شد.

### داروها

در این تحقیق، مورفین سولفات (تماد-ایران) استفاده شد. مورفین در سالیین حل شده و با حجم ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل زیر جلدی مورد استفاده قرار گرفت. عصاره گیاه نیز پس از توزین در سالیین حل شد و به صورت داخل صفاقي مورد استفاده قرار گرفت. گروههای کنترل در هر قسمت سالیین را به صورت زیر جلدی یا داخل صفاقي دریافت کردند.

آمد. این عصاره در سالیین حل شد و به صورت داخل صفاقي به حیوانات تزریق شد.

### حیوانات

در این تحقیق از موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفسهای ۱۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد، با آب و غذای کافی نگهداری می شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

### روش القای ترجیح مکان شرطی شده

برای انجام آزمایش ترجیح مکان شرطی شده از دستگاه چوبی مخصوصی استفاده شد که از دو قسمت مجزا تشکیل شده است [۱۲]. این دو قسمت دارای ابعاد مساوی ۱۵\*۱۵\*۱۵ سانتی متر (طول و عرض و ارتفاع) هستند که توسط یک دريچه گیوتینی مرکزی می توانند با هم در ارتباط باشند. رنگ دیوارههای هر دو طرف سفید اما دیوارههای هر قسمت دارای تزئینات متمایز از طرف دیگر بود. کف هر قسمت نیز دارای خراشیدگیهایی بود که از طرف مقابل متمایز بود (جهت خراشیدگیها در یک طرف عمود بر دريچه مرکزی و در طرف دیگر موازی با دريچه مرکزی بود). دوره آزمایش ترجیح مکان شرطی شده پنج روز بود که شامل مراحل زیر است:

### الف) مرحله پیش شرطی سازی

در اولین روز هر دوره که روز آشنایی نامیده می شود پس از برداشتن دريچه گیوتینی، هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه قرار گرفته تا آزادانه در دستگاه گردش کرده و با محیط آن آشنا شود. زمان سپری شده در هر قسمت دستگاه در این روز ثبت می شود. نتایج نشان داد که در این دستگاه حیوانات تمایل ذاتی به هیچ کدام از دو قسمت نشان نمی دهند و بنابراین از روش غیر طرفدار<sup>۱</sup> برای ادامه کار استفاده شد. در این روش نیمی از حیوانات در هر سری در یک قسمت شرطی

<sup>1</sup> Cuonterbalance

<sup>2</sup> Drug-Paired

<sup>3</sup> Saline-Paired

<sup>4</sup> Conditioning Score

<sup>1</sup> Un-Biased



## گروه‌بندی دارویی

در ابتدا به منظور تعیین دوز موثر مورفین در القای ترجیح مکان شرطی شده، منحنی دوز- پاسخ مورفین به دست آمد. همین کار برای عصاره نیز انجام شد و در نتیجه دوزهای موثر هر دو دارو شناخته شدند (البته دوزهای به کار رفته از عصاره در این تحقیق بی‌اثر بودند).

## بررسی اثر عصاره بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین

در این مرحله دوزهای مختلف عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به حیوانات تزریق شد. در روز آزمون حیوانات بدون هیچ‌گونه تزریقی مورد آزمایش قرار گرفتند.

## بررسی اثر عصاره بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین

در ادامه بررسی در چهار گروه از حیوانات در روزهای القای شرطی شدن، مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. در روز آزمون ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش به سه گروه از حیوانات عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰) تزریق کردیم و حیوانات را به مدت ۱۰ دقیقه مورد آزمون قرار دادیم.

## تجزیه و تحلیل داده‌ها

اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد ( $SEM \pm Mean$ ) نمره شرطی شدن بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست توکی استفاده شد.  $p < 0.05$  مرز معنی‌دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

## نتایج

### - القای ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی

در این آزمایش، موش‌ها به چهار گروه تقسیم شدند. یک گروه سالی (به روش ذکر شده در قسمت روش‌ها) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین را به منظور القای ترجیح مکان

شرطی شده دریافت کردند. تجویز مورفین سبب افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت مورفین نسبت به زمان سپری شده در قسمت دریافت سالی (ترجیح مکان شرطی شده)  $[F(3,28)=3.12, p<0.05]$  (شکل شماره ۱). چون دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موثرترین جواب را القا کرد، در قسمت‌های بعدی آزمایش از این دوز استفاده گردید.

### - القای ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی

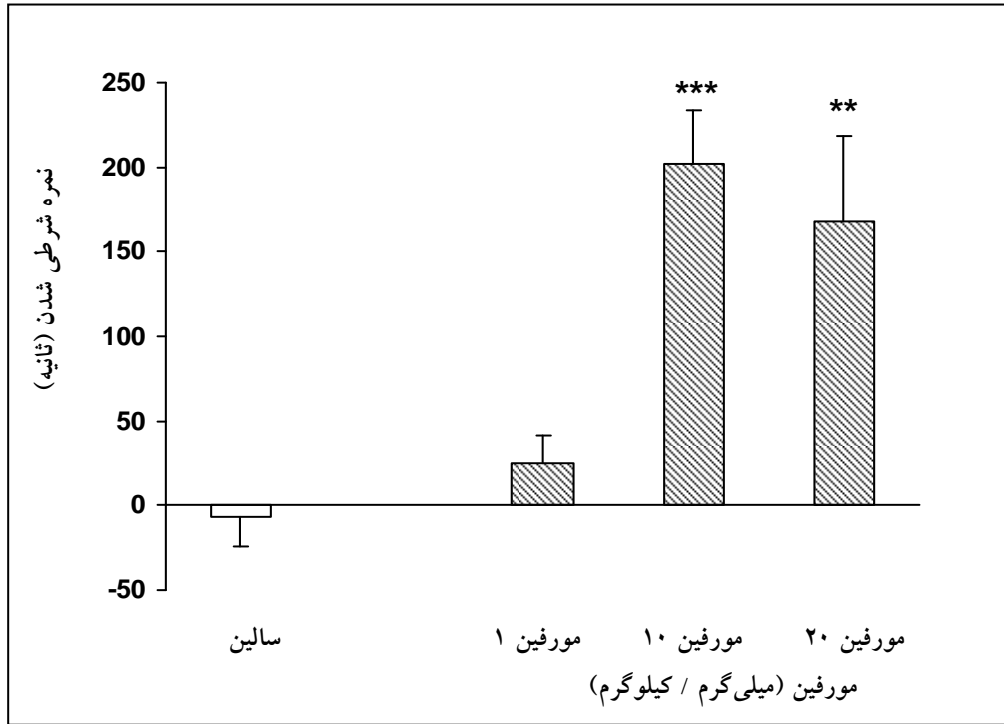
در دور دوم آزمایش‌ها اثر عصاره گل شقایق در القای ترجیح مکان شرطی شده مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف عصاره گل شقایق (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، اثری بر زمان سپری شده در قسمت دریافت دارو ندارد  $[F(3,28)=1.2, P>0.05]$  (شکل شماره ۲).

### - بررسی اثر عصاره گل شقایق بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین

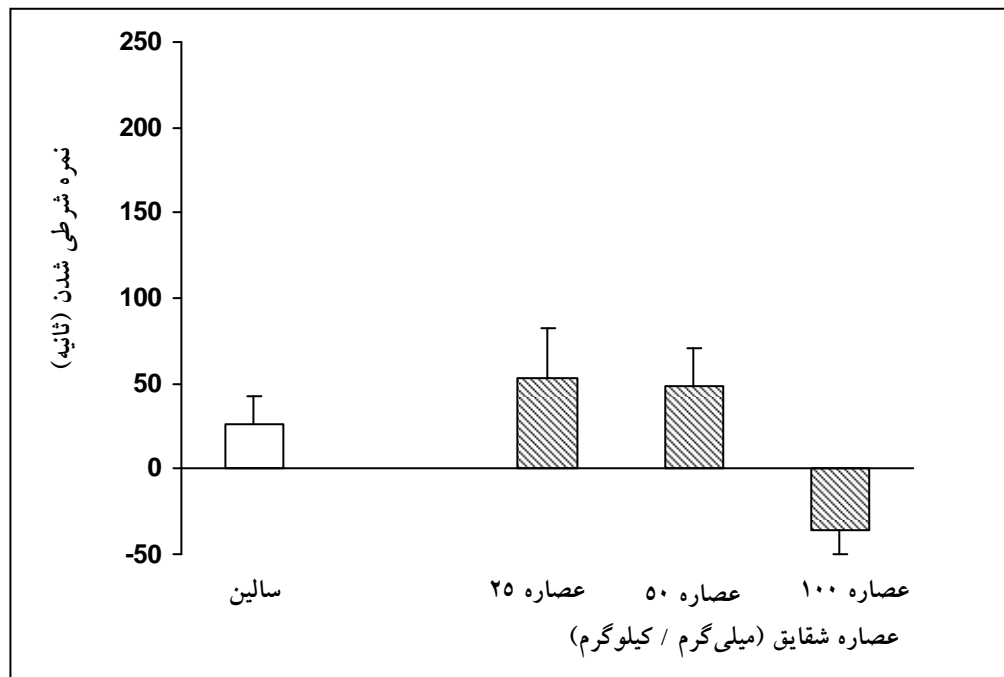
در این سری از آزمایش‌ها نیز از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در روزهای آموزش قبل از تجویز مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یکی از سه دوز عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰) را دریافت کردند، و به گروه چهارم سالی داده شد. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره اثر مورفین را در القای ترجیح مکان شرطی شده به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد  $[F(3,28)=15, p<0.0001]$  (شکل شماره ۳).

### - بررسی اثر عصاره گل شقایق بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین

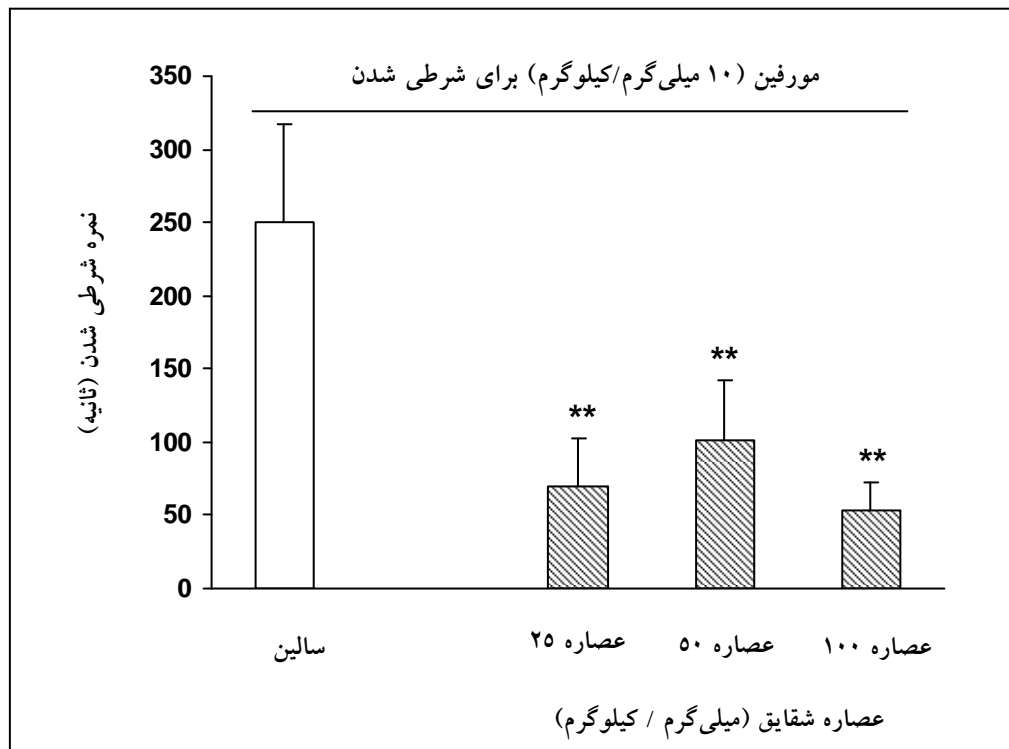
در این قسمت ابتدا چهار گروه حیوان انتخاب شدند. همه گروه‌ها در روزهای آموزش به روشی که در قسمت قبل ذکر شد، مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. در روز آزمون، ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش به سه گروه از حیوانات سه دوز از عصاره (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰) تزریق شد و به گروه چهارم سالی داده شد. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره، بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را کاهش می‌دهد  $[F(3,28)=7.54, p<0.001]$  (شکل شماره ۴).



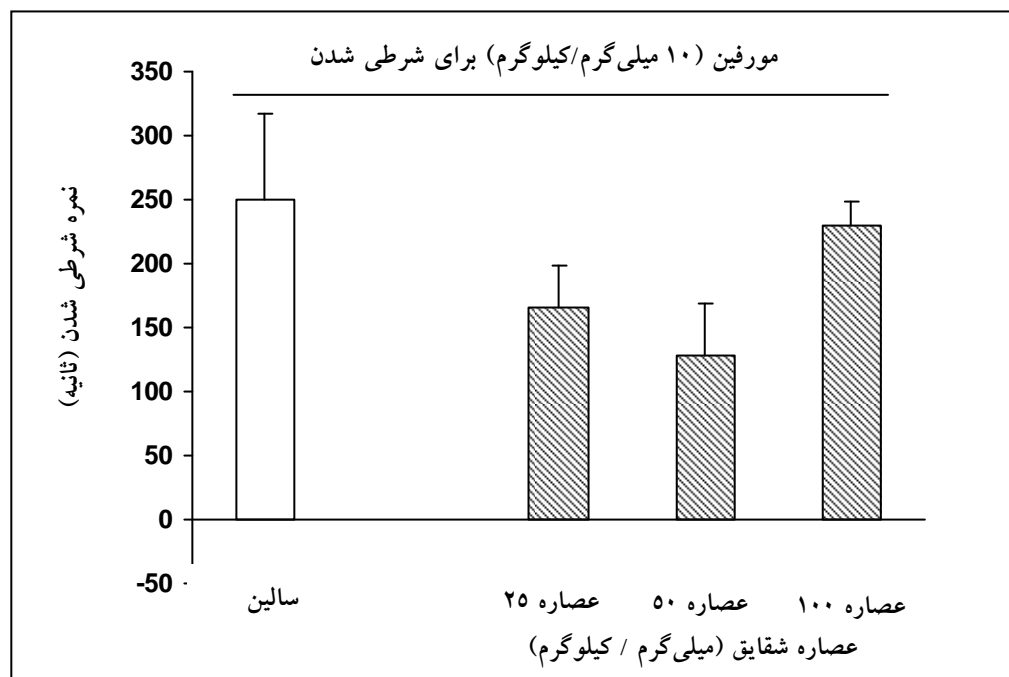
شکل شماره ۱- اثر مورفین در القای ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. تمام موش‌ها به روشی که در بخش روش‌ها ذکر شد در روزهای آموزش مورفین دریافت کردند. در روز تست، تمام حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنان‌که در شکل پیداست، تزریق مورفین به حیوانات باعث افزایش معنی‌دار زمان توقف در قسمت دریافت مورفین می‌شود. تجویز سالین در روزهای آموزش اثری را در القای ترجیح یا تفرق مکانی ندارد. این نتیجه در مورد دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین قوی‌تر بود. نتایج به صورت (SEM ± Mean) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است.  $p < 0.01$  \*\*



شکل شماره ۲- اثر عصاره گیاه شقایق در القای ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. تمام موش‌ها به روشی که در بخش روش‌ها ذکر شد در روزهای آموزش عصاره گیاه شقایق دریافت کردند. در روز تست، تمام حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنان‌که در شکل پیداست، تزریق دوزهای مختلف عصاره به حیوانات باعث تغییر معنی‌داری در زمان توقف در قسمت دریافت دارو نشده است. نتایج به صورت (SEM ± Mean) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است.



شکل شماره ۳- اثر تجویز عصاره شقایق بر کسب (ایجاد) ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. حیوانات به روشی که در قسمت روش‌ها گفته شد در روزهای آموزش ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین عصاره گیاه شقایق (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت می‌کردند. در روز تست، حیوانات بدون دریافت هیچ دارویی به مدت ۱۰ دقیقه مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج به صورت (SEM ± Mean) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است.  $p < 0.01$ \*\*



شکل شماره ۴- اثر تجویز عصاره گیاه شقایق بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی. حیوانات به روشی که در قسمت روش‌ها گفته شد در روزهای آموزش مورفین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت می‌کردند. در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون هر حیوان ابتدا دوزهای مختلف عصاره گیاه شقایق (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت می‌کرد و سپس به مدت ۱۰ دقیقه مورد مطالعه قرار می‌گرفت. نتایج به صورت (SEM ± Mean) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است.

## بحث

شود. در هر حال، مکانیسم عمل عصاره بر کار مورفین دقیقاً روشن نیست و در آینده باید بیشتر بررسی شود.

در دنباله، نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تجویز حاد عصاره گیاه شقایق نمی‌تواند به مهار بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین منجر شود. باید اشاره شود که بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین نیز یک پدیده بسیار پیچیده بوده و بر اساس مکانیسم‌های پاداشی و حافظه که در نقاطی مثل هسته آکومبانس و هیپوکمپ جمع‌بندی می‌شوند قرار دارد [۱۵، ۱۶]. این مکانیسم‌ها در هنگام تزریق مورفین در مغز القا شده و هنگامی که حیوان در محیطی قرار می‌گیرد که قبلاً مورفین دریافت کرده بود، قرار می‌گیرد، فعال شده و حیوان به رفتاری روی می‌آورد که رفتار جستجوی دارو نامیده می‌شود [۱۶]. نتایج حاضر بیانگر آن است که عصاره گیاه شقایق توانایی مهار مکانیسم‌های پاداشی و یا حافظه‌ای فعال شده در اثر تزریقات قبلی مورفین را ندرد.

باید در نظر داشت که رفع بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین توسط عصاره گیاه شقایق ممکن است توسط مکانیسم‌های غیر مستقیمی باشد که هنوز شناخته نشده‌اند و در نهایت، یک برهم‌کنش فارماکوکینتیک ممکن است که بین مورفین و عصاره گیاه شقایق رخ داده باشد که در حالت بیان این مکانیسم وجود ندارد بنابراین عصاره تنها بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین موثر است. در یک نتیجه‌گیری کلی باید عنوان کرد که نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره گیاه شقایق بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین موثر است و ممکن است که این عصاره در موارد انسانی نیز برای ترک وابستگی روانی موثر باشد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از سرکار خانم راضیه صحرايي که در امر جمع‌آوری نمونه‌ها کمک شایانی نمودند، کمال تشکر را دارند. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است، بدین وسیله از حمایت مرکز مذکور تشکر می‌شود.

این مطالعه نشان داد که حیوانات ترجیح کاملاً واضحی برای مکان دریافت مورفین نسبت به مکان دریافت سالیین از خود نشان می‌دهند. این نتایج با نتایج قبلی در این زمینه همخوانی دارد و نشان می‌دهد که خواص پاداشی مورفین می‌تواند با عوامل محیطی جفت شده و به این عوامل که به خودی خود اثری ندارند، خواص شرطی شدن ببخشد [۱۲، ۱۷، ۱۸]. بعلاوه، در تحقیق حاضر عصاره گیاه شقایق نتوانست اثرات سرخوشی‌آور و یا تنفرزا از خود نشان دهد. از آنجا که این عصاره دارای خواص اوپیویدی ملایمی است [۱، ۱۳]، ممکن است این تصور اولیه وجود داشته باشد که عصاره بتواند اثری را در القای خواص پاداشی (یا تنفری) از خود نشان دهد. اما نتایج حاضر نشان می‌دهند که این عصاره- در بررسی حاضر- قادر به القای اثری نیست. در ادامه باید اشاره شود که تاکنون نیز اثر سرخوشی‌آوری از این عصاره گزارش نشده است [۱۴].

مشاهدات این مطالعه نشان می‌دهند که تزریق مزمن عصاره گیاه شقایق در روزهای القای ترجیح مکان شرطی شده قبل از تزریق مورفین، قادر به مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین است. باید اشاره شود که عصاره در تمام مقادیر به کار رفته قادر به این کار بود. القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین یک پدیده بسیار پیچیده است و دستگاه‌های نوروترانسمیتری متفاوت و مختلفی شامل دستگاه‌های اوپیویدی، دوپامینی و گابائریک در آن دخالت دارند [۹، ۱۰]. بعلاوه، نواحی مختلفی از مغز مانند تگمستوم شکمی، هسته آکومبانس و هیپوکامپ در القای این پدیده دخالت دارند [۱۵]. عصاره گیاه شقایق دارای خواص اوپیویدی ملایمی است. همچنین این عصاره دارای خواص ضد دوپامینی و ضد کولینرژیک است [۱۴]. به نظر می‌رسد که عصاره با این مکانیسم‌ها توانسته است که از بروز خواص پاداشی مورفین جلوگیری کند. باید یادآور شد که تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که مهار سیستم‌های اوپیویدی، دوپامینی و کولینرژیک [۱۶] می‌تواند به مهار خواص پاداشی مورفین منجر



## منابع

- intracranial place preference studies. *Behavioral Brain Research* 1999; 101: 129-152.
11. Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology* 1998; 56: 613-672.
  12. Zarrindast MR, Karami M, Sepehri H, Sahraei H. Influence of nitric oxide on morphine-induced conditioned place preference in the rat central amygdala. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 453, 81-89.
  13. Matysik G, Benesz M. Thin-layer chromatography and densitometry of anthocyanins in the petals of red poppy during development of the flowers. *Chromatographia* 1991; 32: 19-22.
  14. Soulimani R, Younos C, Jarmouni-Idrissi S, Bousta D, Khalouki F, Laila A. Behavioral and pharmacotoxicological study of *Papaver rhoeas* L. in mice. *J. Ethnopharmacol* 2001; 74: 265-274.
  15. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu. Rev. Psychol.* 2003; 54: 25-53.
  16. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioral principles, methods and terms. *Trends Pharmacological Science* 1992; 13: 170-176.
  17. Sahraei H, Ghoshooni H, Salimi SH, Mohseni Astani A, Shafaghi B, Falahi M, Kamalnegad M. The effects of fruit essential oil of *Pimpinella anisum* on acquisition and expression of morphine induced conditioned place preference in mice. *Ethnopharmacology* 2002; 80: 43-47.
  18. Sahraei H, Ghazzaghi H, Zarrindast MR, Ghoshooni H, Sepehri H, Haeri-Rohani A. The role of alpha-adrenoceptor mechanism(s) in morphine-induced conditioned place preference in female mice. *Pharmacol. Biochem. Behave.* 2004; 78: 135-141.
  1. زرگری علی، گیاهان دارویی. چاپ ششم. موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. ۱۳۷۵، جلد اول، صفحات ۹۱ - ۱۰۲.
  2. Kalva YN, Sanyar G. Alkaloids from Turkish *Papaver rhoeas* L. *Planta Medica* 1989; 55: 488.
  3. Slavik J, Slavikov L, Bochorakova J. Alkaloids from *Papaver rhoeas* ver. *Chelidonioides* O. Kuntze, *P. confine* Jord and *P. dubium*. *Collection of Czechoslovak Chemical Communication* 1989; 54: 1112-1118.
  4. Valnet J. *Phytotherapie*. 6th ed. Maloigne. Paris. France. 1992.
  5. Rey JP, Levesque J, Kposset JP, Rolot F. Analytical studies of isorhoeadine and rhoeagenine in petal extracts of *Papaver rhoeas* L. using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatography* 1992; 596: 276-280.
  6. Pourmotabbed A, Rostamian B, Manouchehri G, Pirzadeh-Jahromi G, Sahraei H, Ghoshooni H, Zardooz H, Kamalnegad M. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the expression and development of morphine-dependence in mice. *Ethnopharmacology* 2004; 95, 431-435.
  7. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci* 2001; 2: 119-128.
  8. Koob GF. Drug of abuse: anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 177-184.
  9. Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence* 1998; 51: 23-47.
  10. McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and

