مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۵، اردیبهشت ۱۳۹۶، صفحه ۶۷-۶۱

مقاله تحقیقی

ارزیابی نقش ۲-اکسو ۴-تیازولیدین-کربوکسیلیک اسید (-2-Oxo-4-Thiazolidine-Carboxylic Acid) بر کسب و بیان وابستگی به مورفین در موشهای نژاد NMRI نر

حسن سهرابیان (MSc)[۱]، هدایت صحرائی (PhD)[۲]، بشری هاتف (PhD)[۲]، غلام حسین مفتاحی (PhD)[۲*]

۱-گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال
۲-مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

دریافت: ۹۵/۱۰/۸، اصلاح: ۹۵/۱۱/۶، پذیرش: ۹۵/۱۲/۴

خلاصه

سابقه و هدف: در طی وابستگی به مورفین غلظت آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی کاهش می‌یابد که یکی از مهمترین آنها گلوتاتیون می‌باشد، بنابراین استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند اثرات ترک مورفین را کاهش دهد. لذا، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر دوزهای مختلف ۲-اکسو۴-تیازولیدین-کربوکسیلیک اسید (OTC = -2-Oxo-4-Thiazolidine-Carboxylic Acid) (فعال کننده آنزیم گلوتاتیون ترانسفراز) بر بیان و کسب وابستگی فیزیکی توسط مورفین می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI (۲۰-۳۰ گرم) در ۹ گروه ۸تایی استفاده شد. موشها به روش مارشال به مورفین وابسته شدند. OTC در دوزهای مختلف (۲۰ mg/kg، ۱۰، ۵) در روزهای القاء وابستگی (کسب) و یا روز تست (بیان) به حیوانات تزریق گردید. با تجویز نالوکسان دو نشانه اصلی سندرم ترک (تعداد پرش و مدفوع) مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: تجویز نالوکسان در موش‌هایی که در روزهای قبل مورفین دریافت کرده بودند باعث افزایش وزن مدفوع حیوانات (۰/۶۲±۰/۲ و ۰/۳±۰/۰۵ گرم به ترتیب در گروه مورفین و سالین) و تعداد پرش گردید (۴۶±۱۵ و ۱±۰/۲ در گروه مورفین و سالین: p<۰/۰۱) تجویز OTC نسبت به گروه سالین تغییر معنی‌داری در تعداد پرش و میزان مدفوع نداشت. OTC در روزهای القاء وابستگی سبب افزایش تعداد پرش و مقدار مدفوع (۰/۵۳±۰/۰۱ و ۱/۲±۰/۵، ۱±۰/۰۴، ۰/۶۲±۰/۰۱ به ترتیب دوزهای ۵ mg/kg ، ۱۰ ، ۲۰ و سالین:p<۰/۰۱) و در روز تست باعث افزایش تعداد پرش گردید (p<۰/۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تحریک گلوتاتیون ترانسفراز توسط OTC باعث تقویت کسب وابستگی فیزیکی به مورفین می‌شود.

واژه‌های کلیدی: مورفین، گلوتاتیون ترانسفراز، وابستگی، بیان، روش مارشال، اسهال.

مقدمه

بروز تحمل به اثرات مورفین از مهمترین دلایل محدودیت مصرف طولانی مدت آن است. از نظر بالینی تحمل به حالتی اطلاق می‌شود که دوز مؤثر مورفین در طی دوران درمان کارآئی خود را در القاء بی‌دردی از دست داده و نیاز به دوزهای بالاتر دارو بوجود می آید (۱). تحقیقات گسترده‌ای به منظور یافتن راه حل‌هائی برای کاهش تحمل به مورفین انجام شده است و اکنون از نظر سلولی-مولکولی و نیز از نظر ساختاری عملکرد مورفین در القاء تحمل شناخته شده است (۲). از نظر ساختاری، در هنگام بروز تحمل به مورفین تغییرات وسیع سلولی و مولکولی در نواحی مختلف دستگاه عصبی به وقوع می‌پیوندد. از مهمترین این تغییرات می‌توان به کاهش اندازه و تعداد سیناپس‌های دوپامینی (۳)، اوپیوئیدی (۴) و گلوتاماتی (۵) و نیز تغییر شکل نورون‌ها و کاهش نوروفیلامان‌های درون آنها اشاره کرد (۶). از نظر سلولی نیز غیر حساس شدن و یا تنظیم کاهشی تعداد گیرنده‌های اوپیوئیدی در مناطق مختلف دستگاه عصبی (۷)، افزایش بیوسنتز اوپیوئیدهای درونزاد مانند پرو-دایورفین و اندورفین و پرو-انکفالین (۸)، غیرحساس شدن گیرنده‌های گلوتاماتی ایونوتروپیکی (NMDA و AMPA/Kinase)، افزایش کارآئی گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی و غیرحساس شدن گیرنده‌های دوپامینی، کاهش بیوسنتز دوپامین و گلوتامات، افزایش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز و در نتیجه افزایش مقدار آدنوزین منوفسفات حلقوی و افزایش نفوذپذیری غشاء به یون سدیم نیز از عواقب بروز تحمل به مورفین در مغز است (۱۲-۹). همچنین افزایش فعالیت پروتئین کیناز C-گاما و نیز آنزیم ERK (Extracellular signal-Regulated-Kinase) و نیز کاهش سطح پروتئین IRS2 (Insulin-Receptor-Substrate2) در ناحیه تگمنتوم شکمی موش بزرگ آزمایشگاهی دیده شده است که با تجویز ژن آنتی‌سنس آن این پدیده مهار و در نتیجه تحمل القاء نشده است (۱۳). با این همه تحمل به همه اثرات مورفین ایجاد نمی‌شود و به همین دلیل با افزایش دوز مورفین خطر بروز عواقبی چون وقفه تنفسی و به دنبال آن مرگ برای مصرف کننده همواره وجود دارد. به همین دلیل یافتن راه‌هایی که بتواند تحمل به مورفین را کاهش داده و بی‌دردی آن را افزایش دهد از مهمترین اهداف برنامه‌های تحقیقاتی در این زمینه است. تحقیقات نشان داده‌اند که تحمل

▣ این مقاله حاصل پایان نامه حسن سهرابیان دانشجوی رشته زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران‌شمال می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر غلام حسین مفتاحی
آدرس: تهران، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج). تلفن: ۰۲۱-۲۶۱۲۷۲۸۶
E-mail: hossein.meftahi@bmsu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.5.8.7]
[DOI: 10.22088/jbums.19.5.61]

القاء شده با مورفین با تجویز توام مهار گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع NMDA از بین می‌رود (۱۴). در این زمینه همچنین مشخص شده است که تجویز داروی LY235959 که یک آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی است باعث بروز بی‌دردی در موشهای کوچک تحمل یافته به مورفین با روش پس کشیدن دم می‌گردد (۱۵).

از سوی دیگر، تجویز داخل نخاعی MK801 که یک داروی آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA می‌باشد، بی‌دردی به مورفین را در روش پس کشیدن دم تقویت می‌کند (۱۶). چون گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA حداقل قسمتی از کار خود را از طریق نیتریک اکساید انجام می‌دهند، محققان مختلف نشان داده‌اند که تجویز مهار کننده های آنزیم نیتریک اکساید نیز قادر به کاهش تحمل ناشی از مورفین در مدل‌های مختلف بررسی درد هستند (۱۹-۱۷). از سوی دیگر، نشان داده است که گلوتاتیون و نیز یکی از متابولیت‌های آن به نام S-Nitrosoglutathion، می‌توانند به عنوان آگونیست بر گیرنده‌های NMDA اثر کرده و پاسخ‌های خود را القاء کنند (۲۰). OTC [2-Oxo-(-)-4-Thiazolidine-Carboxylic Acid] به عنوان محرک تولید داخل سلولی گلوتاتیون عمل می‌کند (۲۱). با توجه به اینکه پس از تجویز مورفین ذخیره گلوتاتیون سلولها به سرعت تخلیه می‌شود، برخی از مطالعات گزارش کرده‌اند که در هنگام بروز وابستگی به مورفین، غلظت آنتی اکسیدان های طبیعی در بدن کاهش می‌یابد(۲۲).

همچنین، تجویز آنتی‌اکسیدانهای مختلف توانسته است از بروز سندرم ترک در مدل‌های حیوانی و نیز در انسان‌های معتاد جلوگیری کند. بنظر می‌رسد که مورفین پس از تزریق باعث افزایش متابولیسم در مغز می‌شود و داروهای آنتی‌اکسیدان با مهار این اثرات مورفین می‌توانند به عنوان یک عامل مهاری در کار مورفین تداخل کنند(۲۳). بنابراین با توجه به اینکه گلوتاتیون یکی از قویترین آنتی‌اکسیدانها به شمار می رود و تحقیقات متعدد نشان داده اند که تجویز مورفین می‌تواند به تخلیه سیستم آنتی‌اکسیدان درونی بدن منجر شود و مهمترین سیستمی که در این حالت بیشترین اثرپذیری را از خود نشان می‌دهد، سیستم گلوتاتیون می‌باشد، در تحقیق حاضر اثر تحریک این سیستم بر عوارض ناشی از وابستگی به مورفین بررسی شد. بنابراین، در تحقیق حاضر، دو نشانه اصلی سندرم ترک در حیوانات، پرش و مدفوع (اسهال) مورد بررسی قرار گرفتند. به عبارت دیگر هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر تحریک گلوتاتیون ترانسفراز توسط OTC در بیان و کسب وابستگی فیزیکی به مورفین می باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات: این مطالعه تجربی بر روی موشهای آزمایشگاهی کوچک نر نژاد NMRI با میانگین وزنی ۳۰-۲۵ گرم صورت گرفت. حیوانات از انستیتو پاستور خریداری شده و پس از انتقال به اتاق حیوانات در قفس‌های پلاستیکی شفاف مخصوص به ابعاد (۱۵ × ۳۰ × ۴۵) در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با آب و غذای مناسب و تازه و همچنین دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۴°C-۲۲ نگهداری شدند. آزمایشات بر طبق دستورالعمل‌های اخلاقی بین المللی و با تایید کمیته اخلاق انجام شد.

داروها: در تحقیق حاضر از مورفین سولفات (تماد-ایران)، نالوکسان هیدروکلراید (تولید دارو-ایران) و OTC (۲-اکسو ۴-تیازولیدین-کربوکسیلیک اسید) استفاده شد. داروها در سالین حل شده و با حجم ۱۰ mg/kg به صورت زیر جلدی تزریق شدند.

روش القای وابستگی به مورفین: حیوانات با روش Marshall به مورفین وابسته شدند (۲۴). مورفین سولفات سه بار در روز با دوزهای ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۲۵ mg/kg در ساعت اول، سه ساعت بعد و هشت ساعت بعد به حیوانات تزریق شد(جدول ۱). این کار سه روز ادامه می‌یافت. در روز چهارم (روز تست)، یک دوز منفرد مورفین (۵۰ mg/kg) در ساعت ۱۰ صبح به حیوانات تزریق گردید.

جدول ۱. روش Marshall جهت ایجاد وابستگی به مورفین(۲۴)

ساعت تزریق مورفین / روزها	ساعت اول	سه ساعت بعد	هشت ساعت بعد
روز اول	۵۰ mg/kg	۵۰ mg/kg	۷۵ mg/kg
روز دوم	۷۵ mg/kg	۷۵ mg/kg	۱۰۰ mg/kg
روز سوم	۱۰۰ mg/kg	۱۰۰ mg/kg	۱۲۵ mg/kg

طراحی آزمایش و گروه های آزمایشی: در مطالعه حاضر از ۹ گروه آزمایشی و در هر گروه از ۸ سر حیوان استفاده گردید. همه داروها به صورت زیر جلدی تزریق شدند. به یک گروه مورفین سولفات، سه بار در روز با دوزهای مختلف (۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۲۵ mg/kg) بمدت سه روز به صورت زیر جلدی تزریق شد. در روز چهارم (روز تست) مورفین سولفات (۵۰ mg/kg) در ساعت ۱۰ صبح به حیوانات تزریق شده و دو ساعت بعد به حیوانات نالوکسان (۲ mg/kg) تجویز شد و بلافاصله به منظور بررسی علائم سندرم ترک، حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه زیر محفظه‌ای استوانه‌ای قرار داده شدند و تعداد پرش و میزان مدفوع اندازه‌گیری گردید.

برای اندازه گیری وزن مدفوع در کف محفظه استوانه‌ای کاغذ توزین شده قرار داده شد که پس از پایان آزمایش کاغذ مذکور مجدداً توزین شده و اختلاف وزن کاغذ در ابتدا و انتهای آزمایش نموداری از میزان مدفوع حیوان را به دست می‌داد. به گروه شم، به جای مورفین سولفات، نرمال سالین تزریق شد. جهت بررسی اثر OTC برکسب وابستگی فیزیکی توسط مورفین، به سه گروه از حیوانات دوزهای مختلف OTC (۲۰ mg/kg، ۱۰، ۵) ۳۰ دقیقه قبل از مورفین تزریق گردید. این کار بمدت سه روز و روزی سه بار انجام شد. در روز چهارم حیوانات تنها مورفین ۵۰ mg/kg دریافت کردند.

سپس، دو ساعت بعد نالوکسان تزریق شد و بمدت ۳۰ دقیقه علایم سندرم ترک (تعداد پرشها و میزان مدفوع) در حیوانات اندازه‌گیری شد. جهت بررسی اثر OTC بر بیان وابستگی فیزیکی توسط مورفین، به سه گروه از حیوانات، دوزهای مختلف مورفین روزی سه بار تزریق شد. این کار تا سه روز ادامه یافت. در روز چهارم در ساعت ۱۰ صبح فقط دوز ۵۰ mg/kg مورفین تزریق شد. ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، دوزهای مختلف OTC (۲۰ mg/kg، ۱۰، ۵) به حیوانات تزریق گردید. سپس یک ساعت بعد با نالوکسان تست را انجام داده و میزان مدفوع و تعداد پرش‌ها بمدت ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری گردید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.5.8.7]
[DOI: 10.22088/jbums.19.5.61]

تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ۲۲ و آزمون آماری واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست Tukey تجزیه و تحلیل شدند و p<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تاثیر تجویز مکرر مورفین برالقاء وابستگی درموش‌های کوچک آزمایشگاهی: در این بخش موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه دوزهای مختلف مورفین (۵۰،۷۵،۱۰۰و ۱۲۵ mg/kg) و گروه دیگر سالین (به روش ذکر شده در قسمت روشها) دریافت کردند. روز چهارم نالوکسان تجویز شد. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز نالوکسان سبب افزایش تعداد پرش (۱۵±۴۶ و ۲/۰±۱ به ترتیب در گروه مورفین و سالین) (p<۰/۰۰۱) و میزان مدفوع (۲/۰±۰/۶۲ و ۰/۰۵±۰/۳ گرم به ترتیب در گروه مورفین و سالین)(p<۰/۰۱) در گروه دریافت کننده مورفین نسبت به گروه دریافت کننده سالین گردید، که نشان میدهد تجویز دوزهای افزایش یابنده مورفین باعث القاء وابستگی در این حیوانات گردیده است.

بررسی اثر تجویز OTC برالقاء وابستگی فیزیکی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی: در این آزمایش حیوانات به چهار گروه تقسیم شدند. سه گروه از حیوانات دوزهای مختلف OTC (۵، ۱۰ و۲۰ mg/kg) و گروه چهارم سالین را در سه روز متوالی (همانند مورفین) دریافت کردند. روز چهارم همه گروه‌ها نالوکسان دریافت کردند. نتایج حاصل نشان داد که تجویز دوزهای مختلف OTC به تنهایی هیچ تاثیر معنی‌داری(p<۰/۰۵) بر تعداد پرش و میزان مدفوع ندارد (تعداد پرش: ۲±۵ و ۱/۵±۳، ۲±۴، ۰/۵±۲: میزان مدفوع: ۰/۰۱±۰/۳ و ۰/۰۲±۰/۲، ۰/۰۴±۰/۴، ۰/۰۱±۰/۲ بترتیب در دوزهای ۵ mg/kg ، ۱۰ ، ۲۰ OTC و سالین: (p<۰/۰۵) (جدول ۳).

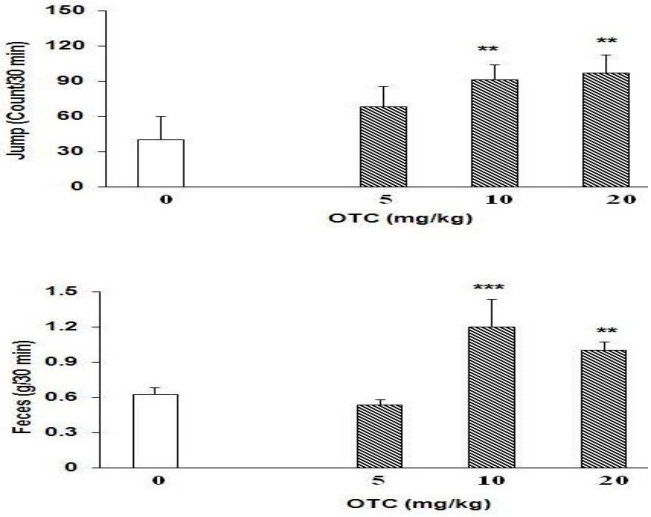
جدول ۳. اثر تزریق نالوکسان به موشهای تحت تیمار با OTC در دوزهای مختلف

متغیر / گروه	تعداد پرش در ۳۰ دقیقه Mean±SEM	میزان مدفوع (گرم) Mean±SEM
سالین	۲±۰/۵	۰/۰۱±۰/۲
۵ mg/kg OTC	۵±۲	۰/۰۱±۰/۳
۱۰ mg/kg OTC	۳±۱/۵	۰/۰۲±۰/۲
۲۰ mg/kg OTC	۴±۲	۰/۰۴±۰/۴

بررسی اثر OTC بر کسب وابستگی به مورفین درموشهای کوچک آزمایشگاهی: در این سری از آزمایش‌ها از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات قبل از هربار دریافت مورفین در روزهای القاء وابستگی یکی از سه دوز mg/kg ۵، ۱۰ و۲۰ OTC و گروه دیگر سالین دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز OTC اثر مورفین را در القای پرش (۱۷/۳±۶۸/۲ و ۱۳/۲۶±۹۰/۸، ۱۴/۲± ۹۷، ۱۸/۵±۴۰ بترتیب در دوزهای mg/kg ۵، ۱۰، ۲۰ OTC و سالین؛ p<۰/۰۱) و میزان مدفوع افزایش می‌دهد (۰/۰۱±۰/۵۳ و ۰/۵±۱/۲، ۰/۰۴±۱، ۰/۰۱±۰/۶۲ بترتیب در دوزهای mg/kg ۵، ۱۰، ۲۰ OTC و سالین:p<۰/۰۱) و این افزایش‌ها در هر دو حالت (پرش و مدفوع) وابسته به دوز می‌باشد (شکل ۱).

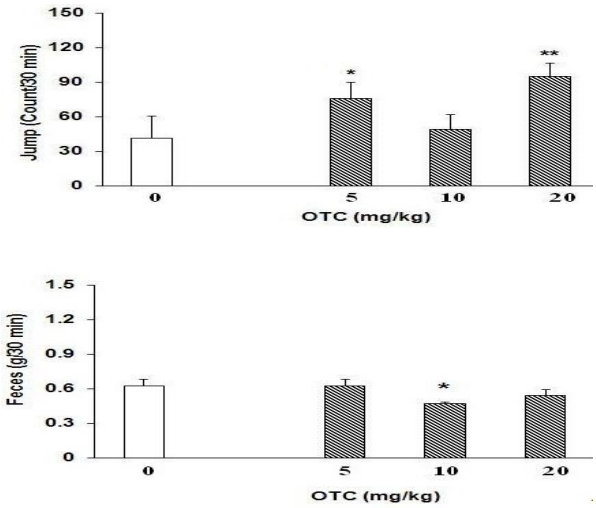
در روز تست باعث افزایش تعداد پرش (۱۹/۴۱±۷۵/۶۷ و ۱۶/۱۱±۴۸/۸۴، ۱۵/۶۸±۹۴/۵، ۱۵/۲۳±۴۱ به ترتیب در دوزهای mg/kg ۵، ۱۰، ۲۰ و سالین(p<۰/۰۱) گردید، اما مقدار مدفوع را بطور معنی‌داری کاهش داد (۰/۰۱۲±۰/۶۲ و ۰/۰۱۴±۰/۶۲، ۰/۰۱۰±۰/۴۷، ۰/۰۱۳±۰/۵۴ بترتیب در دوزهای mg/kg ۵، ۱۰، ۲۰ و سالین p<۰/۰۵).

بررسی اثرOTC بر بیان وابستگی به مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی: آزمایش ها نشان دادند که تجویز OTC اثرات متناقضی در بیان وابستگی به مورفین دارد، بدین صورت که باعث افزایش معنی‌دار تعداد پرش در دوزهای mg/kg ۵ و ۲۰ و کاهش معنی‌دار(p<۰/۰۵) اسهال در دوز mg/kg ۱۰ می‌گردید (تعداد پرش: ۱۹/۴۱±۷۵/۶۷ و ۱۶/۱۱±۴۸/۸۴، ۱۵/۶۸±۹۴/۵، ۱۵/۲۳±۴۱ بترتیب در دوزهای mg/kg ۵، ۱۰، ۲۰ و سالین: میزان مدفوع: ۰/۰۱۲±۰/۶۲ و ۰/۰۱۴±۰/۶۲، ۰/۰۱۰±۰/۴۷، ۰/۰۱۳±۰/۵۴ بترتیب در دوزهای mg/kg ۵، ۱۰، ۲۰ و سالین(p<۰/۰۵) (شکل ۲).



شکل ۱. بررسی اثر OTC بر کسب وابستگی به مورفین

حیوانات قبل از هربار دریافت مورفین در روزهای القاء وابستگی یکی از سه دوز ۵، ۱۰ و۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم OTC و گروه دیگرسالین دریافت کردند. نتایج به صورت (Mean±SEM) در مورد ۸ سر حیوان می‌باشد. p<۰/۰۱، p<۰/۰۰۱*****



شکل ۲. بررسی اثر OTC بر کسب وابستگی به مورفین

به حیوانات به روشی که در قسمت روشها گفته شد مورفین سولفات تزریق شد. در روز تست۳۰ دقیقه قبل از نالوکسان دوزهای مختلف OTC (۵ mg/kg، ۱۰، ۲۰) تزریق شد و میزان پرش و اسهال به مدت ۳۰ دقیقه پس از تجویز نالوکسان تست شدند. p<۰/۰۱، p<۰/۰۵***

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.5.8.7]
[DOI: 10.22088/jbums.19.5.61]

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز OTC اثر مورفین را در القای پرش و میزان مدفوع افزایش می‌دهد و این افزایش‌ها در هر دو حالت وابسته به دوز می‌باشد (درکسب وابستگی به مورفین). از طرف دیگر OTC در روز تست (در بیان وابستگی) باعث افزایش تعداد پرش گردید، اما مقدار مدفوع را بطور معنی‌داری کاهش داد.

وابستگی به مورفین از مهمترین عوارض مصرف طولانی مدت آن است که با بروز علائم مختلف در هنگام قطع مصرف آن همراه بوده و به تحریک فرد معتاد برای مصرف مجدد مورفین منجر می‌شود. وابستگی به مورفین با بروز علائم بسیار زیادی نمود پیدا می‌کند که مهمترین آنها عبارتند از: اسهال، تهوع، دل پیچه، احساس درد، سیخ شدن موها و دندان قورچه که در افراد معتاد به خوبی دیده می‌شود. در موش‌های کوچک آزمایشگاهی علائمی مانند افتادگی شکم و پرش نیز دیده می‌شود (۲۹-۲۵).

مطالعه حاضر نشان داد که بر خلاف انتظار تحریک سیستم گلوتاتیون باعث افزایش کسب وابستگی به مورفین می‌گردد، به نحوی که حیوانات وابسته به مورفین که با دوزهای مختلف OTC پیش‌درمانی شده بودند، هم پرش بیشتری را از خود نشان دادند و هم میزان دفع مدفوع در آنها افزایش یافته بود. این افزایش در هر دو حالت وابسته به دوز بود. به نظر می‌رسد که علاوه بر نقش مورفین در کاهش گلوتاتیون، عوامل دیگری را نیز باید در این زمینه در نظر گرفت. بایستی در نظر داشت که تحریک سیستم گلوتاتیون باعث کاهش ذخیره گلوتامات سلولی در اثر تبدیل آن به گلوتاتیون می‌شود. تحقیقات گذشته نشان داده‌اند که تحریک سیستم گلوتاماتی اثری بر مورفین در القاء وابستگی ندارد، اما مهار سیستم گلوتاماتی باعث مهار وابستگی و تحمل به مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌گردد. این اثر بیشتر در مورد گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی بیان شده است، و به نظر می‌رسد که این گیرنده‌ها نقش ویژه‌ای را در این امر بازی می‌کنند (۳۰).

بنابراین، در مطالعه حاضر، انتظار بر این بود که تحریک سیستم گلوتاتیون با خالی کردن ذخیره گلوتامات درون سلولی باعث کاهش تحمل به مورفین شود اما نتایج به دست آمده عکس این پیش بینی بود. در تحقیقات گذشته نشان داده شد که گلوتاتیون می‌تواند به صورت آگونیست گیرنده NMDA در نورون‌های کشت شده هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی عمل کند (۲۰). به همین ترتیب ممکن است که گلوتاتیون به عنوان آگونیست بر گیرنده های NMDA در نقاط دیگر دستگاه عصبی نیز عملکرد مشابهی داشته باشد، بنابراین به نظر می‌رسد، که داروی OTC با تحریک سیستم گلوتاتیون باعث تولید بیشتر این ماده شده و به دنبال رها شدن این ماده تاثیر مشابه گلوتامات از گلوتاتیون در روی سلول‌های دستگاه عصبی القاء گردیده است که نمود بیرونی آن افزایش تعداد پرش و میزان مدفوع در حیوانات وابسته به مورفینی بود که قبل از هربار مورفین، OTC دریافت می کردند. هر چند که در تحقیقات قبلی تحریک مستقیم سیستم گلوتاماتی اثر بخشی مهمی از خود بر کسب وابستگی به مورفین نشان نداده است، اما این امر نمی‌تواند به معنای عدم تاثیر سیستم گلوتامات در این زمینه باشد. زیرا مهار گیرنده‌های NMDA باعث مهار وابستگی به مورفین می‌گردند. بنابراین احتمالاً اگر دوز به کار رفته مورفین کاهش داده شود، ممکن است اثربخشی آگونیست‌ها برای القاء وابستگی از دوز ابتدایی ۲۵ mg استفاده شود تا اثربخشی OTC نمود بیشتری پیدا کند. همچنین در مطالعه حاضر، تجویز OTC اثر دوگانه‌ای را بر بیان وابستگی به مورفین از خود نشان داد، به نحوی که میزان پرش ابتدا افزایش و سپس کاهش یافته و دوباره افزایش یافت، هرچند که کاهش میزان پرش با گروه کنترل تفاوت نداشت، اما افزایش‌ها کاملاً معنی‌دار بودند. از سوی دیگر تجویز OTC باعث کاهش میزان مدفوع در حیوانات گردید که تنها در دوز ۱۰ mg/kg از نظر آماری معنی‌دار بود. این امر بیان کننده وجود سیستم‌های مختلف در بروز پدیده‌های اسهال و پرش در موش‌های وابسته به مورفین است. چرا که تحریک سیستم گلوتاتیون باعث افزایش پرش و کاهش اسهال در هنگام بیان وابستگی به مورفین گردیده است. به نظر می رسد که نقش سیستم گلوتاتیون در پدیده پرش و اسهال در موش‌های وابسته به مورفین، با هم یکسان نیست. نمی‌توان برای نقش آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون در این امر اهمیت زیادی قائل شد. چرا که تحقیقات قبلی با استفاده از اسید اسکوربیک نتایجی را نشان دادند که با تحقیق ما همخوانی ندارد(۳۲و۳۱).

اما باید در نظر داشت که هرکدام از داروهای آنتی‌اکسیدان موجود سیستم‌های نوروترانسمیتری مغز را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهند، بنابراین چند عامل را به طور همزمان فعال کرده و پاسخ پیچیده‌ای را القاء میکند. اما باید در نظر داشت که در تحقیق ما اثر OTC یک اثر کاملاً وابسته به دوز بود که نشان از وجود یک سیستم تاثیرپذیر تنظیمی در عملکرد آن داشت. البته نباید از نظر دور داشت که ممکن است تداخلی ناشناخته به صورت فارماکوکنیتیکی بین مورفین و OTC وجود داشته باشد که حاصل آن نتایج به دست آمده باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که تحریک گلوتاتیون ترانسفراز توسط OTC باعث تقویت کسب وابستگی فیزیکی به مورفین (هم افزایش پرش و هم افزایش مدفوع و در هر دو حالت وابسته به دوز بود) و بروز اثرات متناقض در بیان وابستگی به مورفین (افزایش پرش و کاهش اسهال) در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تشکر و قدردانی می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.5.8.7]
[DOI: 10.22088/jbums.19.5.61]

An Evaluation of the Role of OTC [(−)-2-Oxo-4-thiazolidinecarboxylic acid] in Acquisition and Expression of Morphine Dependence in Male NMRI Mice

H. Sohrabian (MSc) [1], H. Sahraei (PhD)[2], B. Hatef (PhD)[2],G.H. Meftahi (PhD)[*2]

1. Department of Biology,Faculty of Sciences, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, I.R.Iran
2. Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(5); May 2017; PP: 61-7
Received: Dec 28th 2016, Revised: Jan 25th 2017, Accepted: Jan 23th 2017

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: In morphine dependence, the concentration of natural antioxidants decreases and glutathione is one of the most important ones. Therefore, antioxidants may reduce morphine withdrawal symptoms. Therefore, the present study was conducted to analyze the effect of various concentrations of OTC [(−)-2-Oxo-4-thiazolidinecarboxylic acid] (glutathione transferase activator) on acquisition and expression of morphine dependence.

METHODS: In this experimental study, small male NMRI mice (20 – 30 g) were divided into 9 groups (n = 8). The mice became morphine-dependent using Marshall Method. The animals were administered with various concentrations of OTC (5, 10, 20 mg/kg) on days of inducing dependence (reception) or days of test (expression). Two main symptoms of withdrawal syndrome (the number of jumps and the weight of stools) were evaluated by administration of naloxone.

FINDINGS: Administration of naloxone in the mice that received morphine on previous days increased the weight of stools (0.62±0.2 and 0.3±0.05 in morphine and saline group, respectively) and the number of jumps (46±15 and 1±0.2 in morphine and saline group, respectively; $p<0.01$). OTC administration did not cause significant changes in the weight of stools and the number of jumps compared with saline group. OTC administration on days of reception increased the weight of stools and the number of jumps (0.53±0.01, 1.2±0.5, 1±0.04 and 0.62±0.01 in 5, 10, 20 mg/kg OTC and saline, respectively; $p<0.01$) and increased the number of jumps on days of test ($p<0.01$).

CONCLUSION: Results of the study demonstrated that stimulating glutathione transferase by OTC improves the acquisition of physical dependence to morphine.

KEY WORDS: *Morphine, Glutathione transferase, Dependence, Expression, Marshall Method, Diarrhea*.

Please cite this article as follows:

Sohrabian H, Sahraei H, Hatef B, Meftahi GH. An Evaluation of the Role of OTC [(−)-2-Oxo-4-thiazolidinecarboxylic acid] in Acquisition and Expression of Morphine Dependence in Male NMRI Mice. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(5):61-7.

[*]Corresponding author: G.H. Meftahi (PhD)
Address: Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
Tel: +98 21 26127286
E-mail: hossein.meftahi@bmsu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.5.8.7]
[DOI: 10.22088/jbums.19.5.61]

References

1.Harrison LM, Kastin AJ, Zadina JE. Opiate tolerance and dependence: receptors, G-proteins, and antiopiates. Peptides. 1998;19:1603-30.

2.Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. Br J. Pharmacol. 2008;154(2):384-96.

3.Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. Mole psychi. 2004;9(6):557-69.

4.Berger AC, Whistler JL. How to Design an Opioid Drug That Causes Reduced Tolerance and Dependence. Ann neurol. 2010;67(5):559-69.

5.Peters J, De Vries TJ. Glutamate mechanisms underlying opiate memories. Cold Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(9):a012088.

6.Jaquet PE, Ferrer-Alcón M, Ventayol P, Guimón J, García-Sevilla JA. Acute and chronic effects of morphine and naloxone on the phosphorylation of neurofilament-H proteins in the rat brain. Neurosci Lett. 2001;304(1):37-40.

7.Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev. 2001;81(1):299-343.

8.Law PY, Loh HH, Wei LN. Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependence. Neuropharmacol. 2004;47(1):300-11.

9.Guo Y, Wang HL, Xiang XH, Zhao Y. The role of glutamate and its receptors in mesocorticolimbic dopaminergic regions in opioid addiction. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(6):864-73.

10.Mohammadian Z, Sahraei H, Meftahi GH, Ali-Beik H. Effects of unilatral-and bi-lateral inhibition of rostral ventral tegmental area and central nucleus of amygdala on morphine-induced place conditioning in male Wistar rat. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2017;44(3):403-12.

11.Motahari AA, Sahraei H, Meftahi GH. Role of nitric oxide on dopamine release and morphine-dependency. Basic Clin Neurosci. 2016;7(4):283.

12.Meftahi GH, Janahmadi M, Eslamizade MJ. Effects of resveratrol on intrinsic neuronal properties of CA1 pyramidal neurons in rat hippocampal slices. physiology and pharmacology. Physiol Pharmacol. 2014;18 (2), 144-155

13.Harvey BK, Hope BT, Shaham Y. Tolerance to opiate reward: role of midbrain IRS2-Akt pathway. Nature Neurosci. 2007;10(1):9-10.

14.Ribeiro Do Couto B, Aguilar MA, Manzanedo C, Rodriguez-Arias M, Minarro J. Effects of NMDA receptor antagonists (MK-801 and memantine) on the acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice. Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry. 2004;28(6):1035-43.

15.Ozdemir E, Bagcivan I, Gursoy S. Modulation of morphine analgesia and tolerance in rats by NMDA receptor antagonists. Neurophysiol. 2012;44(2):123-30.

16.Luger TJ, Lorenz IH, Grabner-Weiss C, Hayashi T. Effect of the NMDA-antagonist, MK 801, on benzodiazepine-opioid interactions at the spinal and supraspinal level in rats. Br J Pharmacol. 1995;114(5):1097-103.

17.Toda N, Kishioka S, Hatano Y, Toda H. Modulation of opioid actions by nitric oxide signaling. Anesthesiol. 2009;110(1):166-81.

18.Bahari Z, Manaheji H, Hosseinmardi N, Meftahi GH, Sadeghi M, Danialy S, Noorbakhsh SM. Induction of spinal long-term synaptic potentiation is sensitive to inhibition of neuronal NOS in l5 spinal nerve-transected rats. EXCLI. 2014;13:751-60.

19.Bahari Z, Manaheji H, Dargahi L, Daniali S, Norozian M, Meftahi GH, Sadeghi M. Time Profile of nNOS Expression in the Spinal Dorsal Horn after L5 Spinal Root Transection in Rats. Neurophysiol. 2015;47(4):287-94.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.5.8.7]
[DOI: 10.22088/jbums.19.5.61]

20.Chueh SH. S-Nitrosoglutathione and glutathione act as NMDA receptor agonists in cultured hippocampal neurons. Acta pharmacologica Sinica. 2006;27(7):853-60.

21.Terrill JR, Boyatzis A, Grounds MD, Arthur PG. Treatment with the cysteine precursor l-2-oxothiazolidine-4-carboxylate (OTC) implicates taurine deficiency in severity of dystropathology in mdx mice. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45(9):2097-108.

22.Yun J, Lee Y, Yun K, Oh S. Bergenin decreases the morphine-induced physical dependence via antioxidative activity in mice. Arch Pharm Res. 2015;38(6):1248-54.

23.Bakar NH, Hashim SN, Mohamad N, Husain R, Adnan LH, Shariff H, Zakaria NH. Role of oxidative stress in opiate withdrawal and dependence: Exploring the potential use of honey. J App Pharm Sci. 2015;5(12):159-61.

24.Haghparast A, Khani A, Lashgari R, Fallahian S. Reducing the time and dose of morphine application used in Marshall and Grahame-Smith method for induction of morphine tolerance and dependence in mice. Drug Alcohol Depend. 2008;93(1):185-9.

25.Cami J,Farre M. Drug addiction. New Engl J Med. 2003;349:975-86.

26.Chalabi-Yani D, Sahraei H, Meftahi GH, Hosseini SB, Sadeghi-Gharajehdaghi S, Beig HA, Bourbour Z, Ranjabaran M. Effect of transient inactivation of ventral tegmental area on the expression and acquisition of nicotine-induced conditioned place preference in rats. Iran Biomed J. 2015;19(4):214.

27.Hosseini SB, Sahraei H, Mohammadi A, Hatef B, Meftahi GH, Chalabi-Yani D, Alibeig H, Sadeghi-Gharajehdaghi S, Ranjabaran M. Inactivation of the nucl. accumbens core exerts no effect on nicotine-induced conditioned place preference. Neurophysiol. 2015;47(4):295-301.

28.Ghodrat M, Sahraei H, Razjouyan J, Meftahi GH. Effects of a saffron alcoholic extract on visual short-term memory in humans: a psychophysical study. Neurophysiology. 2014;46(3):247-53.

29.Asalgoo G, Jahromi GP, Meftahi GH, Sahraei H. Posttraumatic stress disorder (PTSD): mechanisms and possible treatments. Neurophysiol. 2015;47(6):482-9.

30.Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. Biochem pharmacol. 2008;75(1):218-65.

31.Kulkarni SK, Deshpande C, Dhir A. Ascorbic acid inhibits development of tolerance and dependence to opiates in mice: Possible glutamatergic or dopaminergic modulation. Indian J Pharm Sci. 2008;70(1):56-60.

32.Sadeghi-Gharajehdaghi S, Sahraei H, Bahari Z, Meftahi GH, Jahromi GP, Ali-Beik H. Effect of amygdaloid complex inhibition on nicotine-induced conditioned place preference in rats. J App Pharma Sci. 2017;7(03):40-7.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.5.8.7]
[DOI: 10.22088/jbums.19.5.61]