

## The effect of 5-HT<sub>2A</sub> receptor stimulation on morphine withdrawal symptoms in mice

Nasrin Hashemi-Firouzi<sup>1</sup>, Siamak Shahidi<sup>2</sup>, Simin Afshar<sup>3</sup>, Parisa Habibi<sup>4</sup>, Mahdi Ramezani<sup>5</sup>

1. Associate Professor, Neurophysiology Research Center, Hamadan University of medical Science, Hamadan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-8136-6447

2. Professor, Department of Physiology and Neurophysiology Research Center, Hamadan University of medical Science, Hamadan, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8196-5223

3. Assistant Professor, Neurophysiology Research Center, Hamadan University of medical Science, Hamadan, Iran .ORCID ID: 0000-0001-6582-9547

4. Assistant Professor, Department of Physiology, Hamadan University of medical Science, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5311-8630

5. Assistant Professor, Anatomical Sciences, Hamadan University of medical Science, Hamadan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-6290-5265

(Corresponding Author), Tel: +98-81-38381941, Email: m.ramezani@umsha.ac.ir. ORCID ID: 0000-0002-6290-5265

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Serotonergic system has a role in morphine dependence and withdrawal symptoms via its receptors. On the other hand, the effect of 5-HT<sub>2A</sub> receptor on withdrawal symptoms has not been evaluated completely. The aim of this study was to investigate the effect of 5-HT<sub>2A</sub> receptor stimulation on morphine withdrawal symptoms in male mice.

**Materials and Methods:** This experimental study included twenty eight male NMRI mice (20-25g). Morphine dependency was induced in a five- day schedule by 6, 16, 26, 36, 46, 56 and 66 mg/kg doses respectively. On the fifth day, 2 hours after a single dose of morphine, naloxone was injected (3 mg/kg) and the scores (from 0 to 3) of withdrawal symptoms including number of jumps, teeth chattering, writing, head shakes, limbs shakes, and percentage of body weight loss were recorded for 30min. The treatment group received different doses of TCB-2 (0.3, and 2.5mg/kg; Intraperitoneally).

**Results:** Withdrawal symptoms in the morphine-dependent mice were significantly more frequent than those in the control mice. Different doses of TCB-2 significantly increased some of the morphine withdrawal symptoms in the experimental groups.

**Conclusion:** The present study indicated that stimulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptor via its agonist exacerbated the morphine withdrawal symptoms. Further studies are recommended to better understand the role of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor in morphine dependence and withdrawal.

**Key words:** 5-HT<sub>2A</sub> receptor, Morphine, Withdrawal syndrome, Mice

**Received:** April 23, 2022

**Accepted:** Aug 22, 2022

**How to cite the article:** Nasrin Hashemi-Firouzi, Siamak Shahidi, Simin Afshar, Parisa Habibi, Mahdi Ramezani . The effect of 5-HT<sub>2A</sub> receptor stimulation on morphine withdrawal symptoms in mice. *SJKU* 2023;28(2):40-50.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## اثر تحریک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> بر علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش سوری

نسربین هاشمی فیروزی<sup>۱</sup>، سیامک شهیدی<sup>۲</sup>، سیمین افشار<sup>۳</sup>، پریسا حبیبی<sup>۴</sup>، مهدی رمضانی<sup>۵</sup>

۱. استادیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید: ۶۴۴۷-۸۱۳۶-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. استاد، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید: ۵۲۲۳-۸۱۹۶-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. استادیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

۴. استادیار؛ گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید: ۸۶۳۰-۵۳۱۱-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۵. استادیار، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. پست الکترونیک: am.ramezani@umsha.ac.ir. تلفن ثابت: ۰۸۱-۳۸۳۸۱۹۴۱. کد ارکید:

۵۲۶۵-۶۲۹۰-۰۰۰۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** سیستم سروتونرژیک از طریق گیرنده‌های خود در روند وابستگی و بروز علائم سندرم محرومیت مرفین نقش دارد. از سوی دیگر اثر گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> بر علائم ترک اعتیاد به طور کامل شناخته نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر تحریک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> بر علائم ترک مورفین در موش‌های سوری نر است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی از ۲۸ سر موش سوری نر نژاد NMRI (۲۰ الی ۲۵ گرم) استفاده شد. وابستگی به مرفین با استفاده از برنامه ۵ روزه و به ترتیب با دوزهای ۶، ۱۶، ۲۶، ۳۶، ۴۶، ۵۶ و ۶۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم القاء شد. در روز پنجم دو ساعت پس از تک دوز مرفین؛ نالوکسان (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شده و علائم ترک با تعداد پرش، دندان قروچه، ریتینگ، لرزش سر، لرزش اندام و درصد کاهش وزن در طی ۳۰ دقیقه ثبت شد. گروه درمان، دوزهای مختلف TCB-2 (۰/۳ و ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ به شکل داخل صفاقی) را دریافت کردند.

**یافته‌ها:** موش‌های وابسته به مورفین به طور قابل توجهی علائم ترک بیشتری نسبت به موش‌های کنترل داشتند. دوزهای مختلف TCB-2 به طور معنی‌داری برخی از علائم ترک مورفین را در گروه‌های آزمایشی افزایش داد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که تحریک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> از طریق آگونیست آن علائم ترک مورفین را تشدید می‌کند. مطالعات بیشتر برای درک بهتر نقش گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> در وابستگی و ترک مرفین توصیه می‌شود.

**کلمات کلیدی:** گیرنده 5-HT<sub>2A</sub>، مرفین، سندرم محرومیت، موش سوری

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۲/۲ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۱/۵/۲۰ پذیرش: ۱۴۰۱/۵/۳۱

## مقدمه

اوپیوئیدهایی از قبیل مرفین به مقدار وسیعی به صورت مواد مخدر مصرف می گردند. این مواد اثرات متعدد شناخته شده فارماکولوژیک بر روی ارگان های مختلف بدن دارد که یکی از آنها اثر ضد دردی است (۱، ۲). مرفین از جمله داروهای اوپیوئیدی و آلکالوئید اصلی تریاک بوده که از خاصیت اعتیادآوری بسیار بالایی برخوردار است (۳). مواجهه مزمن با این ترکیبات منجر به تحمل و وابستگی جسمانی می شود که از ویژگی های اعتیاد به مواد افیونی است. وابستگی جسمی عامل مؤثری در تقویت اثر وابستگی روانی به دارو و گرایش به آن پس از ترک اعتیاد است (۴-۶). به دنبال مصرف مزمن مرفین، قطع دارو منجر به سندرم ترک می شود که با تظاهرات پاتوفیزیولوژیکی و رفتاری شدید مشخص می شود. که با علائمی مانند دردهای عضلانی، تحریک پذیری شدید عصبی، اضطراب و اسهال همراه است که فرایند ترک را دشوار می سازد. گزارش شده است که سندرم ترک مواد افیونی باعث تغییرات عصبی از جمله افزایش تحریک پذیری عصبی و آپوپتوز، اختلال عملکرد سد خونی مغز، سکنه و استرس اکسیداتیو می شود (۷) و در بسیاری از موارد افراد معتاد از شدت عوارض ذکر شده دوباره به مصرف مواد مخدر روی می آورند (۸، ۹). مکانیسم پیچیده اعتیاد باعث شده است که درمان های موجود دارای اثربخشی کافی نبوده و خطر بازگشت به سمت مواد مخدر حتی سال ها پس از ترک آن ها وجود دارد. این تغییرات رفتاری ناشی از درگیر شدن سیستم های خاص ناقل عصبی است (۶).

در بروز پدیده وابستگی به اپیوئیدها، دخالت مسیره های مختلف نورونی در سیستم عصبی مرکزی از جمله مسیر سرتونرژیک مطرح است (۱۰، ۱۱). در حیوانات وابسته به مورفین، با قطع مصرف مرفین و یا تجویز نالوکسان سطح سروتونین به مقادیر پایین تر از سطح پایه کاهش می یابد (۱۰). بسیاری از تأثیرات سروتونین ( 5-hydroxy tryptamin/5-HT) از طریق گیرنده هایش اعمال می شود.

گیرنده های سروتونینی به هفت خانواده (5-HT<sub>1-7</sub>) طبقه بندی می شوند (۱۲). در میان این گیرنده ها می توان به 5-HT<sub>2A</sub> اشاره کرد که نقش آن ها در وابستگی و سندرم قطع مصرف مرفین به طور کامل شناخته نشده است. گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> یک گیرنده متصل به G-پروتئین است که وابسته به فسفولیپاز C، مسیر وابسته به کینازهای خارج سلولی (ERK) و تیروزین کیناز است (۱۲). گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> در تغییرات رفتاری نظیر اضطراب، افسردگی، سایکوز و سوء مصرف نیکوتین درگیر است (۱۳-۱۵). تحریک گیرنده 5-HT<sub>1A</sub> باعث کاهش تأثیرات مهارتی استرس بر شکل پذیری نورونی (۱۶)، تقویت حافظه (۱۷)، کاهش نوروپاتی حاصله از آسیب نخاعی (۱۹) در موش صحرائی می شود. مطالعات قبلی نشان دادند که بین فعالیت گیرنده 5-HT<sub>1A</sub> و گیرنده های اپیوئیدی ارتباط وجود دارد (۲۰). تیمار مزمن با مرفین باعث کاهش گیرنده های در دسترس 5-HT<sub>2A</sub> در ناحیه کورتکس می گردد (۲۱). تحریک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> باعث تقویت اثرات ضد دردی مرفین می شود (۲۲). پس از تحریک موضعی گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> به صورت مزمن با استفاده از آگونیست غیر انتخابی منجر به کاهش برخی از علائم سندرم محرومیت از مرفین در موش صحرائی می شود (۲۳). از سوی دیگر مرفین باعث کاهش تأثیرات تحریک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> می گردد (۲۰). چنین به نظر می رسد که ممکن است تحریک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> با استفاده از آگونیست انتخابی بتواند علائم سندرم محرومیت از مرفین را کاهش دهد. بنابراین، مطالعه حاضر به منظور تعیین اثر تحریک سیستمیک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> بر سندرم ترک اعتیاد به مرفین در موش سورری نر، انجام گرفته است.

## مواد و روش ها

حیوانات:

در این تحقیق از موش سورری نر از نژاد NMRI با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم استفاده شد که از مرکز حیوانات دانشگاه

تازه در نرمال سالین (۰/۹٪) حل شده و سپس تزریق می‌شدند.

القای وابستگی به مرفین:

القای وابستگی به مرفین از طریق تزریق زیر پوستی مرفین در دو نوبت صبح (۸ صبح) و عصر (۷ بعد از ظهر) در طی پنج روز با افزایش دوز به صورت زیر صورت گرفت (۳۴): روز اول (۶ mg/kg)، روز دوم (۱۶ و ۲۶)، روز سوم (۳۶ و ۴۶)، روز چهارم (۵۶ و ۶۶) و روز پنجم (۶۶ mg/kg در نوبت صبح) (۱۸).

القای سندرم محرومیت مرفین:

پس از وابسته کردن حیوانات در روز پنجم دو ساعت پس از دریافت آخرین دوز مرفین و نیم ساعت پس از تجویز دارو یا حلال، نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی ۳ mg/kg به صورت زیرپوستی تزریق شد.

بررسی رفتارهای سندرم قطع مصرف:

جهت بررسی علائم قطع مصرف بعد از تجویز نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظه شیشه‌ای چهار گوش قرار گرفته و بلافاصله علائم سندرم محرومیت مصرف شامل موارد زیر بود: درصد کاهش وزن، تعداد پرش، دندان قروچه، درد شکمی به صورت کشیدن شکم روی زمین، پرش تکانه‌ای سر، پرش تکانه‌ای دست و پا در طی ۳۰ دقیقه ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفتند (۲۴).

به منظور جمع بندی علائم و به دست آوردن شاخصی برای مجموعه علائم ثبت شده و تعیین شدت سندرم قطع مصرف بر اساس مطالعات قبلی علائم قطع مصرف ارزش گذاری شد و مقادیر به دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد تقسیم گردید. سپس این اعداد برای هر موش جمع بندی و برای هر گروه میانگین گرفته شد. مجموع این علائم با نام «امتیاز کل سندرم قطع مصرف (Total Withdrawal Score) نام گذاری شد (۲۶، ۲۷). مطابق با این روش، فاکتور وزنی پرش ۴، دندان قروچه ۱۰، ایستادن روی دو پا ۲۰، انقباضات شکمی ۵ و تیمار آلت تناسلی ۵ است.

علوم پزشکی همدان خریداری شده بودند. حیوانات غذا و آب به مقدار کافی دریافت می‌کردند؛ طول دوره روشنایی ۱۲ ساعت و تاریکی ۱۲ ساعت بود و دمای حیوان خانه در حدود ۲۳ درجه تنظیم گردیده بود. تمامی تیمارها و روش های آزمایشگاهی این تحقیق زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان صورت گرفته است (شماره: ۱۳۹۹.۷۶۶).

گروه بندی حیوانات:

حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه هفت تایی که شامل گروه کنترل و سه گروه وابسته به مرفین به شرح زیر تقسیم شدند.

- گروه کنترل: با سالین به صورت زیر پوستی تیمار شدند.

- گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین: پس از القای وابستگی به مرفین، در روز پنجم، پیش از نالوکسان سالین را دریافت کردند و علائم سندرم قطع مصرف مرفین بررسی شد (۲۴).

- گروه دوم وابسته به مرفین و تیماری با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلو گرم TCB: پس از القای وابستگی به مرفین، در روز پنجم، کمی پیش از نالوکسان، آگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT2A (TCB-2) را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند (۲۵) و علائم سندرم قطع مصرف مرفین بررسی شد.

- گروه سوم وابسته به مرفین و تیماری با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلو گرم TCB: پس از القای وابستگی به مرفین، در روز پنجم، کمی پیش از نالوکسان، آگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT2A (TCB-2) را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند و علائم سندرم قطع مصرف مرفین بررسی شد (۱۹).

داروها:

سولفات مرفین، نالوکسان هیدروکلراید از شرکت دارو پخش، ایران و آگونیست TCB-2 از شرکت توکرپس بیوساینس خریداری شدند. کلیه ترکیبات روزانه به صورت

تجزیه و تحلیل داده ها :

طبیعی بودن توزیع یافته‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. تجزیه و تحلیل هر یک از متغیرها با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن از پس آزمون Tukey جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها استفاده گردید. سطح  $P > 0.05$  به عنوان سطح معنی دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

اثر TCB-2 بر مقدار کاهش وزن ناشی از قطع مصرف مورفین:

در نمودار ۱-الف مقایسه مقدار کاهش وزن ناشی از ترک در گروه تیماری با TCB-2 در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است. آنالیز آماری تفاوت معنی داری بین گروه‌ها نشان داد ( $F(3,27)=8/93$ ،  $P < 0.001$ )، درصد کاهش وزن در گروه‌های وابسته به مرفین تیماری با سالین و گروه‌های تیماری با TCB-2 بیشتر از گروه کنترل بود ( $P < 0.001$ ). گروه وابسته به مرفین تیمار شده با TCB-2 با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش وزن بیشتری در مقایسه با گروه‌های وابسته تیماری با سالین ( $P < 0.05$ ) و گروه وابسته تیماری با TCB-2 با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم نشان دادند ( $P < 0.001$ ).

اثر TCB-2 بر تعداد پرش ناشی از قطع مصرف مورفین:

در نمودار ۱-ب تعداد پرش‌ها به دنبال تجویز نالوکسان در گروه‌ها را نشان می‌دهد. آنالیز آماری تفاوت معنی داری در تعداد پرش‌ها بین گروه‌ها نشان داد ( $P < 0.001$ )،  $F(3,27)=17/81$ . گروه کنترل کمترین تعداد پرش را در مقایسه با گروه‌های وابسته به مرفین تیماری با سالین ( $P < 0.05$ )، گروه‌های تیماری با TCB-2 با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم ( $P < 0.001$ ) و گروه‌های تیماری با TCB-2 با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم نشان دادند ( $P < 0.001$ ). در گروه

وابسته به مرفین تیماری با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 افزایش معنی داری نسبت به گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

اثر TCB-2 بر تعداد دندان قروچه ناشی از قطع مصرف مورفین:

همان‌طور که در شکل ۲-الف مشاهده می‌شود، تفاوت معنی داری در تعداد دندان قروچه بین گروه‌ها وجود دارد ( $F(3,27)=8/977$ ،  $P < 0.001$ ). تعداد دندان قروچه در گروه‌های وابسته به مرفین تیماری با سالین و گروه تیماری با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 افزایش معنی در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند ( $P < 0.001$  و  $P < 0.05$ ). تیمار با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 باعث کاهش تعداد دندان قروچه در مقایسه با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم گردید ( $P < 0.001$ ).

اثر TCB-2 بر تعداد انقباضات شکمی ناشی از قطع مصرف مورفین:

تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که تفاوت معنی داری در انقباضات شکمی بین گروه‌ها وجود دارد ( $P < 0.001$ )،  $F(3,27)=6/98$ . شکل ۲-ب نشان می‌دهد که گروه وابسته به مرفین تیماری با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل و گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین مشاهده شد ( $P < 0.001$ ).

اثر TCB-2 بر تعداد تکانه‌های سر و تعداد تکانه‌های دست و پا ناشی از قطع مصرف مورفین:

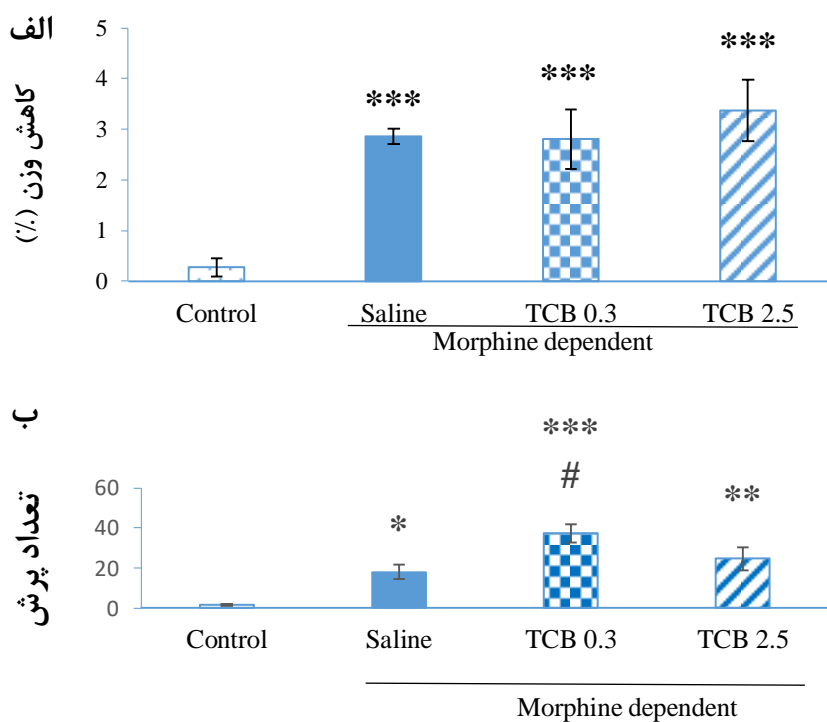
تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که تفاوت معنی داری در تکانه‌های سر ( $F(3,27)=6/63$ ،  $P < 0.001$ ) و تعداد تکانه‌های دست و پا ( $F(3,27)=8/45$ ،  $P < 0.001$ ) بین گروه‌ها وجود دارد. شکل ۳-الف نشان می‌دهد که گروه وابسته به مرفین تیماری با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 افزایش معنی دار در لرزش سر نسبت به گروه

شکل ۴ امتیاز کل علائم سندرم قطع مصرف از مرفین را نشان می‌دهد ( $F(3,27)=17,121$ ،  $P<0/001$ ). تجویز نالوکسان موجب بروز علائم قطع مصرف در گروه‌های وابسته به مرفین تیماری با سالین ( $P<0/05$ )، تیماری با TCB-2 با دوز های ۰/۳ و ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل گردید ( $P<0/001$ ). همان‌گونه که در نمودار مشاهده می‌شود تزریق TCB-2 با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم علائم تام سندرم محرومیت از مرفین را به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه وابسته به مرفین دریافت کننده سالین افزایش داد ( $P<0/001$ ).

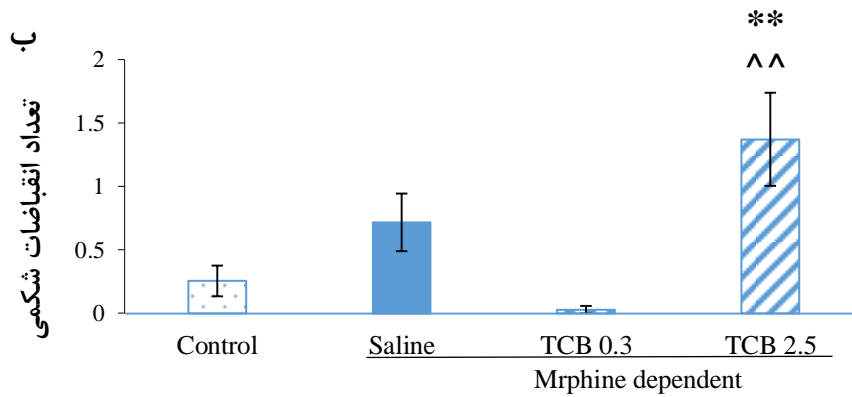
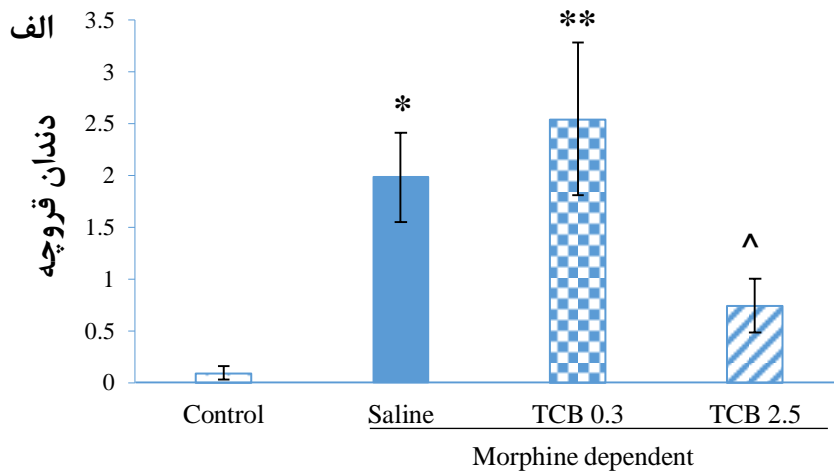
کنترل، گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین و گروه وابسته به مرفین تیماری با TCB-2 در دوز ۰/۳ مشاهده شد ( $P<0/001$ ).

شکل ۳-ب نشان می‌دهد که تعداد لرزش‌های سر و دست در گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین در مقایسه با گروه کنترل دارای افزایش معنی‌دار است ( $P<0/001$ ). گروه وابسته به مرفین تیماری با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 افزایش معنی‌دار در لرزش سر نسبت به گروه کنترل ( $P<0/001$ ) و گروه وابسته به مرفین تیماری با TCB-2 در دوز ۰/۳ نشان داد ( $P<0/05$ ).

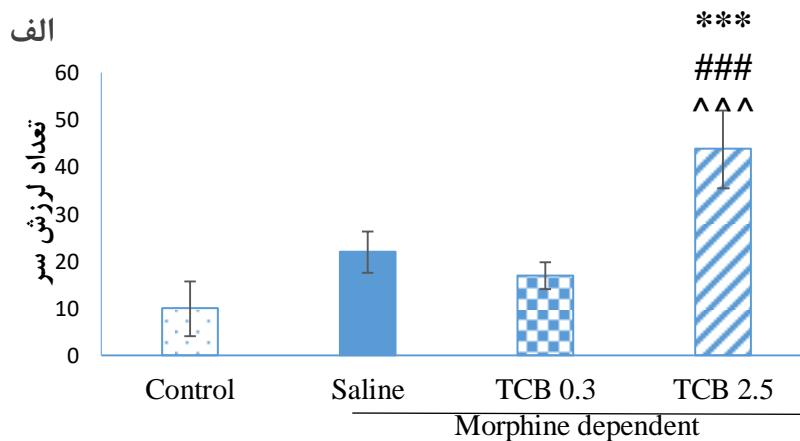
اثر TCB-2 بر امتیاز کل محرومیت:

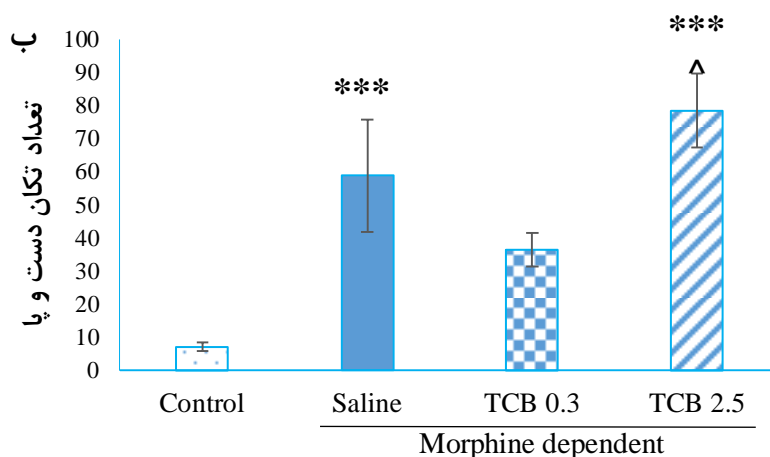


شکل ۱. مقایسه علائم ترک مرفین در طی یک دوره مشاهده ۳۰ دقیقه‌ای در گروه‌های تحت درمان با TCB-2 در روز پنجم آزمایش. الف- درصد کاهش وزن. ب- تعداد پرش. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد است.  $n=7$ ،  $***P<0/001$ ،  $*P<0/05$  و  $**P<0/01$  در مقایسه با گروه کنترل.  $\#P<0/05$  در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با سالین.

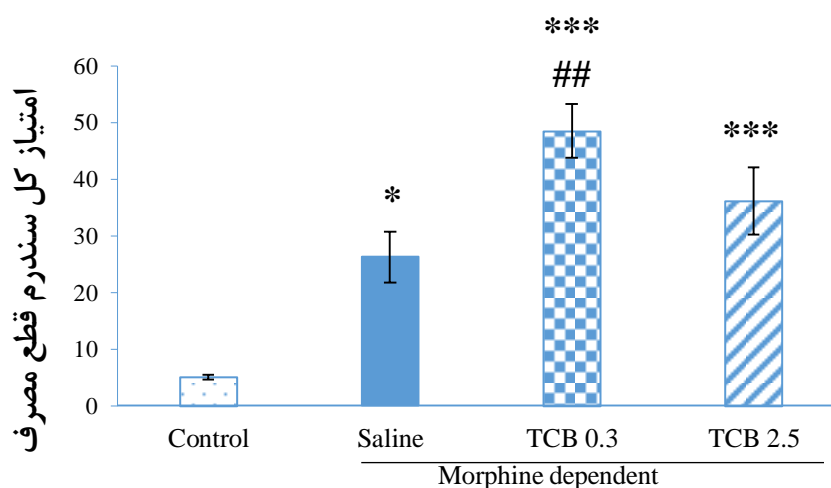


شکل ۲. مقایسه علائم ترک مورفین در طی یک دوره مشاهده ۳۰ دقیقه‌ای در گروه‌های تحت درمان با TCB-2 در روز پنجم آزمایش. الف- تعداد دندان قروچه ب- تعداد انقباضات شکمی. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد است.  $n=7$ .  $**P < 0.01$  و  $*P < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل.  $^{\wedge}P < 0.05$  و  $^{\wedge\wedge}P < 0.01$  در مقایسه با گروه وابسته به مورفین تیمار شده با دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم TCB-2.





شکل ۳. مقایسه علائم ترک مرفین در طی یک دوره مشاهده ۳۰ دقیقه‌ای در گروه‌های تحت درمان با TCB-2 در روز پنجم آزمایش. الف-تعداد لرزش سر و پا- تعداد تکان دست و پا. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد است.  $n=7$ .  $***P < 0.001$  در مقایسه با گروه کنترل.  $###P < 0.001$  در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با سالین.  $^^^P < 0.001$  و  $^AP < 0.05$  در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2.



شکل ۴. مقایسه امتیاز کل سندرم قطع مصرف مرفین القا شده توسط نالوکسان در طی یک دوره مشاهده ۳۰ دقیقه‌ای در گروه‌های تحت درمان با TCB-2 در روز پنجم آزمایش. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد است.  $n=7$ .  $***P < 0.001$  و  $*P < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل.  $###P < 0.001$  در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با سالین.

دندان قروچه شده است و بدون تأثیر در انقباضات شکمی و تکان‌های لرزشی‌های سر و دست در موش‌های وابسته به مرفین شده است. تحریک گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 باعث افزایش علائم قطع مصرف مرفین در موارد کاهش وزن، پرش انقباضات

بحث یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق آگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> با دوز ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 قبل از تزریق نالوکسان باعث افزایش علائم قطع مصرف مرفین در موارد کاهش وزن، پرش و



شکمی، تکانه‌های لرزشی‌های سر و دست، اما کاهش دندان‌قروچه در موش‌های وابسته به مرفین شده است.

یافته دیگر این مطالعه نشان داد که تحریک گیرنده 5-HT2A با استفاده از دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 انقباضات شکمی ناشی از تجویز نالوکسان را افزایش می‌دهد. اگرچه استفاده از دوز ۰/۳ آگونیست بدون تأثیر است. تحقیقات حاکی از آن است که تحریک گیرنده 5-HT2A باعث افزایش شدت درد حاصل از فاکتورهای التهابی (۲۸) و بدون تأثیر بر روی درد نوروپاتیک حاصله از آسیب عصبی می‌شود (۱۹). ممکن است که افزایش تعداد انقباضات شکمی به دنبال قطع مصرف مرفین به دلیل افزایش درد در موش‌های وابسته به مرفین باشد.

هم‌چنین در این مطالعه تحریک گیرنده 5-HT2A علائم قطع مصرف مرفین را تشدید می‌کند. اگرچه تحریک گیرنده 5-HT2A در هسته رافه خلفی و میانی با استفاده از آگونیست غیرانتخابی منجر به کاهش برخی از علائم سندرم محرومیت از مورفین در موش صحرائی می‌شود (۲۹). نتایج این یافته هم‌راستا با مطالعات قبلی است که بین گیرنده‌های اپتوئیدی از نوع  $\mu$  و تحریک گیرنده 5-HT2A برهمکنش وجود دارد (۲۰). تیمار با مرفین در بلندمدت باعث افزایش سطح پروتئین گیرنده 5-HT2A در کورتکس می‌شود و تأیید می‌کند که مهار گیرنده 5-HT2C حساسیت رفتاری ناشی از مرفین را سرکوب کرده و وابستگی به مواد افیونی را تعدیل می‌نمایند (۳۰).

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که تحریک گیرنده 5-HT2A در مقایسه با تحریک گیرنده 5-HT2C بر روی سندرم قطع مصرف مواد نتایج متفاوتی بر روی حیوانات آزمایشگاهی ایجاد می‌کنند. تحریک گیرنده 5-HT2C حساسیت رفتاری و علائم ترک ناشی از نالوکسان را در موش‌های وابسته به مرفین (۴) و در موش‌های تحت درمان با هروئین را سرکوب می‌کند (۳۰). از سوی دیگر نتایج مطالعه منتشر شده در سال ۲۰۱۲ توسط Fletcher و

همکاران نشان داد که مهار گیرنده 5-HT2A باعث کاهش مصرف خودبه‌خودی کوکائین در موش صحرائی می‌گردد (۱۳). هم‌چنین نتایج مطالعه منتشر شده در سال ۲۰۱۶ توسط Pang و همکاران نشان داد که مهار گیرنده 5-HT2A باعث کاهش علائم قطع ترک محرومیت مورفین پس از تزریق نالوکسان در موش‌ها گردید (۲۱).

علائم ترک مصرف مرفین در جوندگان شامل پریدن، پتوز، اسهال، لرزش، دندان‌قروچه و اختلال در عملکردهای انگیزشی است (۴). بخش‌های مختلف مغز در بروز این علائم در هنگام قطع مصرف نقش دارند. ناحیه لوکوس سرولئوس پرش و ایستادن روی دو پا را تعدیل می‌کند، ماده خاکستری دورقناتی فعالیت حرکتی را تنظیم می‌کند (۳۱). مصرف مرفین فعالیت ناحیه لوکوس سرولئوس را کاهش می‌دهد. قطع ناگهانی مرفین با افزایش فعالیت شعله‌ور شدن نرون‌های لوکوس سرولئوس منجر به بروز علائم ترک می‌شود (۳۲). مهار این گیرنده باعث کاهش فعالیت نرون‌های لوکوس سرولئوس و کاهش علائم قطع مصرف در موش می‌شود (۲۱). یافته‌های مطالعات قبلی نیز نشان دادند که استفاده از آگونیست غیرانتخابی جهت تحریک گیرنده‌های 5-HT2A و 5-HT2C منجر به بروز تکانه‌های لرزشی سر و تکان‌های بدن در خرگوش می‌شود (۳۳). هم‌چنین تحریک گیرنده 5-HT2A با استفاده از آگونیست غیرانتخابی باعث ایجاد لرزش سر می‌شود که با استفاده از مرفین این لرزش‌ها از بین می‌رود (۲۰). در این مقاله تحریک این گیرنده توسط آگونیست اختصاصی در دوز ۰/۳ بدون تأثیر در انقباضات شکمی و تکانه‌های لرزشی‌های سر و دست شده است و دوز ۲/۵ آگونیست باعث کاهش دندان‌قروچه شده است. شناخت بیشتر نقش گیرنده 5-HT2A نیاز به مطالعات بیشتری دارد. هم‌چنین استفاده از آنتاگونیست انتخابی گیرنده در یک گروه دیگر از محدودیت‌های این مطالعه است.

## نتیجه گیری

این پروژه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی همدان (شماره طرح: ۹۹۱۰۲۳۷۳۶۴) انجام شده است. از مرکز نگهداری و پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان جهت همکاری های به عمل آمده در طی اجرای پژوهش کمال تقدیر و تشکر به عمل می آید. نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تعارض منافعی در انتشار این مقاله وجود ندارد.

چنین می توان نتیجه گیری کرد که تحریک گیرنده 5-HT2A با استفاده از آگونیست انتخابی، فعال سازی سروتونرژیک را افزایش می دهد و رفتارهای ترک مرفین را از تشدید می کند. اطلاعات بیشتر برای درک کامل مکانیسم های تعامل بین گیرنده 5-HT2A و مواد افیونی در طول ترک مرفین ضروری است.

## تشکر و قدردانی

### منابع

1. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(9):1111-22.
2. Pouletty P. Drug addictions: towards socially accepted and medically treatable diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2002; 1(9):731-6.
3. Rothwell PE, Thomas MJ, Gewirtz JC. Distinct profiles of anxiety and dysphoria during spontaneous withdrawal from acute morphine exposure. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(10):2285-95.
4. Zhang G, Wu X, Zhang YM, Liu H, Jiang Q, Pang G, et al. Activation of serotonin 5-HT(2C) receptor suppresses behavioral sensitization and naloxone-precipitated withdrawal symptoms in morphine-dependent mice. *Neuropharmacology*. 2016; 101:246-54.
5. Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):253-63.
6. Dunn KE, Huhn AS, Bergeria CL, Gipson CD, Weerts EM. Non-Opioid Neurotransmitter Systems that Contribute to the Opioid Withdrawal Syndrome: A Review of Preclinical and Human Evidence. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;371(2):422-52.
7. Allahtavakoli M, Moloudi R, Rezvani ME, Shamsizadeh A. Effect of Morphine Withdrawal Syndrome on Cerebral Ischemia Outcome in Rats. *IJBMS*. 2011; 1(48):1-8.
8. Bao G, Kang L, Li H, Li Y, Pu L, Xia P, et al. Morphine and heroin differentially modulate in vivo hippocampal LTP in opiate-dependent rat. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1738-49
9. De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci*. 2002;22(9):3321-5.
10. Harris GC, Aston-Jones G. Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(1):75-85.
11. Müller CP, Homberg JR. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res*. 2015 15;277:146-92.
12. Filip M, Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacolo Rep*. 2009;61(5):761-77.
13. Fletcher PJ, Rizos Z, Noble K, Soko AD, Silenieks LB, Le AD, et al. Effects of the 5-HT2C receptor agonist Ro60-0175 and the 5-HT2A receptor antagonist M100907 on nicotine self-administration and reinstatement. *Neuropharmacology*. 2012;62(7):2288-98.
14. Zaniwska M, McCreary AC, Wydra K, Filip M. Differential effects of serotonin (5-HT)2 receptor-targeting ligands on locomotor responses to nicotine-repeated treatment. *Synapse* 2010;64(7):511-9.
15. Zhang G, Stackman Jr R. The role of serotonin 5-HT2A receptors in memory and cognition. *Front Pharmacol*. 2015;6:225:1-17.

16. Kimmey BA, Ostroumov A, Dani JA. 5-HT<sub>2A</sub> receptor activation normalizes stress-induced dysregulation of GABAergic signaling in the ventral tegmental area. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(52):27028-34.
17. Afshar S, Shahidi S, Rohani AH, Komaki A, Asl SS. The effect of NAD-299 and TCB-2 on learning and memory, hippocampal BDNF levels and amyloid plaques in Streptozotocin-induced memory deficits in male rats. *Psychopharmacology*. 2018;235(10):2809-22.
18. Shahidi S, Hashemi-Firouzi N, Afshar S, Asl SS, Komaki A. Protective Effects of 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Inhibition and 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Stimulation Against Streptozotocin-Induced Apoptosis in the Hippocampus. *Malays J Med Sci*. 2019;26(2):40-51.
19. Sánchez-Brualla I, Boulenguez P, Brocard C, Liabeuf S, Viallat-Lieutaud A, Navarro X, et al. Activation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors restores KCC2 function and reduces neuropathic pain after spinal cord injury. *Neuroscience*. 2018;387:48-57.
20. Marek GJ. Behavioral evidence for mu-opioid and 5-HT<sub>2A</sub> receptor interactions. *Eur J Pharmacol*. 2003;474(1):77-83.
21. Pang G, Wu X, Tao X, Mao R, Liu X, Zhang YM, et al. Blockade of Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptors Suppresses Behavioral Sensitization and Naloxone-Precipitated Withdrawal Symptoms in Morphine-Treated Mice. *Front Pharmacol*. 2016;7:514:1-10.
22. Li JX, Shah AP, Patel SK, Rice KC, France CP. Modification of the behavioral effects of morphine in rats by serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists: antinociception, drug discrimination, and locomotor activity. *Psychopharmacology*. 2013;225(4):791-801.
23. Charkhpour M, Nayebi ARM, Doustar Y, Hassanzadeh K. 8-OH-DPAT prevents morphine-induced apoptosis in rat dorsal raphe nucleus: a possible mechanism for attenuating morphine tolerance. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1316-21.
24. Shahidi S, Hashemi-Firouzi N. The effects of a 5-HT<sub>7</sub> receptor agonist and antagonist on morphine withdrawal syndrome in mice. *Neurosci Lett*. 2014;578:27-32.
25. Gao J, Chen L, Li M. 5-HT<sub>2A</sub> receptors modulate dopamine D(2)-mediated maternal effects. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;180:32-43.
26. Ghasemi F, Moradi A, Izadpanah E, Moloudi MR, Hassanzadeh K, Rahimmi A, et al. Simvastatin prevents morphine antinociceptive tolerance and withdrawal symptoms in rats. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(5):399-406.
27. Bardin L, Kim JA, Siegel S. The role of formalin-induced pain in morphine tolerance, withdrawal, and reward. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2000;8(1):61-7.
28. Abbott FV, Hong Y, Blier P. Activation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. *Neuropharmacology*. 1996;35(1):99-110.
29. Charkhpour M, Mohajel Naebi A. Evaluation of the role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in Dorsal and Median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. *Pharmaceutical Sciences*. 2005 (3) 73-80.
30. Wu X, Pang G, Zhang YM, Li G, Xu S, Dong L, et al. Activation of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor suppresses behavioral sensitization and naloxone-precipitated withdrawal symptoms in heroin-treated mice. *Neurosci Lett*. 2015;607:23-8.
31. Koob GF, Maldonado R, Stinus L. Neural substrates of opiate withdrawal. *Trends Neurosci*. 1992;15(5):186-91.
32. Taylor JR, Elsworth JD, Garcia EJ, Grant SJ, Roth RH, Redmond DE. Clonidine infusions into the locus coeruleus attenuate behavioral and neurochemical changes associated with naloxone-precipitated withdrawal. *Psychopharmacology*. 1988;96(1):121-34.
33. Dave KD, Harvey JA, Aloyo VJ. A novel behavioral model that discriminates between 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor activation. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72(1-2):371-8.