The effect of 5-HT2A receptor stimulation on morphine withdrawal symptoms in mice

Nasrin Hashemi-Firouzi[1], Siamak Shahidi[2], Simin Afshar[3], Parisa Habibi[4], Mahdi Ramezani [5]

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-HT2A receptor on withdrawal symptoms has not been evaluated completely. The aim of this study was to investigate the effect of 5-HT2A 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 (03, 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-HT2A receptor via its agonist exacerbated the morphine withdrawal symptoms. Further studies are recommended to better understand the role of the 5-HT2A receptor in morphine dependence and withdrawal.

Key words: 5-HT2A 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 . amezani . The effect of 5-HT2A receptor stimulation on morphine withdrawal symptoms in mice.ŚJKU 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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و هشت / خرداد و تیر ۱۴۰۲/۵۰-۴۰

اثر تحریک گیرنده 5-HT2A بر علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش سوری

نسرین هاشمی فیروزی[۱]، سیامک شهیدی[۲]، سیمین افشار[۳]، پریسا حبیبی[۴]، مهدی رمضانی[۵]

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

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

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

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

۵. استادیار، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. **پست الکترونیک:** m.ramezani@umsha.ac.ir، **تلفن ثابت:** ۰۸۱-۳۸۳۸۱۹۴۱ کد ارکید: ۰۰۰۲-۶۲۹۰-۵۲۶۵

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 گیرنده5-HT2A بر علائم ترک اعتیاد به‌طور کامل شناخته نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر تحریک گیرنده 5-HT2A بر علائم ترک مورفین در موش های سوری نر است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۲۸ سر موش سوری نر نژادNMRI (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 میلی گرم بر کیلوگرم) تزریق شده و علائم ترک با تعداد پرش، دندان قروچه، ریتینگ، لرزش سر، لرزش اندام و درصدکاهش 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-HT2A از طریق آگونیست آن علائم ترک مورفین را تشدید می‌کند. مطالعات بیشتر برای درک بهتر نقش گیرنده 5-HT2A در وابستگی و ترک مرفین توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: گیرنده 5-HT2A، مرفین، سندرم محرومیت، موش سوری

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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

مقدمه

اوپیوئیدهایی از قبیل مرفین به مقدار وسیعی به‌صورت 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 می‌شود 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 تحریک‌پذیری عصبی و آپوپتوز، اختلال عملکرد سد خونی مغز، سکته و استرس اکسیداتیو می‌شود (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 سال‌ها پس از ترک آن‌ها وجود دارد. این تغییرات رفتاری ناشی از درگیر شدن سیستم‌های خاص ناقل عصبی است(۶).

در بروز پدیده وابستگی به اپیوئیدها، دخالت مسیرهای 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 پایین‌تر از سطح پایه کاهش می‌یابد (۱۰). بسیاری از تأثیرات سروتونین (5-hydroxy tryptamin/5-HT) از طریق گیرنده‌هایش اعمال می شود. گیرنده‌های سروتونینی به هفت خانواده (5-HT1-7) طبقه‌بندی می‌شوند (۱۲). در میان این گیرنده ها می توان به 5-HT2A اشاره کرد که نقش آن‌ها در وابستگی و سندرم قطع مصرف مرفین به‌طور کامل شناخته نشده است.

گیرنده 5-HT2A 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-HT2A در تغییرات رفتاری نظیر اضطراب، افسردگی، سایکوز و سوء مصرف نیکوتین درگیر است (۱۳-۱۵). تحریک گیرنده 5-HT1A باعث کاهش تأثیرات مهاری استرس بر شکل پذیری نورونی (۱۶)، تقویت حافظه (۱۷, ۱۸) و کاهش نوروپاتی حاصله از آسیب نخاعی (۱۹) در موش صحرایی می شود. مطالعات قبلی نشان دادند که بین فعالیت گیرنده 5-HT1A و گیرنده های اپیوئیدی ارتباط وجود دارد (۲۰). تیمار مزمن با مرفین باعث کاهش گیرنده‌های در دسترس 5-HT2A در ناحیه کورتکس می گردد (۲۱). تحریک گیرنده 5-HT2A باعث تقویت اثرات ضد دردی مرفین می شود (۲۲). پس از تحریک موضعی گیرنده 5-HT2A به‌صورت مزمن با استفاده از آگونیست غیر انتخابی منجر به کاهش برخی از علائم سندرم محرومیت از مرفین در موش صحرایی می‌شود (۲۳). از سوی دیگر مرفین باعث کاهش تأثیرات تحریک گیرنده 5-HT2A می گردد (۲۰). چنین به نظر می‌رسد که ممکن است تحریک گیرنده 5-HT2A 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-HT2A بر سندرم ترک اعتیاد به مرفین در موش سوری نر، انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات:

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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

علوم پزشکی همدان خریداری شده بودند. حیوانات غذا و آب به مقدار کافی دریافت می کردند؛ 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 نظرکمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان صورت گرفته است (شماره: ۷۶۶. ۱۳۹۹).

گروه بندی حیوانات:

حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه هفت‌تایی که شامل گروه کنترل و سه گروه وابسته به مرفین به شرح زیر تقسیم شدند.

-گروه کنترل: با سالین به‌صورت 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 میلی‌گرم بر کیلوگرم TCB: پس از القای وابستگی به مرفین، در روز پنجم، کمی پیش از نالوکسان، اگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT2A (TCB-2) را به‌صورت 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 میلی‌گرم برکیلوگرم TCB: پس از القای وابستگی به مرفین، در روز پنجم، کمی پیش از نالوکسان، اگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT2A (TCB-2) را به‌صورت 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 اگونیست TCB-2 از شرکت توکریس بیوساینس خریداری شدند. کلیه ترکیبات روزانه به‌صورت 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 بعدازظهر) در طی پنج روز با افزایش دوز به‌صورت زیر صورت گرفت (۳۴): روز اول (۶mg/kg)، روز دوم (۱۶ mg/kg و ۲۶)، روز سوم (۳۶ mg/kg و ۴۶)، روز چهارم (۵۶ mg/kg و۶۶) 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 به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی ۳ mg/kg به‌صورت زیرپوستی تزریق شد.

بررسی رفتارهای سندرم قطع مصرف:

جهت بررسی علائم قطع مصرف بعد از تجویز نالوکسان، حیوانات به‌صورت 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 به‌صورت 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 ارزش‌گذاری 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 «امتیازکل سندرم قطع مصرف (Total Withdrawal Score) نام‌گذاری 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.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

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 پس‌آزمون Tukeyجهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها استفاده گردید. سطح P ۰/۰۵> به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر2-TCB بر مقدار کاهش وزن ناشی از قطع مصرف مورفین:

در نمودار ۱-الف مقایسه مقدار کاهش وزن ناشی از ترک در گروه تیماری با 2-TCB در مقایسه با گروه کنترل نشان داده شده است. آنالیز آماری تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نشان داد (P<۰/۰۰۱ ، F(۳،۲۷)=۸/۹۳). درصد کاهش وزن در گروه‌های وابسته به مرفین تیماری با سالین و گروه‌های تیماری با 2-TCB بیشتر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۰۱). گروه وابسته به مرفین تیمار شده با 2-TCB با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش وزن بیشتری در مقایسه با گروه‌های وابسته تیماری با سالین (P<۰/۰۵) و گروه وابسته تیماری با 2-TCB با دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم نشان دادند (P<۰/۰۱).

اثر2-TCB 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 معنی‌داری در تعداد پرش‌ها بین گروه‌ها نشان داد (P<۰/۰۰۱ ، F(۳،۲۷)=۱۷/۸۱). گروه کنترل کمترین تعداد پرش را در مقایسه با گروه های وابسته به مرفین تیماری با سالین (۰/۰۵ >P) ، گروه های تیماری2-TCB با دوز ۰/۰۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (P<۰/۰۰۱) و گروه‌های تیماری2-TCB با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نشان دادند (P<۰/۰۱). در گروه وابسته به مرفین تیماری با دوز ۰/۰۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم 2-TCB افزایش معنی‌داری نسبت به گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین مشاهده شد (P<۰/۰۵).

اثر2-TCB بر تعداد دندان قروچه ناشی از قطع مصرف مورفین:

همان‌طور که در شکل۲-الف مشاهده می شود، تفاوت معنی‌داری در تعداد دندان قروچه بین گروه ها وجود دارد (P<۰/۰۰۱ ، F(۳،۲۷)=۸/۹۷۷). تعداد دندان قروچه در گروه‌های وابسته به مرفین تیماری با سالین و گروه تیماری با دوز ۰/۰۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم 2-TCB افزایش معنی در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند (P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۵). تیمار با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم 2-TCB باعث کاهش تعداد دندان قروچه در مقایسه با دوز ۰/۰۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم گردید (P<۰/۰۱).

اثر2-TCB بر تعداد انقباضات شکمی ناشی از قطع مصرف مورفین:

تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که تفاوت معنی‌داری در انقباضات شکمی بین گروه‌ها وجود دارد (P<۰/۰۱ ، F(۳،۲۷)=۶/۹۸). شکل۲-ب نشان می‌دهد که گروه وابسته به مرفین تیماری با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم 2-TCB- افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین مشاهده شد(P<۰/۰۱).

اثر2-TCB بر تعداد تکانه های سر و تعداد تکانه های دست و پا ناشی از قطع مصرف مورفین:

تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که تفاوت معنی‌داری در تکانه‌های سر(P<۰/۰۰۱ ، F(۳،۲۷)=۶/۶۳) و تعداد تکانه‌های دست و پا (P<۰/۰۰۱ ، F(۳،۲۷)=۸/۴۵) بین گروه‌ها وجود دارد. شکل۳-الف نشان می‌دهد که گروه وابسته به مرفین تیماری با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم 2-TCB افزایش معنی‌دار در لرزش سر نسبت به گروه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

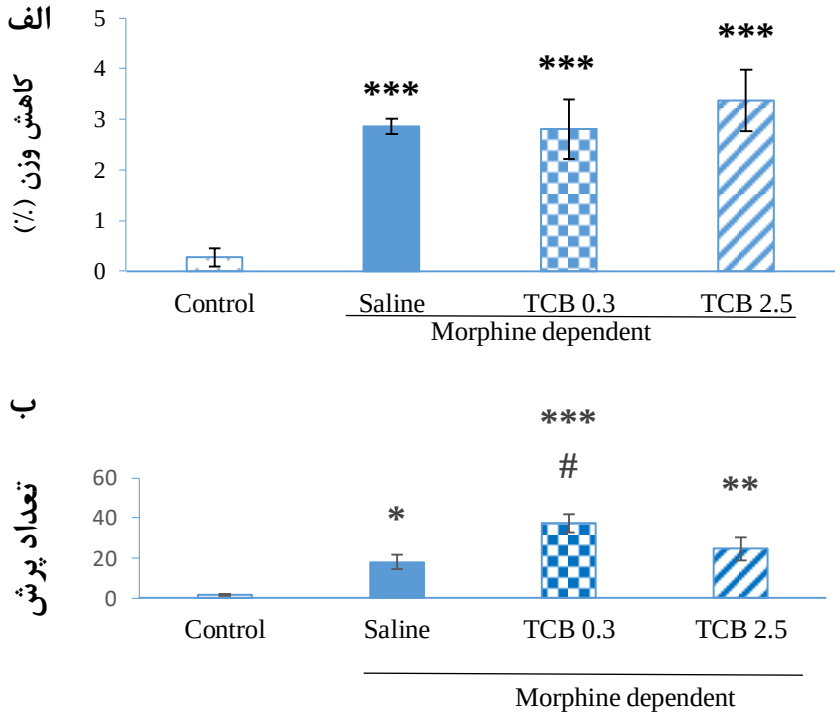
[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

کنترل، گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین و گروه وابسته به مرفین تیماری با TCB-2 در دوز ۰/۳ مشاهده شد (P<۰/۰۱).

شکل۳-ب نشان می‌دهد که تعداد لرزش های سر و دست در گروه وابسته به مرفین تیماری با سالین در مقایسه با گروه کنترل دارای افزایش معنی‌دار است (P<۰/۰۱). گروه وابسته به مرفین تیماری با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم TCB-2 افزایش معنی‌دار در لرزش سر نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۱) و گروه وابسته به مرفین تیماری با TCB-2 در دوز ۰/۳ نشان داد (P<۰/۰۵).

اثر TCB-2 بر امتیاز کل محرومیت:

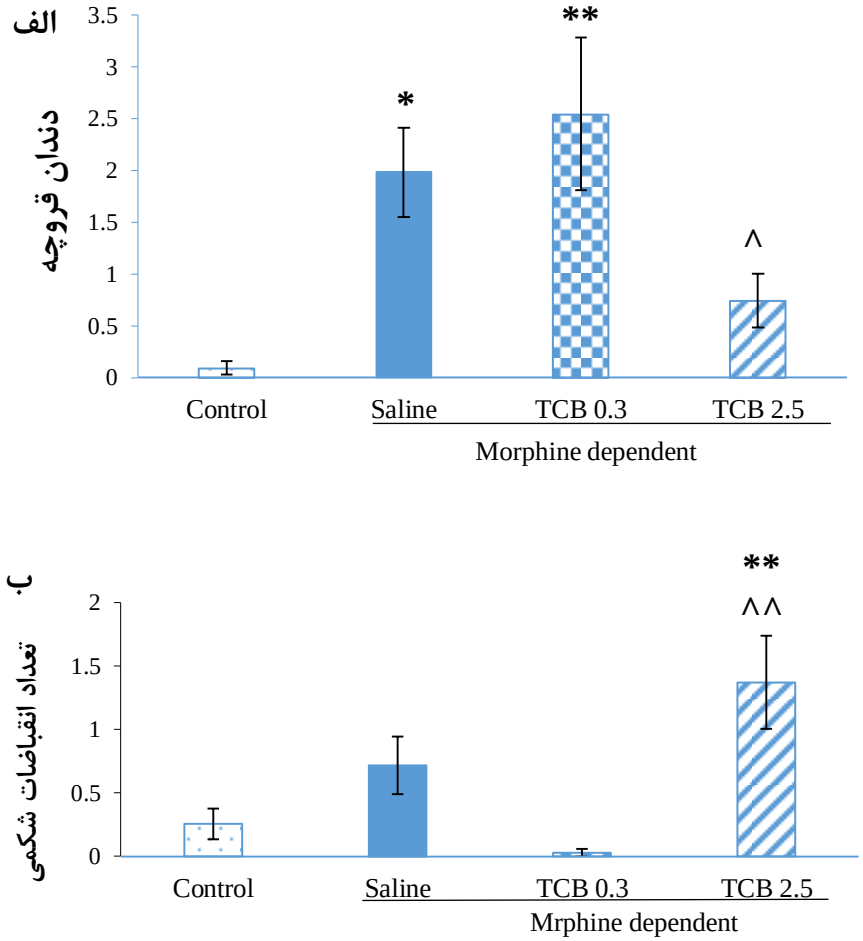
شکل ۴ امتیاز کل علائم سندرم قطع مصرف از مرفین را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱ ، F(۳،۲۷)=۱۷،۱۲۱). تجویز نالوکسان موجب بروز علائم قطع مصرف در گروه‌های وابسته به مرفین تیماری با سالین (P<۰/۰۵)، تیماری با TCB-2 با دوز های ۰/۳و ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل گردید (P<۰/۰۰۱). همان‌گونه که در نمودار مشاهده می‌شود تزریق TCB-2 با دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم علائم تام سندرم محرومیت از مرفین را به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه وابسته به مرفین دریافت کننده سالین افزایش داد (P<۰/۰۱).



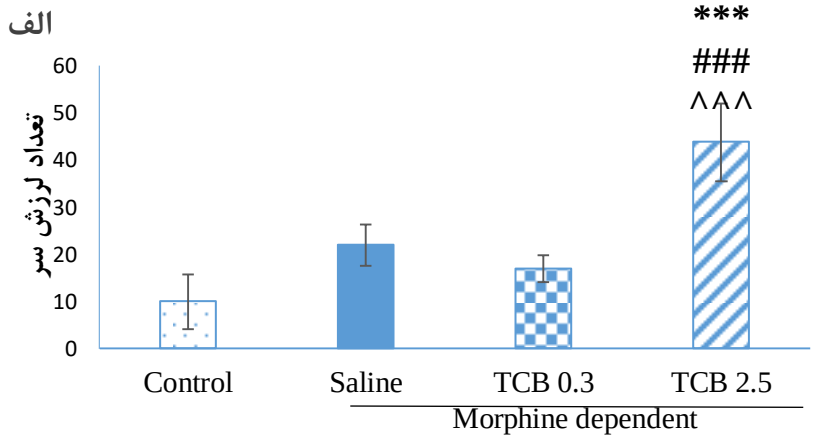
شکل ۱. مقایسه علائم ترک مرفین در طی یک دوره مشاهده ۳۰ دقیقه‌ای در گروه‌های تحت درمان با TCB-2 در روز پنجم آزمایش. الف-درصد کاهش وزن. ب- تعداد پرش. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد است. n=۷. P<۰/۰۰۱* ، P<۰/۰۱** و P<۰/۰۵* در مقایسه با گروه کنترل. P<۰/۰۵# در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با سالین.**

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

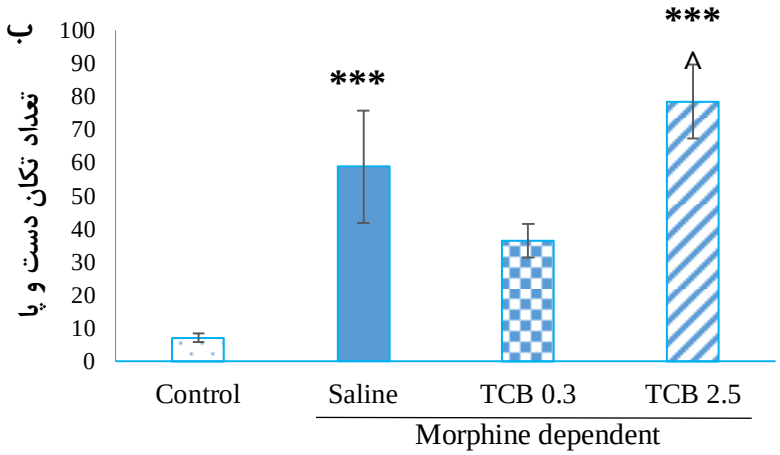


شکل ۲. مقایسه علائم ترک مرفین در طی یک دوره مشاهده ۳۰ دقیقه‌ای در گروه‌های تحت درمان با TCB-2 در روز پنجم آزمایش. الف-تعداد دندان قروچه ب- تعداد انقباضات شکمی. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد است. n=۷. ۰/۰۱ >P و ۰/۰۵ >P* در مقایسه با گروه کنترل. ۰/۰۱ >P^^ و ۰/۰۵ >P^ در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم TCB-2.**

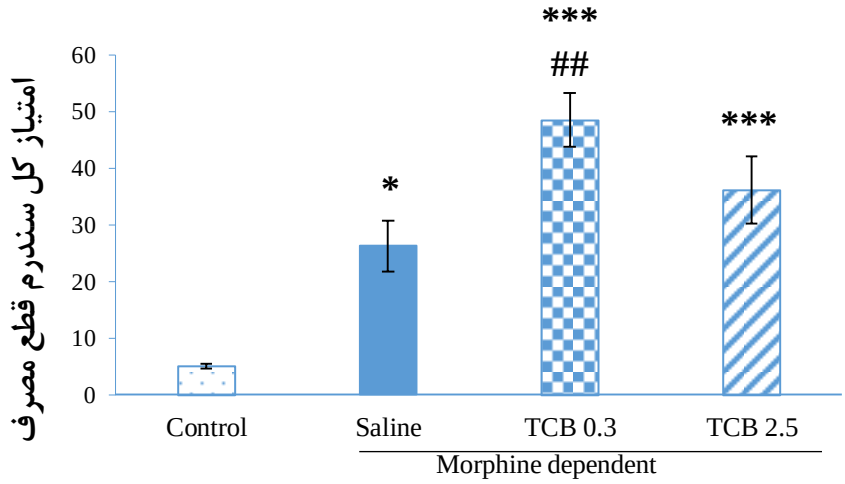


[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]



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 ب- تعداد تکان دست و پا. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد است. n=۷. ۰/۰۰۱ >P* در مقایسه با گروه کنترل. ۰/۰۰۱ >P### در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با سالین. ۰/۰۰۱ >P^^^ و ۰/۰۵ >P^ در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با دوز ۰/۳ میلی‌گرم 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 ± خطای استاندارد است. n=۷. ۰/۰۰۱ >P* و ۰/۰۵ >P* در مقایسه با گروه کنترل. ۰/۰۱ >P## در مقایسه با گروه وابسته به مرفین تیمار شده با سالین.**

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق آگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT2A با دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرمTCB-2 قبل از تزریق نالوکسان باعث افزایش علائم قطع مصرف مرفین در موارد کاهش وزن، پرش و دندان قروچه شده است و بدون تأثیر در انقباضات شکمی و تکانه های لرزشی های سر و دست در موش های وابسته به مرفین شده است. تحریک گیرنده 5-HT2A با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم TCB-2 باعث افزایش علائم قطع مصرف مرفین در موارد کاهش وزن، پرش انقباضات

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

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 میلی‌گرم 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 می شود (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 غیر انتخابی منجر به کاهش برخی از علائم سندرم محرومیت از مورفین در موش صحرایی می‌شود (۲۹). نتایج این یافته هم راستا با مطالعات قبلی است که بین گیرنده‌های اپئوئیدی از نوع μ و تحریک گیرنده 5-HT2A برهمکنش وجود دارد (۲۰). تیمار با مرفین در بلند مدت باعث افزایش سطح پروتئین گیرنده 5-HT2A در کورتکس می شود و تائید می‌کند که مهار گیرنده 5-HT2C حساسیت رفتاری ناشی از مرفین را سرکوب کرده و وابستگی به مواد افیونی را تعدیل می‌نمایند (۳۰).

یافته های این تحقیق نشان می‌دهد که تحریک گیرنده 5-HT2A در مقایسه با تحریک گیرنده 5-HT2C بر رروی 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 موش های 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 صحرایی می‌گردد (۱۳). هم‌چنین نتایج مطالعه منتشر شده در سال ۲۰۱۶ توسط Pang و همکاران نشان داد که مهارگیرنده 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، دندان قروچه و اختلال در عملکردهای انگیزشی است (۴). بخش های مختلف مغز در بروز این علائم در هنگام قطع مصرف نقش دارند. ناحیه لوکوس سرولئوس پرش وایستادن روی دو پا را تعدیل می‌کند، ماده خاکستری دور قناتی فعالیت حرکتی را تنظیم می‌کند (۳۱). مصرف مرفین فعالیت ناحیه لوکوس سرولئوس را کاهش می دهد. قطع ناگهانی مرفین با افزایش فعالیت شعله ورشدن نرون های لوکوس سرولئوس منجر به بروز علائم ترک می شود (۳۲). مهار این گیرنده باعث کاهش فعالیت نرون های 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-HT2Cمنجر به بروز تکانه های لرزشی سر و تکان‌های بدن در خرگوش می‌شود (۳۳). هم‌چنین تحریک گیرنده 5-HT2A با استفاده از اگونیست غیرانتخابی باعث ایجاد لرزش سر می شود که با استفاده از مرفین این لرزش ها از بین می‌رود (۲۰). در این مقاله تحریک این گیرنده توسط آگونیست اختصاصی در دوز ۰/۳ بدون تأثیر در انقباضات شکمی و تکانه های لرزشی های سر و دست شده است و دوز ۲/۵ آگونیست باعث کاهش دندان قروچه شده است. شناخت بیشتر نقش گیرنده 5-HT2A نیاز به مطالعات بیشتری دارد. هم چنین استفاده از آنتاگونیست انتخابی گیرنده در یک گروه دیگر از محدودیت‌های این مطالعه است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

نتیجه‌گیری

چنین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تحریک گیرنده 5-HT2A با استفاده از آگونیست انتخابی، فعال سازی سروتونرژیک را افزایش می‌دهد و رفتارهای ترک مرفین را از تشدید می‌کند. اطلاعات بیشتر برای درک کامل مکانیسم‌های تعامل بین گیرنده 5-HT2A و مواد افیونی در طول ترک مرفین ضروری است.

تشکر و قدردانی

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 همکاری‌های به عمل آمده در طی اجرای پژوهش کمال تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تعارض منافعی در انتشار این مقاله وجود ندارد.

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. Zaniewska 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.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]

16. Kimmey BA, Ostroumov A, Dani JA. 5-HT2A 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-HT1A Receptor Inhibition and 5-HT2A 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-HT2A 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-HT2A 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(2A) 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_1A and 5-HT_2A 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-HT7 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(2A) 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-HT2A 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-HT1A 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(2C) 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-HT2A and 5-HT2C receptor activation. Pharmacol Biochem Behav . 2002;72(1-2):371-8.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.61186/sjku.28.2.40]