

## Original Article

### Efficacy of Dendrosomal Nanocurcumin on Morphine Withdrawal Signs in Rats

Jalaledin Noroozi<sup>1</sup>, Farzaneh Zeynali<sup>2\*</sup>, Hojjatollah Alaei<sup>3</sup>, Majid Hassanpour-Ezatti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Physical Education, School of Physical Education, Isfahan University, Isfahan, Iran

<sup>3</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

\*Corresponding author; E-mail: farzane.z1368@yahoo.com

Received: 8 March 2016      Accepted: 8 May 2016      First Published online: 5 February 2018  
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 April-May;40(1):84-90

#### Abstract

**Background:** Curcumin has anti-inflammatory and antinociceptive effects and also it can be exploited for drug abuse treatment, but its low bioavailability and water solubility are the most important obstacles and limit its application. The recent achievements of nanotechnology illustrate a novel approach in treatment of drug abuse and addiction. The present study was conducted to investigate the effect of dendrosomal Nano curcumin (DNC) administration on morphine withdrawal signs in rats.

**Methods:** Male rats (250-300 gr) were anaesthetized and implanted with silastic catheters inserted into the right jugular vein. Then they were placed in the self-administration apparatus for 2 hours/day for 12 days and received saline or morphine (5mg/ml) by infusion pump. In addition, DNC (10, 5 mg/kg.IP) were injected 30 minutes before placing in apparatus and the signs of withdrawal were measured for 30 minutes after injection of naloxone (2 mg/kg, i.p).

**Results:** Morphine significantly induced dependence and withdrawal signs in sham group. On the other hand injection of DNC significantly decreases these signs ( $p<0/05$ ).

**Conclusion:** DNC can decrease withdrawal signs of morphine and can be used as an effective pharmacotherapy for morphine abuse.

**Keywords:** Dendrosomal Nanocurcumin, Morphine, Self-administration, withdrawal, Rat

**How to cite this article:** Noroozi J, Zeynali F, Alaei H, Hassanpour-Ezatti M. [Efficacy of Dendrosomal Nanocurcumin on Morphine Withdrawal Signs in Rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 April-May;40(1):84-90. Persian.

## مقاله پژوهشی

## آثار نانوکورکومین دندروزی بر علایم سندرم محرومیت از مورفین در موش صحرایی نر

جلال الدین نوروزی<sup>۱</sup>، فرزانه زینلی<sup>۲\*</sup>، حجت الله علایی<sup>۳</sup>، مجید حسن پور عزتی<sup>۴</sup><sup>۱</sup>گروه زیست، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران<sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران<sup>۳</sup>گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران<sup>۴</sup>گروه زیست، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول؛ ایمیل: farzane.z1368@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۵/۱/۹ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۱۹ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۱۱/۱۶

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۷؛ ۴۰(۱): ۸۴-۹۰

## چکیده

**زمینه:** کورکومین (ترکیب فعال زردچوبه) دارای طیف گسترده ای از خواص درمانی و دارویی است اما، فراهمی زیستی و انحلال پذیری پایین در آب، استفاده از آن را محدود می کند. دستاوردهای اخیر در فناوری نانو یک رویکرد جدید در درمان سوء مصرف مواد و اعتیاد نشان داده است. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر نانوکورکومین دندروزی بر علایم سندرم ترک از اعتیاد در موش صحرایی نر انجام شد.

**روش کار:** پس از بیهوش کردن موش ها (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) یک کاتتر داخل ورید و داج راست آن ها قرار داده شد، سپس حیوان طی یک دوره ۱۲ روزه (هر روز به مدت ۲ ساعت) در داخل اتاقک خود تزریقی قرار می گرفت و با هر بار فشار دادن پدال فعال مقدار ۰/۱ میلی لیتر محلول سالین یا مورفین دریافت می کرد. در گروه های دارو، حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از قرار گرفتن در دستگاه به صورت داخل صفاقی نانوکورکومین دندروزی (۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند و اثر آن بر علایم سندرم ترک مورفین پس از تزریق نالوکسان، مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته ها:** مورفین به طور معنی داری باعث ایجاد وابستگی و بروز علائم سندرم ترک در گروه کنترل مثبت گردید. در حالی که تزریق نانوکورکومین دندروزی در دو دوز ۵ و ۱۰ میلی گرم منجر به کاهش معنی دار علایم سندرم ترک (سگ خیزی، دفعات پرش، اسهال و...) در مقایسه با گروه مورفین گردید ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** نانوکورکومین دندروزی احتمالاً با افزایش مقدار سروتونین باعث کاهش بروز علائم سندرم محرومیت از مورفین که در ارتباط با کاهش سروتونین در مغز است، می شود.

**کلیدواژه ها:** نانوکورکومین دندروزی، مورفین، خودتزریقی، علائم ترک اعتیاد، موش صحرایی

**نحوه استناد به این مقاله:** نوروزی ج، زینلی ف، علایی ح، حسن پور عزتی م. آثار نانوکورکومین دندروزی بر علایم سندرم محرومیت از مورفین در موش صحرایی نر. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۱): ۸۴-۹۰

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپی رایت کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

اکسیدان، ضد تومور، ضد درد و محافظت کننده سلول های عصبی گزارش شده است (۱۱). یافته ها نشان داده اند که مصرف روزانه کورکومین می تواند تحمل درد مورفین را کاهش دهد (۱۲). در اولین مرحله از آزمایش های بالینی، کورکومین در رژیم غذایی فراهمی زیستی پایینی به همراه داشته که به دلیل متابولیسم سریع، سطوح پایین در پلاسما و بافت، و دفع گسترده ی سریع، می باشد (۱۳). عوامل بالقوه که فراهمی زیستی کورکومین را محدود می کند شامل خاصیت نامحلولی و ماندگاری در آب (محلول تر در محلول های قلیایی) و جذب ضعیف است (۱۳). برای افزایش فراهمی زیستی کورکومین روش های متعددی استفاده شده است، که استفاده از عوامل جذب (مانند piperine)، لیپوزوم، نانوذرات و یا آنالوگ ساختاری از این موارد می باشد (۳). مهمترین عوامل مورد نیاز برای یک نانو حامل مناسب شامل آماده سازی آسان، سایز کوچک، بار الکتریکی مثبت، قابل حذف شدن با محیط زیستی، سمی نبودن، قابلیت زنده ماندن پیوسته آن و کاربرد آسان آن می باشد (۱۴) که نانوکورکومین تمام خصوصیات مورد نیاز یک حامل مناسب را دارا می باشد (۱۵). نتایج توکسیستی در مطالعات کشت سلول و مدل های حیوانی نشان داد که این نانو ذره خشتی بوده و در واقع بسیار جالب است که در غلظت های بالا به طور باور نکردنی هیچ علائمی از اثرات مخرب را نشان نمی دهد (۱۶). همچنین نتایج، نشان دهنده اثر بخشی بیشتر نانو کورکومین نسبت به کورکومین به تنهایی می باشد (۱۷). بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر نانوکورکومین دندروزومی (داخل صفاقی) بر علائم رفتاری سندرم ترک از مورفین انجام گرفت.

## روش کار

کورکومین مورد استفاده در این پژوهش با خلوص ۹۵ درصد از شرکت (Merck) تهیه شد. برای ساخت فرم نانوکورکومین دندروزومی (DNC) مطابق دستور العمل بشرح زیر عمل شد. ابتدا طیفی از غلظت های کورکومین و دندروزوم (نسبت ۱:۵۰ تا نسبت ۱:۱۰) به منظور تعیین نسبت مناسب از مخلوط کورکومین و حامل دندروزوم تهیه شد. سپس میزان رهایش نانوکورکومین از این مخلوط ها توسط روش اسپکتروفتومتری بررسی شد. برای ساخت این مخلوط ها نسبت های مورد نیاز از حامل و کورکومین در ۵ میلی لیتر استون حل شده و سپس با محلول PBS به حجم مورد نیاز رسانده شدند. محلول های حاصل در دستگاه روتاری تا زمان تبخیر کامل استون آن ها نگهداری شدند. مخلوط های حاوی نانوکورکومین حاصل در شرایط دور از نور و در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد.

تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر سفید، با وزن تقریبی ۲۵۰-۳۰۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان خریداری شد. موش -

استفاده مزمین از داروهای اپیوئیدی منجر به افزایش وابستگی و تحمل شده که به نوبه خود یک عامل محدود کننده برای استفاده های درمانی می باشد (۱). اعتیاد یک بیماری است که در آن بیمار رفتاری با عوارض بد را بطور مداوم تکرار می کند. این بیماری با ایجاد اختلال در کنترل بر سیستم رفتار-پاداش، باعث تکرار آن رفتار می گردد (۲). بیماری اعتیاد در مغز، مدارهای عصبی مربوط به نظام پاداش، انگیزش، و حافظه را دچار اختلال کرده و اختلال در این سیستم ها، بروز عوارض بیولوژیکی، فیزیولوژیکی، اجتماعی و روحی را به دنبال دارد (۳). در بسیاری از مدل های وابستگی به مواد، تقویت مثبت و منفی دو جزء اصلی است. تقویت مثبت از نتایج اثرات سرخوشی در یک میل مفرط و بی امان برای مصرف دارو بوده، در حالی که تقویت منفی با ایجاد علائم قطع مصرف به دنبال عدم دریافت مواد اپیوئید شکل می گیرد (۴). سندرم ترک اعتیاد یک پدیده چند وجهی است که مناطق مختلف مغز را شامل می شود و با علائم فیزیولوژیکی و رفتاری مشخص می گردد (۵). مصرف داروهایی مانند مورفین، هروئین، کوکائین، الکل و نیکوتین باعث آزادسازی دوپامین در مسیرهای عصبی می شود (۶). مورفین برای از بین بردن درد از قرن ۱۹ میلادی سابقه دارد و از حیث طبقه بندی فارماکولوژیکی، تضعیف کننده سیستم اعصاب مرکزی می باشد. در واقع مورفین نوعی اپیوئید بسیار قوی می باشد که از تریاک بدست می آید. مورفین دارویی به شدت اعتیاد آور است و وابستگی جسمی و روحی و تحمل دارویی در آن به سرعت ایجاد می شود (۷). مورفین نورون های گابارژیک را در تگمتموم شکمی مهار و موجب برداشت مهار از روی نورون های دوپامینژیک شده که موجب افزایش دوپامین در اکومینس می شود (۸). سندرم محرومیت به دنبال قطع سریع مواد در انسان ۳۶ تا ۴۸ ساعت به اوج می رسد و منجر به بروز اشک ریزی، تاکی کاردی، پرش عضلانی، استفراغ و غیره می شود (۹). تلاش های زیادی برای کاهش علائم ترک به اعتیاد به روش های با عوارض کم در تحقیقات مختلف انجام شده است که یکی از راه های درمان بیماران معتاد استفاده از روش هایی است که کمترین مشکلات را برای بیماران ایجاد کند و همچنین در حین مصرف مواد از ایجاد وابستگی جلوگیری کند. گیاهان دارویی دارایی دارای مواد موثره ی طبیعی می باشند که می توانند با هزینه و عوارض جانبی کمتر در پیشگیری و درمان اعتیاد موثر باشند.

زردچوبه، با نام علمی *Curcuma longa* گیاهی علفی و پایا از خانواده زنجبیل است که به طور گسترده در مناطق استوایی آسیا کشت داده می شود. قسمت مورد استفاده این گیاه، ریزوم آن است که از پودر آن به طور گسترده ای برای دادن رنگ و طعم به غذا استفاده می کنند. کورکومین یک ترکیب آب گریز به دست آمده از ریزوم زردچوبه است (۱۰). از کورکومین، اثرات ضد التهاب، آنتی

گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شده و سندرم ترک به مدت ۳۰ دقیقه شمارش و ثبت شد (۲۰). در این تحقیق دفعات پرش، اسهال، دندان قروچه، سگ خیزی، کشیدن بدن، بالارفتن و افتادگی پلک از جمله علائم سندرم ترکی می باشد که مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

موش ها به صورت تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. که شامل: گروه شاهد که پس از کانول گذاری با فشار دادن پدال به جای مرفین سولفات، نرمال سالین دریافت می-کرد؛ گروه معناد (کنترل مثبت) که پس از کانول گذاری با فشار دادن پدال، مرفین سولفات دریافت می کرد و گروه نانوکورکومین ۱۰ میلی گرم و گروه نانوکورکومین ۵ میلی گرم، که همزمان با طی دوره ایجاد اعتیاد، هر روز ۳۰ دقیقه قبل از قرار گرفتن در اتاقک دریافت مرفین، نانوکورکومین دندروومی ۵ و ۱۰ میلی گرم برکیلوگرم وزن را به صورت داخل صفاقی دریافت می کرد (۲۱).

برای مقایسه داده های جمع آوری شده از آزمون های آماری تی تست (برای داده های کمی) و یا آزمون یو من ویتنی (برای داده های کیفی) استفاده شد. داده ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده اند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار **spss21** صورت گرفته و سطح معنی دار  $p < 0.05$  در نظر گرفته شده است.

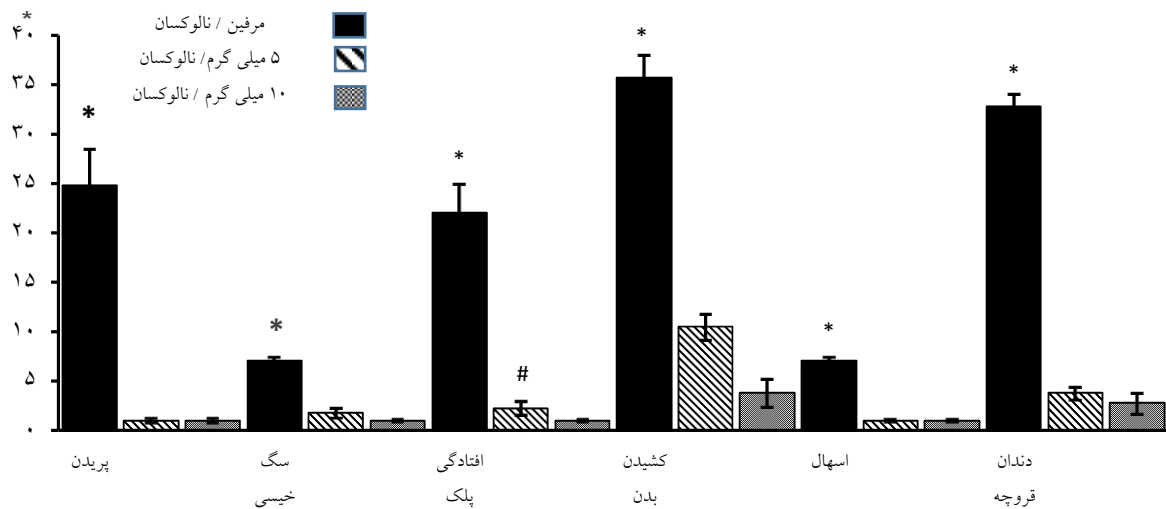
### یافته ها

در گروه شاهد (کنترل منفی، دریافت سالین به جای مورفین) بعد از تزریق نالوکسان هیچ کدام از علائم سندرم ترک مشاهده نشد، اما در گروه کنترل مثبت (دریافت مورفین) بعد از تزریق نالوکسان علائم سندرم ترک به مقدار زیادی بروز کرد. از نظر آماری تفاوت معنی دار بین گروه کنترل منفی و گروه کنترل مثبت در بروز علائم سندرم ترک دیده شد. در گروه تحت درمان با نانوکورکومین ۱۰ و ۵ میلی گرم با توجه به این که در اتاقک خودتزیقی، مورفین دریافت می کردند، علائم سندرم ترک به طور قابل توجهی کاهش یافته و با نتایج گروه کنترل مثبت اختلاف معنی داری مشاهده شد. همچنین بین گروه های تحت درمان با نانوکورکومین (۱۰ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در بروز علائم سندرم ترک در علائم پریدن، دندان قروچه، سگ خیزی و اسهال اختلاف معنی داری مشاهده نشد اما در علائمی مثل افتادگی پلک و کشیدن بدن بین این دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده شد (نمودار ۱ و جدول ۱).

های صحرایی نر در لانه حیوانات گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، تحت شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، دما ( $23 \pm 1$  درجه سانتی گراد) و رطوبت ( $51 \pm 3$ ) درصد) در قفس های مخصوص نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. مراحل انجام آزمایش به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید.

قبل از شروع آزمایش تمامی حیوانات با تزریق داخل صفاقی (L.P) کتامین (۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و رامپون (۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند، سپس شکاف کوچکی در ناحیه گردن ایجاد کرده و با ایجاد شکاف کوچکی در ورید سمت راست، انتهای باریک کانولی از جنس پلی اتیلن (PE ۵۰) که قبلا با سالین هیپارین دار پر شده بود در جهت قلب وارد ورید گردید و توسط گره ای از نخ سیلک ثابت شد، بقیه کانول از زیر پوست گردن عبور داده شده و بر روی جمجمه ثابت شد. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به حیوانات جنتامایسین و سفازولین (۰/۲ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) تزریق شد. حیوانات پس از به هوش آمدن به قفس های انفرادی انتقال داده شدند.

در روش خود مصرفی، یک هفته پس از جراحی (دورهی بهبودی)، حیوانات را به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته و سپس در اتاقک خود تزیقی قرار دادیم. در دو طرف اتاقک دو اهرم (پدال فعال و غیر فعال) تعبیه شده است. با فشار دادن پدال فعال نه تنها یک تکه غذا به عنوان پاداش در اختیار حیوان قرار می گرفت بلکه همزمان با آن یک لامپ قرمز به مدت ۲۰ ثانیه روشن شده و سبب تسریع در روند یادگیری می گردید که در طی این مدت فشار دادن اهرم موجب تزریق مجدد دارو نمی گردید. همچنین با اتصال کانول داخل ورید وداجی به پمپ تزریق با فشار دادن اهرم یک پمپ پریستالتیک بکار افتاده و مقدار ۰/۱ میلی لیتر محلول مرفین سولفات (یا نرمال سالین برای گروه شاهد) با غلظت ۵ میلی گرم بر میلی لیتر در طول مدت ۱۰ ثانیه به داخل کانول گردنی تزریق می گردید ولی با فشار دادن پدال غیرفعال حیوان هیچ پاداشی دریافت نمی کرد. طول دوره گرسنگی قبل از شروع خود تزیقی برای مراحل بعدی به تدریج کاهش می یافت تا این که در روز پنجم عامل گرسنگی کاملاً حذف می شد. در تمام طول آزمایش تعداد دفعات فشار دادن اهرم (Lever pressing) به وسیله کامپیوتر ثبت می شد (۱۸). این آزمایش در طول یک دوره ۱۲ روزه انجام گردید و هر حیوان هر روز ۲ ساعت در محفظه خود تزیقی قرار داده می شد (۱۹). ۴/۵ ساعت پس از آخرین تزریق مورفین در روز دوازدهم، نالوکسان هیدروکلراید به مقدار ۲ میلی



نمودار ۱- مقایسه دفعات پریدن، سگ خیسی، دندان قروچه، اسهال، کشیدن بدن و افتادگی پلک بین ۳ گروه مورفین، نانوکورکومین دندروزومی ۱۰ میلی گرم و ۵ میلی گرم بعد از تزریق نالوکسان. \* نشانگر اختلاف معنی دار بین دو گروه دارو با گروه مورفین و # نشان دهنده اختلاف معنی دار بین دو گروه دارو با یکدیگر می باشد (p < 0.05).

جدول ۱: اثر تزریق داخل صفاقی دو دوز نانوکورکومین بر علائم ترک اعتیاد از مورفین در موش

علائم ترک	سالین	نانوکورکومین (۱۰) + مورفین	نانوکورکومین (۵) + مورفین	مورفین
کشیدن بدن	۰**	۳±۱**	۱۱/۶۷±۱/۲**	۳۷±۲/۰۸
دندان قروچه	۰**	۲±۱/۵۲**	۴/۳۳±۰/۳۳**	۳۲/۶۶±۱/۶۷
افتادگی پلک	۰**	۰**	۱/۶۷±۱/۲**	۲۱±۳/۷۸
پریدن	۰**	۰**	۰**	۲۳±۸/۵
اسهال	۰**	۰/۳۳±۰/۳۳**	۰**	۵/۶۷±۰/۸۸
سگ خیسی	۰**	۰**	۱/۶۶±۰/۶۷**	۶/۳۳±۰/۶۷

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار در ۴ گروه مورد مطالعه ارائه شده است. \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه مورفین (p < 0.001).

## بحث

سازي سروتونين مي شود) نشان داده اند که رفتارهای پریدن، سگ خیسی و دل پیچه در موش صحرایی نر وابسته به مورفین کاهش می یابد (۲۵). در مطالعات دیگری نیز گزارش شده که استفاده از آگونیست گیرنده سروتونین علاوه بر کاهش تعداد پریدن و سگ خیسی، سبب کاهش رفتار دندان قروچه در موش صحرایی نر وابسته به مورفین می شود (۲۶). یافته های مطالعه حاضر همسو با سایر مطالعات نشانگر نقش مهم سیستم سروتونرژیک مرکزی در وابستگی به اپیوئیدها می باشد.

مطالعات مختلف نشان داده اند که مصرف حاد مورفین در موش صحرایی نر باعث افزایش سطح سروتونین شده، اما در طی علائم سندرم محرومیت (و به دنبال مصرف مزمن مورفین) مقدار سروتونین در بسیاری از نواحی دستگاه اعصاب مرکزی به طور چشمگیری کاهش می یابد (۲۷). تحقیقات زیادی نشان می دهد که دو سیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک مغز در مراحل مختلف اعتیاد شامل وابستگی و تحمل و ترک آن دخالت وسیعی دارند. همچنین نتایج نشان می دهد که کورکومین مانند داروهای ضد افسردگی در موش صحرایی نر می باشد، (۲۸) که داروهای

بروز سندرم ترک که با قطع مواد مخدر ایجاد می شود، می تواند منجر به ایجاد صدمات جبران ناپذیری گردد. در این راستا درمان های شیمیایی فعلا مناسب ترین راه به نظر می رسد اما متأسفانه بسیاری از بیماران به این روش پاسخ مناسبی نمی دهند. بنابراین به تازگی گیاه درمانی به دلیل ارزان بودن، آثار سوء جانبی کمتر و در دسترس بودن در تحقیقات مورد استفاده قرار می گیرد. مطالعه حاضر نشان داد که تزریق داخل صفاقی نانوکورکومین دندروزومی (۱۰ و ۵ میلی گرم بر کیلو گرم) همزمان با مصرف مورفین، سبب کاهش بروز علائم سندرم ترک (تعداد پریدن، سگ خیسی، اسهال، افتادگی پلک، کشیدن بدن و دندان قروچه) متعاقب تزریق نالوکسان می شود، که با نتایج Ghaemi و همکاران همسو می باشد (۲۲). که این موارد از علائم رایج در مطالعات می باشد (۲۳). مشخص شده است که سروتونین نقش مهمی در بروز علائم سندرم قطع مورفین دارد (۲۴). مطالعات نشان داده اند که آنتاگونیست سروتونین می تواند بروز علائم سندرم قطع مورفین را کاهش دهد (۲۳). در بررسی های دیگری با تحریک الکتریکی هسته های رافه خلفی (که تحریک این بخش سبب افزایش آزاد

### قدردانی

بدینوسیله از گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که امکانات لازم برای انجام این مطالعه را در اختیار قرار دادند و همچنین آقای دکتر مجید صادقی زاده عضو هیات علمی گروه ژنتیک، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تربیت مدرس به خاطر تهیه داروی نانوکورکومین تقدیر و تشکر می‌شود.

### ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه به تایید کمیته اخلاق دانشگاه شاهد رسیده است.

### منابع مالی

طرح تحقیقاتی نبوده است.

### منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

### مشارکت مؤلفان

ج ن، ف ز، ح ع، م ح ع. طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. همچنین ف ز مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

ضد افسردگی باعث افزایش سطح سروتونین شده و بروز علائم سندرم ترک را کاهش می‌دهد، که با نتایج Abbasi و همکاران همسو می‌باشد (۲۹). در مطالعه دیگری نیز Pourshanazari و همکاران با تحریک الکتریکی هسته رافه خلفی (که تحریک این بخش سبب افزایش آزادسازی سروتونین می‌شود) نشان دادند که رفتارهای پرش، سگ خیزی و دل پیچه در موش صحرایی وابسته به مورفین کاهش می‌یابد (۲۹). مطالعه Ghaemi و همکاران نشان داد که مصرف نانوکورکومین دندروزمی به صورت داخل صفاقی نسبت به کورکومین اثر قابل توجهی بر وابستگی به مورفین دارد (۲۲). با توجه به مطالعات انجام شده و نتایج این تحقیق تزریق نانوکورکومین دندروزمی می‌تواند در کاهش علائم سندرم محرومیت از مورفین مفید باشد که ممکن است نانوکورکومین دندروزمی به واسطه‌ی بلوک سیستم گلوتامینرژیک و یا سیستم‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک و احتمالاً با افزایش مقدار سروتونین و تحریک آزادسازی دوپامین، باعث کاهش بروز علائم سندرم محرومیت از مورفین که در ارتباط با کاهش سروتونین و دوپامین در مغز است، شود که با نتایج متفی نژاد و همکاران همسو می‌باشد (۳۰).

### نتیجه گیری

نانوکورکومین دندروزمی احتمالاً با جلوگیری از وابستگی به مورفین و نگهداشتن سطح سروتونین مغز در حالت نرمال باعث کاهش بروز علائم سندرم محرومیت از مورفین می‌شود.

### References

- Zhu H, Zhou W. Discharge Activities of Neurons in the Nucleus Paragigantocellularis During the Development of Morphine Tolerance and Dependence: A Single Unit Study in Chronically Implanted Rats. *European Journal of Pharmacology* 2010; **636**(1): 65-72. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.03.033
- West R, Brown J. *Theory of Addiction*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, John Wiley & Sons, 2013; PP: 67-99. doi: 10.1002/9781118484890
- Orr Ws, Denbo Jw, Saab Kr, Myers Al, Ng Cy, Zhou J, et al. Liposome-Encapsulated Curcumin Suppresses Neuroblastoma Growth Through Nuclear Factor-Kappa B Inhibition. *Surgery* 2012; **151**(5): 736-744. doi: 10.1016/j.surg.2011.12.014
- Koob Gf, Sanna Pp, Bloom Fe. Neuroscience of Addiction. *Neuron* 1998; **21**(3): 467-476. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80557-7
- Maldonado R, Stinus L, Gold L, Koob Gf. Role of Different Brain Structures in the Expression of the Physical Morphine Withdrawal Syndrome. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; **261**(2): 669-677. doi: 10.1007/978-3-662-22218-8\_8
- Septúlveda J, Oliva P, Contreras E. Neurochemical Changes of the Extracellular Concentrations of Glutamate and Aspartate in the Nucleus Accumbens of Rats after Chronic Administration of Morphine. *European Journal of Pharmacology* 2004; **483**(2): 249-258. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.10.037
- Freiermuth M, Plasse J C. Determination of Morphine and Codeine in Plasma By Hplc Following Solid Phase Extraction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1997; **15**(6): 759-764. doi: 10.1016/s0731-7085(96)01911-5
- Zarrindast Mr, Eidi M, Eidi A, Oryan S. Effects of Histamine and Opioid Systems on Memory Retention of Passive Avoidance Learning in Rats. *European Journal of Pharmacology* 2002; **452**(2): 193-197. doi: 10.1016/s0014-2999(02)02269-0
- Michels Ii, Stöver H, Gerlach R. Substitution Treatment for Opioid Addicts in Germany. *Harm Reduction Journal* 2007; **4**(1): 1.
- Sharma R, Gescher A, Steward W. Curcumin: The Story So Far. *European Journal of Cancer* 2005; **41**(13): 1955-1968. doi: 10.1016/j.ejca.2005.05.009

11. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and Safety of Curcuma Domestica Extracts in Patients with Knee Osteoarthritis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2009; **15**(8): 891-897. doi: 10.1089/acm.2008.0186
12. Matsushita Y, Ueda H. Curcumin Blocks Chronic Morphine Analgesic Tolerance and Brain-Derived Neurotrophic Factor Upregulation. *Neuroreport* 2009; **20**(1): 63-68.
13. Anand P, Kunnumakkara Ab, Newman Ra, Aggarwal Bb. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics* 2007; **4**(6): 807-818.
14. Ledley Fd. Nonviral Gene Therapy: The Promise of Genes as Pharmaceutical Products. *Human Gene Therapy* 1995; **6**(9): 1129-1144. doi: 10.1089/hum.1995.6.9-1129
15. Sarbolouki Mn, Sadeghizadeh M, Yaghoobi Mm, Karami A, Lohrasbi T. Dendrosomes: a Novel Family of Vehicles for Transfection and Therapy. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 2000; **75**(10): 919-922. doi: 10.1002/1097-4660(200010)75
16. Pourasgari F, Ahmadian S, Salmanian Ah, Sarbolouki Mn, Massumi M. Low Cytotoxicity Effect of Dendrosome as an Efficient Carrier for Rotavirus Vp 2gene Transferring Into A Human Lung Cell Line. *Molecular Biology Reports* 2009; **36**(1): 105-109. doi: 10.1007/s11033-007-9157-4
17. Sarbolouki Mn, Alizadeh Am, Khaniki M, Azizian S, Mohaghheghi Ma. Protective Effect of Dendrosomal Curcumin Combination on Colon Cancer in Rat. *Tehran University of Medical Sciences* 2012; **69**(11): 678-685.
18. Meisch Ra, Lemaire Ga. Drug Self-Administration. *Techniques in the Behavioral and Neural Sciences* 1993; **10**: 257-300. doi: 10.1016/b978-0-444-81444-9.50016-x
19. Cavacuiti Ca. Principles of Addiction Medicine: The Essentials. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
20. Feldman Rs, Meyer Js, Quenzer Lf, Cooper Jr. *Principles of Neuropsychopharmacology: Sinauer Associates Sunderland*. Humana Press, Clifton, 1997; PP: 215-276. doi: 10.1002/(sici)1099-1077(199801)13:
21. Cheng A-L, Hsu C-H, Lin J-K, Hsu M-M, Ho Y-F, Shen T-S, Et Al. Phase I Clinical Trial of Curcumin, A Chemopreventive Agent, in Patients with High-Risk Or Pre-Malignant Lesions. *Anticancer Research* 2000; **21**(4b): 2895-2900.
22. Ghaemi-Jandabi M, Abdollahi H, Azizi H, Sadeghizadeh M, Semnianian S. Dendrosomal Curcumin Nanoformulation Attenuates Naloxone Precipitated Morphine Withdrawal Signs In Rats. *Journal of Addiction Research & Therapy* 2015; **2015**. doi: 10.4172/2155-6105.1000211
23. Veeranjaneyulu A, Sridhar N, Babu R, Gupta C, Malavika R, Shobana S. Morphine Withdrawal-Induced Diarrhoea and Acetic Acid-Induced Abdominal Constriction: Animal Models for the Evaluation of 5-Ht 3ligands in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Pharmacy and Pharmacology Communications* 2000; **6**(11): 513-516.
24. Singh V, Jain N, Kulkarni S. Fluoxetine Suppresses Morphine Tolerance And Dependence: Modulation Of No-Cgmp/ Da/ Serotonergic Pathways. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 2003; **25**(4): 273-280. doi: 10.1358/mf.2003.25.4.769675
25. Pourshanzari A, Alaei H, Rafati A. Effects of Electrical Stimulation of Nucleus Raphe Dorsalis on Initiation of Morphine Self-Administration In Rats. *Med J Islam Acad Sci* 2000; **13**(2): 63-67. doi: 10.1016/s0928-4680(02)00050-0
26. Charkhpour M, Mohajel Nar. Evaluation of the Role of 5-HT1A Receptors in Dorsal and Median Raphe Nuclei on the Morphine Withdrawal Syndrome in Rat. *European Neuropsychopharmacology* 2006; **16**: 510-511. doi: 10.1016/s0924-977x(06)70698-8
27. Tao R, Auerbach Sb. Gabaergic and Glutamatergic Afferents in the Dorsal Raphe Nucleus Mediate Morphine-Induced Increases in Serotonin Efflux in the Rat Central Nervous System. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; **303**(2): 704-710. doi: 10.1124/jpet.102.038133
28. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Current Pharmaceutical Design* 2013; **19**(2032-46): 11. doi: 10.2174/1381612811319110006
29. Abbasi Maleki S, Mosavi S Z, Rahbari Farzoo M, Khayatnouri M H. Evaluation of the Effect of Citalopram on Morphinewithdrawal Signs in Male Mice]. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2012; **11**(5): 427-436. (Persian).
30. Motaghinejad M, Bangash My, Hosseini P, Karimian Sm, Motaghinejad O. Attenuation of Morphine Withdrawal Syndrome by Various Dosages of Curcumin in Comparison with Clonidine in Mouse: Possible Mechanism. *Iranian Journal of Medical Sciences* 2015; **40**(2): 125. doi: 10.4103/2277-9175.139181