بررسی اثر عصاره زعفران (*Crocus sativus* L.) بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده

هدایت صحرایی[1]*، معصومه محمدی[2]، محمد کمالی‌نژاد[3]، جمال شمس[4]، حسن قشونی[5]، علی نوروززاده[6]

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج)
۲- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
۳- مربی، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
٤- استادیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
۵- مربی، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج)
٦- مربی، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)
*آدرس مکاتبه: تهران، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج)، صندوق‌پستی: ٦٥٥٨ - ۱۹۳۹۵، ایران، تلفن و نمابر: ۲٦۱۲۷۲۳۵ (۰۲۱)
پست الکترونیک: h_sahraei@yahoo.com ،h.sahraei@bmsu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۳ **تاریخ تصویب:** ۸٦/٦/۱۰

چکیده

مقدمه: تحقیقات نشان می‌دهند که احتمالاً عصاره زعفران با مورفین تداخل عمل داشته باشد. تاکنون تاثیر زعفران بر اثرات سرخوشی‌آور مورفین در موش ماده بررسی نشده است.

هدف: در تحقیق حاضر، اثر عصاره آبی زعفران (*Crocus sativus* L.) بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های ماده نژاد N-MARI در محدوده وزنی ۲۵ - ۲۰ گرم بررسی شد.

روش بررسی: این تحقیق یک بررسی تجربی مداخله‌ای است که بر روی ۱۳٦ سر موش ماده که به طور مساوی در ۱۷ گروه تقسیم شدند (۸ سر در هر گروه) انجام شده است. در یک آزمایش ابتدایی، مقادیر متفاوت مورفین و یا عصاره گیاه به حیوانات تزریق شد تا مشخص شود که آیا مورفین و یا عصاره گیاه توانایی القاء ترجیح مکان شرطی شده را در این دستگاه دارند. در بخش دوم آزمایش‌ها، ابتدا حیوانات مقادیر متفاوت عصاره و پس از ۳۰ دقیقه دوز مؤثر مورفین را دریافت کردند تا اثر عصاره بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین بررسی شود. برای بررسی اثر عصاره گیاه بر بیان ترجیح مکان شرطی شده، حیوانات در روزهای آموزش فقط دوز مؤثر مورفین را دریافت کردند و در روز تست ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش، مقادیر متفاوت عصاره را دریافت می‌کردند. برای بررسی آماری از آنالیز - واریانس یک‌طرفه استفاده شد.

یافته‌ها: آزمایش‌ها نشان داد که تجویز مورفین (۱ mg/kg، ۱۰ و ۲۰) باعث افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت مورفین گردید (ترجیح مکان شرطی شده). این افزایش در گروه دریافت‌کننده دوز (۱۰ و ۲۰ mg/kg) مورفین کاملاً معنی‌دار بود. تجویز عصاره با دوز (۵۰ mg/kg) نسبت به گروه سالین باعث بروز ترجیح مکان شرطی شده گردید. تجویز عصاره گیاه مذکور با دوزهای فوق قبل از تجویز مورفین (۱۰ mg/kg) سبب کاهش معنی‌دار زمان سپری شده در قسمت دریافت دارو در دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ گردید. هم‌چنین تجویز عصاره به حیواناتی‌که در روزهای القاء شرطی شدن، مورفین با دوز (۱۰ mg/kg) دریافت کرده بودند سبب کاهش بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین گردید که این کاهش در دوز ۱۰۰ mg/kg عصاره کاملاً معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: از این آزمایش‌ها استنباط می‌شود که عصاره کلاله گل زعفران سبب تضعیف کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین می‌گردد. هم‌چنین، این عصاره به تنهایی سبب بروز ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های ماده می‌شود. این نتایج نشان می‌دهند که عصاره زعفران ممکن است در درمان وابستگی روانی به اوپیوییدها مفید باشد.

گل‌واژگان: مورفین، ترجیح مکان شرطی شده، موش، عصاره زعفران

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

مقدمه

امروزه، مکانیسم‌ها و عوامل اصلی در مغز که با وابستگی به اوپیوییدها سروکار دارند، تا حدود زیادی شناخته شده‌اند. یکی از مهم‌ترین این مکان‌ها، مسیر دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک است که نقش اصلی و مهمی را در وابستگی روانی به اوپیوییدها بازی می‌کند [۱،۲]. این مسیر از ناحیه تگمنتوم شکمی که در واقع نورن‌های دوپامینی A10 محسوب می‌شوند، شروع شده و به هسته آکومبانس، قشر جلو پیشانی و نواحی درگیر در حافظه مانند هیپوکمپ و آمیگدال ختم می‌شود [۳]. با این حال، مسیرهای آناتومیکی دیگر [٤] و نوروترانسمیترهای دیگری [٥] نیز در مغز شناخته شده‌اند که حداقل قسمتی از عملکرد اوپیوییدها در القاء وابستگی روانی به آن‌ها نسبت داده شده است. به دلیل توانایی داروهای مخدر اوپیوییدی در تحریک رها شدن دوپامین در مسیر مزوکورتیکولیمبیک، این داروها توانایی القاء حافظه بلند مدت را نیز دارند. این امر یکی از دلایل اصلی وجود خاطره مصرف مواد مخدر در افراد معتاد است که برای مدت‌ها بعد از ترک مصرف مواد مخدر نیز برجای می‌ماند [۱]. هم‌چنین، بر اساس این توانایی است که برخی روش‌های بررسی مانند ترجیح مکان شرطی شده در حیوانات به عنوان یک مدل حیوانی اختراع و توسعه یافته‌اند [٦].

امروزه استفاده از داروهای با منشای گیاهی به جای داروهای شیمیایی در دنیا رو به افزایش است و به همین دلیل، بررسی‌ها در مورد این نوع داروها و نیز عصاره گیاهان مختلف بسیار گسترش یافته است [۷].

زعفران از جمله گیاهانی است که در نقاط مختلف دنیا به عنوان یک گیاه دارویی از قدیم مورد استفاده قرار گرفته است [۷]. در ایران این گیاه به عنوان ضداسپاسم، آرام‌بخش، کمک‌کننده هضم غذا، ضدنفخ، معرق، خلط‌آور، محرک میل جنسی و تسکین‌دهنده درد مورد استفاده بوده است [۷]. در طب چینی این گیاه برای درمان آمنوره [۸،۹] نیز استفاده شده است. این گیاه را به صورت دم‌کرده مصرف می‌کنند. زعفران گیاهی است از تیره زنبق و چند ساله به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی‌متر و دارای پیازی سخت و مدور و گوشت‌دار و پوشیده از غشاءهای نازک و قهوه‌ای رنگ است. این گیاه در نقاط مختلف دنیا می‌روید. گل‌های زعفران بنفش رنگ بوده و دارای خامه بلند و کلاله سه قسمتی به رنگ نارنجی یا قرمز است که همین قسمت به عنوان زعفران ارزش تجاری دارد [۷]. زعفران دارای مواد چرب، املاح معدنی و موسیلاژ است. ترکیبات زیر نیز در زعفران یافت می‌شود: اسانس بی‌رنگی مرکب از ترپن‌ها و سینئول که بوی زعفران مربوط به این مواد است. پیکروکروسین که یک هتروزید تلخ است و در آب و الکل به راحتی حل می‌شود. گلوکزیدی به نام پیکروکروستین که از هیدرولیز آن پیکروکروسین و گلوکز به دست می‌آید. کروسین که ماده اصلی رنگی زعفران است که نوعی کاروتنویید است [۷].

در مورد اثر عصاره زعفران در برخی بیماری‌ها مانند افسردگی در انسان، تحقیقاتی انجام گرفته است. به عنوان مثال، آخوندزاده و همکاران در یک تحقیق اثر عصاره گیاه زعفران را با ایمی پرامین به عنوان یک داروی ضدافسردگی رایج در درمان افسردگی‌های خفیف تا متوسط بررسی کردند [۱۰]. نتیجه این تحقیق نشان داد که عصاره زعفران همان کارایی ایمی پرامین را بدون عوارض جانبی آن دارد. هم‌چنین در یک تحقیق دیگر، نوربالا و همکاران [۱۱] اثر عصاره آبی – الکلی زعفران را بر بهبود افسردگی خفیف تا متوسط بررسی کرده و اثر آن را با فلوگزتین بررسی کردند. نتایج این تحقیق نیز بر اثر مثبت زعفران در کاهش علایم افسردگی در مقایسه با فلوگزتین تاکید دارد. از سوی دیگر، تحقیقات قبلی بر توانایی ضددردی و ضدالتهابی عصاره زعفران در موش‌ها نسبت به داروهای ضددرد و ضدالتهاب رایج تاکید دارد [۱۲]. یک تحقیق نسبتاً جدید نیز اشاره دارد که کروسین (کاروتنویید اصلی زعفران) هنگامی که قبل از تجویز سم 6-OHDA به داخل ماده سیاه به صورت یک‌طرفه، به مدت هفت روز به موش‌ها تجویز شود، از کاهش دوپامین مغز و از افزایش عوامل اکسیدکننده و تخریب نورن‌های دوپامینی جلوگیری کرده و سطح دوپامین را در استریاتوم بالا می‌برد [۱۳]. محققان هم‌چنین بر تاثیر کروسین در بهبود حافظه و القاء پدیده تقویت طولانی مدت[1] در موش‌های نر تاکید دارند [۱٤،۱٥]. با این حال تاکنون

[1] LTP

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

تحقیقات کمی در مورد اثرات سرخوشی‌آور (که با القای حافظه نیز همراه است) زعفران و یا اثر این گیاه بر بروز اثرات سرخوشی‌آور مورفین انجام شده است. در تحقیق قبلی ما، این عصاره اثرات جالبی را هم در القای ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های نر [۱۶] و هم در القای حساسیت رفتاری [۱۷] در موش‌های ماده داشت. به همین دلیل در تحقیق حاضر توانایی عصاره آبی زعفران در القاء اثرات سرخوشی‌آور و نیز بهبود و یا وخیم شدن اثرات سرخوشی‌آور مورفین در موش ماده با استفاده از روش ترجیح مکان شرطی شده بررسی شده است. لازم به توضیح است که تحقیقات مختلف اثربخشی بیشتر مورفین را در موش‌های ماده نسبت به حیوانات نر نشان داده‌اند [۱۸].

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری

کلاله گیاه زعفران تهیه شده در سال ۱۳۸٤ شمسی توسط شرکت طلاکاران مزرعه (تربت حیدریه - خراسان رضوی) در اختیار این گروه قرار گرفت. زعفران به آزمایشگاه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی منتقل گردید و توسط مهندس کمالی‌نژاد شناسایی شد و کد ٤۰۸ به آن داده شد. سپس از پودر این کلاله به روش جوشاندن[1]، عصاره آبی آن گرفته شد. برای این منظور، ۱۰۰ گرم از پودر کلاله خشک شده در یک بالن شیشه‌ای به حجم ۲ لیتر ریخته می‌شد و به آن ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر اضافه شده و برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد جوشانده می‌شد. سپس محلول رویی از یک صافی کاغذی متغیر با قطر منفذ بین ۲۰ - ۳۰ میکرومتر عبور داده می‌شد. این محلول برای مدت یک روز در دستگاه بن ماری با دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد و یک هفته در انکوباتور با دمای ۳۳ درجه سانتی‌گراد قرار می‌گرفت تا آب عصاره نیز به آرامی تبخیر شده و پودر عصاره به جا بماند. از هر ۱۰۰ گرم پودر کلاله به این روش، ۲۵ گرم عصاره به دست می‌آمد. این عصاره در سالین حل شده و به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می‌شد.

حیوانات

در این تحقیق از موش‌های ماده نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵ - ۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۱۰ تایی با دوره شبانه‌روزی طبیعی ودر دمای ۲٤ - ۲۲ درجه سانتی‌گراد، با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان استفاده شد.

روش القای ترجیح مکان شرطی شده

برای انجام آزمایش ترجیح مکان شرطی شده از دستگاه چوبی مخصوصی استفاده شد که از دو قسمت مجزا تشکیل شده است [۱٦]. این دو قسمت دارای ابعاد مساوی ۱۵ × ۱۵ × ۱۵ سانتی‌متر (طول و عرض و ارتفاع) هستند که توسط یک دریچه گیوتینی مرکزی می‌توانند با هم در ارتباط باشند. رنگ دیواره‌های هر دو طرف سفید اما دیواره‌های هر قسمت دارای تزیینات متمایز از طرف دیگر بود. کف هر قسمت نیز دارای خراشیدگی‌هایی بود که از طرف مقابل متمایز بود (جهت خراشیدگی‌ها در یک طرف عمود بر دریچه مرکزی و در طرف دیگر موازی با دریچه مرکزی بود). دوره آزمایش ترجیح مکان شرطی شده پنج روز بود که شامل مراحل زیر است:

الف) مرحله پیش شرطی‌سازی

در اولین روز هر دوره که روز آشنایی نامیده می‌شود پس از برداشتن دریچه گیوتینی، هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه قرار گرفته تا آزادانه در دستگاه گردش کرده و با محیط آن آشنا شود. زمان سپری شده در هر قسمت دستگاه در این روز ثبت می‌شد. نتایج نشان داد که در این دستگاه حیوانات تمایل ذاتی به هیچ‌کدام از دو قسمت نشان نمی‌دهند و بنابراین از روش غیرطرفدار[1] برای ادامه کار استفاده شد. در این روش نیمی از حیوانات در هر سری در یک قسمت شرطی شده و

[1] Decoction

[1] Un-Biased

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

نیم دیگر در طرف مقابل (به این ترتیب طراحی به صورت متعادل[1] بود).

ب) مرحله شرطی‌سازی

برای این‌که حیوان را به مکان معینی شرطی کنیم، طی مدت سه روز به طور متناوب به آن‌ها دارو تزریق می‌کردیم. به این ترتیب که در ساعت ۹ صبح روز دوم، پس از توزین حیوانات، مورفین (یا عصاره) را به صورت زیر جلدی (یا داخل صفاقی) به هر حیوان تزریق و پس از بستن دریچه گیوتینی آن‌ها را به مدت ۳۰ دقیقه در یکی از دو قسمت دستگاه قرار می‌دادیم. شش ساعت بعد پس از توزین مجدد به حیوانات سالین تزریق می‌کردیم و آن‌ها را به مدت ۳۰ دقیقه در قسمت مخالف قرار می‌دادیم. در روز سوم زمان تزریق مورفین و سالین بر عکس می‌شد (صبح سالین و عصر مورفین). در روز چهارم زمان تزریقات مانند روز دوم بود.

ج) مرحله پس از شرطی‌سازی

در روز پنجم آزمایش‌ها (آخرین روز هر دوره آزمایش)، ابتدا دریچه گیوتینی برداشته می‌شد و سپس هر حیوان در داخل دستگاه قرار می‌گرفت و برای مدت ۱۰ دقیقه اجازه حرکت آزادانه در هر دو قسمت دستگاه را داشت. مدت زمان توقف هر حیوان در هر قسمت دستگاه ثبت شده و زمان توقف در قسمت دریافت دارو[2] از زمان توقف حیوان در قسمت دریافت سالین[3] کم شده و به عنوان نمره شرطی شدن[4] به عنوان نمادی از اثر دارو در القاء شرطی شدن در نظر گرفته می‌شد.

داروها

دراین تحقیق، مورفین سولفات (تماد – ایران) مورد استفاده قرار گرفت. مورفین در سالین حل شده و با حجم ml/kg ۱۰ به صورت زیر جلدی مورد استفاده قرار گرفت. عصاره کلاله گل زعفران نیز پس از توزین در سالین حل شده و به صورت داخل صفاقی استفاده شد. گروه‌های کنترل در هر قسمت سالین را به صورت زیر جلدی یا داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه‌بندی دارویی

در ابتدا به منظور تعیین دوز موثر مورفین در القاء ترجیح مکان شرطی شده، منحنی دوز – پاسخ مورفین به دست آمد. همین کار برای عصاره نیز انجام شد و در نتیجه دوزهای موثر هر دو دارو شناخته شدند.

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

در این مرحله دوزهای مختلف عصاره (mg/kg ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (mg/kg ۱۰) به حیوانات تزریق شد. در روز آزمون حیوانات بدون هیچ‌گونه تزریقی آزمایش شدند.

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

در ادامه بررسی در چهار گروه از حیوانات در روزهای القاء شرطی شدن مورفین (mg/kg ۱۰) تزریق شد. در روز تست ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش به سه گروه از حیوانات عصاره (mg/kg ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰) تزریق و حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه آزمایش شدند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار استاندارد ($Mean \pm SEM$) نمره شرطی شدن بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن تست توکی استفاده شد. $p < ۰/۰۵$ مرز معنی‌دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

نتایج

القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین در موش‌ها

در این آزمایش، موش‌ها به پنج گروه تقسیم شدند. یک گروه سالین (به روش ذکر شده در قسمت روش‌ها) دریافت کرد و چهار گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین را به منظور القاء ترجیح مکان شرطی شده دریافت کردند. تجویز مورفین

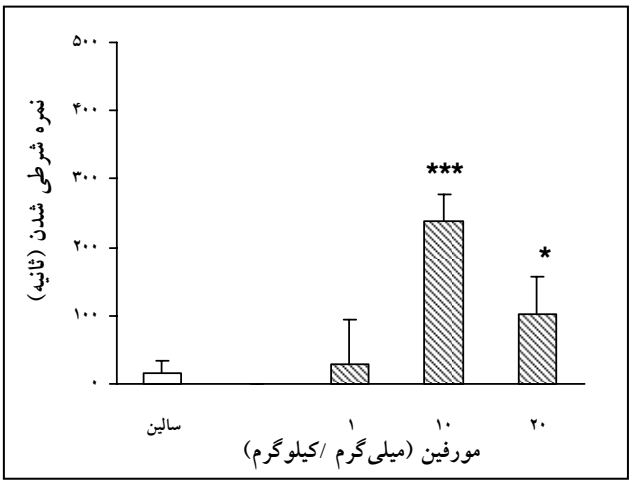
[1] Counterbalance
[2] Drug-Paired
[3] Saline-Paired
[4] Conditioning Score

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

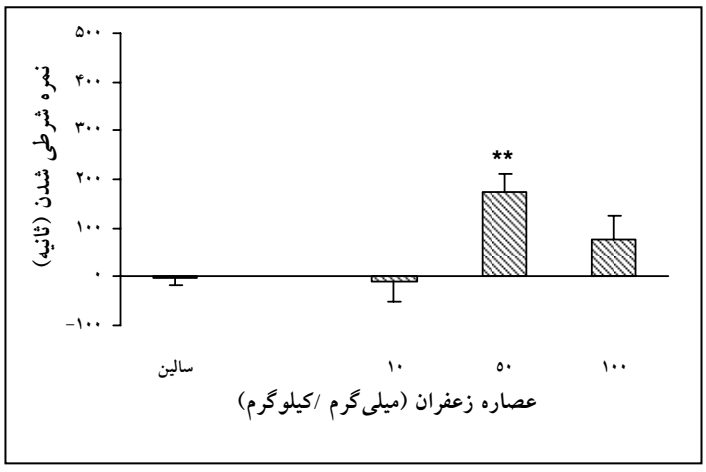
سبب افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت مورفین نسبت به زمان سپری شده در قسمت دریافت سالین گردید (ترجیح مکان شرطی شده) [F(4,36)= 3.12, p<0.01] (نمودار شماره ۱ – آ). چون دوز ۱۰mg/kg مورفین بهترین جواب را القاء کرد، در قسمت‌های بعدی آزمایش از این دوز استفاده شد.

القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط عصاره زعفران در موش‌ها

در دور دوم آزمایش‌ها اثر عصاره زعفران در القاء ترجیح مکان شرطی شده بررسی شد. نتایج نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف عصاره زعفران (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، باعث بروز ترجیح و تنفر مکانی در موش‌ها می‌شود. آنالیز بعدی اطلاعات نشان داد که دوز ۵۰ mg/kg عصاره زعفران باعث بروز ترجیح مکان شرطی شده معنی‌داری می‌شود اما دوز ۱۰۰ mg/kg این عصاره هرچند تنفر مکانی شرطی شده را در حیوانات القاء می‌کند، اما این اثر از نظر آماری معنی‌دار نیست [F(3,28)=3.48, p<0.05] (نمودار شماره ۱ – ب).



نمودار شماره ۱ – آ - اثر مورفین در القاء ترجیح مکان شرطی شده در موش‌ها. تزریق مورفین به حیوانات باعث افزایش معنی‌دار زمان توقف در قسمت دریافت مورفین می‌شود. تجویز سالین در روزهای آموزش اثری را در القاء ترجیح یا تنفر مکانی ندارد. این نتیجه در مورد دوز mg/kg ۸ مورفین قوی‌تر بود. نتایج به صورت (Mean ± SEM) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است. p<۰/۰۵*، p<۰/۰۰۱*.**



نمودار شماره ۱– ب- اثر عصاره زعفران در القاء ترجیح مکان شرطی شده در موش‌ها. تزریق دوزهای مختلف عصاره زعفران به حیوانات باعث تغییر معنی‌داری در زمان توقف در قسمت دریافت دارو شده است. نتایج به صورت (Mean ± SEM) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است. p<۰/۰۱

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

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

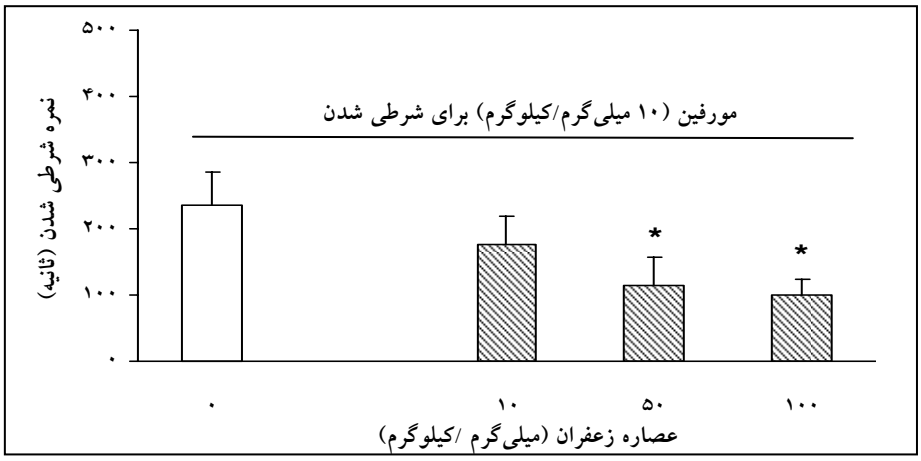
در این سری از آزمایش‌ها نیز از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در روزهای آموزش قبل از تجویز مورفین (۱۰ mg/kg) و یکی از سه دوز عصاره (۱۰ mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) را دریافت کردند. گروه چهارم سالین دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز عصاره زعفران اثر مورفین را در القاء ترجیح مکان شرطی شده به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد [$F(3,28)=3.29,\ p<0.05$] (نمودار شماره ۲ – آ). این اثر در دوز ۱۰۰ mg/kg کاملاً معنی‌دار بود.

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

در این قسمت ابتدا چهار گروه حیوان انتخاب شدند. همه گروه‌ها در روزهای آموزش به روشی که در قسمت قبل ذکر شد مورفین (۱۰ mg/kg) دریافت کردند. در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش به سه گروه از حیوانات سه دوز از عصاره زعفران (۱۰ mg/kg، ۵۰ و یا ۱۰۰) تزریق شد. گروه چهارم سالین دریافت کردند. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز عصاره بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد [$F(3,28)=4.12,\ p<0.05$] (نمودار شماره ۲ – ب). آنالیز بعدی اطلاعات نشان داد که اثر دوز ۵۰ mg/kg عصاره زعفران بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین کاملاً معنی‌دار است.

بحث

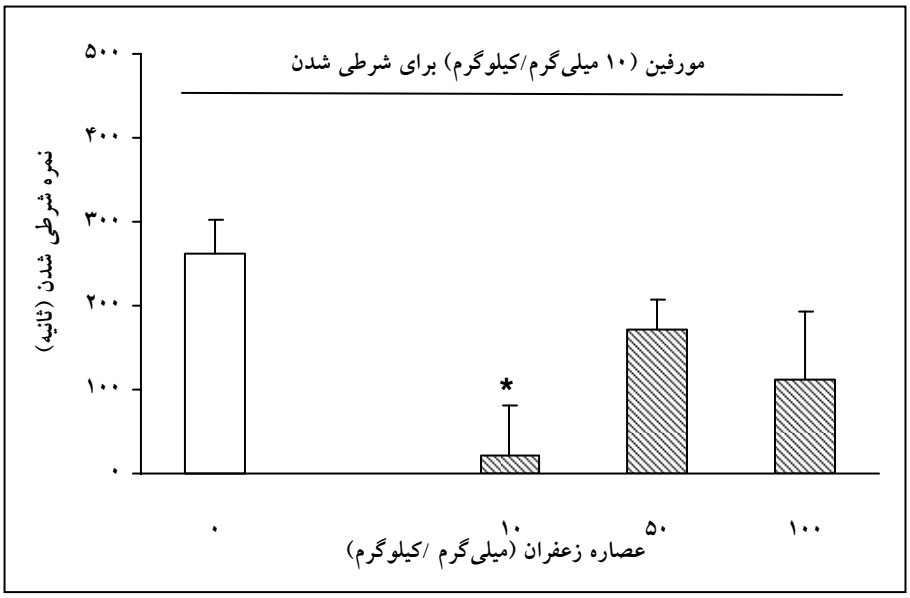
این بررسی نشان داد که حیوانات ماده ترجیح کاملاً واضحی برای مکان دریافت مورفین نسبت به مکان دریافت سالین از خود نشان می‌دهند. به علاوه، در تحقیق حاضر عصاره زعفران توانست اثرات سرخوشی‌آور را در موش‌های ماده از خود نشان دهد. این یافته‌ها با یافته‌های قبلی ما در مورد حیوانات نر [۱۶] کاملاً هم‌خوانی دارند و نشان‌دهنده وجود جزء (یا اجزاء) در عصاره زعفران هستند که در هر دو جنس نر و ماده اثربخشی دارد. این یافته بسیار مهم است و نشان می‌دهد که زعفران به نحوی با سیستم‌های پاداشی در مغز تداخل کرده و سبب بروز پاسخ‌های پاداشی یا تنفری در حیوانات می‌شود. هرچند تاکنون گزارش زیادی از اثرات سرخوشی‌آور زعفران دیده نشده است.



نمودار شماره ۲ – آ – اثر تجویز عصاره زعفران بر کسب (ایجاد) ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین در موش‌ها. حیوانات در روزهای آموزش ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین عصاره زعفران (۱۰ mg/kg، ۵۰ و یا ۱۰۰) را دریافت می‌کردند. در روز تست، حیوانات بدون دریافت هیچ دارویی به مدت ۱۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج به صورت (Mean ± SEM) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است. *p<۰/۰۵

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]



نمودار شماره ۲ – ب - اثر تجویز عصاره زعفران بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌ها. حیوانات در روزهای آموزش مورفین (۸ mg/kg) را دریافت می‌کردند. در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون هر حیوان ابتدا دوزهای مختلف عصاره زعفران (۱۰، ۵۰ یا ۱۰۰ mg/kg) را دریافت می‌کرد و سپس به مدت ۱۰ دقیقه مورد بررسی قرار می‌گرفت. نتایج به صورت (Mean ± SEM) نمره شرطی شدن در مورد ۸ سر حیوان است. $p<0/05$*

این یافته ممکن است در مورد انسان هم صادق باشد اما تاکنون تحقیقات جامعی در این زمینه انجام نشده است. مشاهدات این بررسی نشان می‌دهند که تزریق مزمن عصاره زعفران در روزهای القاء ترجیح مکان شرطی شده قبل از تزریق مورفین، قادر به مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین است. هم‌چنین، تجویز عصاره زعفران در روز تست، بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را تقویت می‌کند.

زعفران از مهم‌ترین گیاهان مورد استفاده در مواد غذایی در کشورهای مختلف دنیاست و تحقیقات مختلفی بر روی خواص مختلف آن در حال انجام است. ترکیبات کاروتنوییدی موجود در این گیاه اثرات مهمی را در مغز مانند تقویت حافظه [۱۴،۱۵]، محافظت نورون‌ها در مقابل سموم [۱۳] و بهبود افسردگی [۱۰،۱۱] را از خود نشان داده‌اند. در بررسی حاضر، عصاره زعفران توانست ترجیح مکان شرطی شده را در موش‌های ماده القاء کند. هرچند تنفر اندک القاء شده توسط زعفران از نظر آماری معنی‌دار نبود اما این بدان معنی نیست که اگر دوز عصاره زعفران افزایش یابد، باز هم اثری از این عصاره دیده نشود. در هر حال، عصاره زعفران دارای کاروتنوییدهای متعددی است که نقش آن‌ها در این پدیده بایستی در تحقیقات بعدی بررسی شود. یکی از مهم‌ترین این کاروتنوییدها، کروسین است که رنگ زعفران را به آن نسبت می‌دهند [۷]. در یک تحقیق جالب مشخص شده است که تجویز این ماده به موش‌ها، مقاومت آن‌ها را در مقابل سم 6-OHDA که باعث تخریب نورن‌های دوپامینی در هسته ماده سیاه مغز می‌شود را بالا برده ویک اثر محافظتی را بر این نورن‌ها اعمال می‌کند (اثر ضدپارکینسونی) [۱۳]. این ماده هم‌چنین ترشح دوپامین از این نورن‌ها را افزایش داده و متابولیت‌های حاصل از تجزیه دوپامین را از محیط جمع‌آوری می‌کند [۱۳]. بنابراین، با توجه به اینکه نورن‌های دوپامینی ناحیه تگمنتوم شکمی در فاصله بسیار نزدیکی از نورن‌های ماده سیاه قرار دارند و در اکثر موارد به صورت هماهنگ با این نورن‌ها کار می‌کنند [۱۳]، این احتمال وجود دارد که در آزمایش ما هم این کاروتنویید با اثر بر نورن‌های ماده سیاه و یا تگمنتوم شکمی ترشح دوپامین را از آن‌ها افزایش داده و سبب بروز پاداش شده باشد که این امر به صورت تمایل بیشتر برای ماندن در مکانی که عصاره دریافت شده بود، در حیوانات متجلی شده است. از سوی دیگر، چندین تحقیق وجود دارد که بر تاثیر عصاره زعفران بر کاهش افسردگی ملایم تا متوسط تاکید دارند [۱۰،۱۱]. بایستی در نظر داشت که در بروز

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

افسردگی نوروترانسمیترهایی مانند دوپامین، سروتونین و نوراپی‌نفرین دخالت دارند [۱۹]. به همین دلیل، داروهای ضدافسردگی با توانایی مهار باز جذب این نوروترانسمیترها می‌توانند شدت افسردگی را کاهش دهند [۱۷]. با توجه به عملکرد مثبت زعفران در کاهش شدت افسردگی، محتمل است که یکی یا چند ترکیب کاروتنوییدی موجود در عصاره زعفران اثر مهمی را بر این نوروترانسمیترها و تحریک ترشح بیشتر و یا مهار باز جذب آن‌ها داشته باشند. با این استدلال، شاید همین مکانیسم در عملکرد زعفران در القاء ترجیح مکان شرطی شده نقش داشته باشد. در هر حال، بررسی‌های بیشتر در این زمینه می‌تواند راه‌گشای سؤالات موجود باشد.

از سوی دیگر، عصاره زعفران واجد توانایی تقویت حافظه بوده و توانایی محافظت از حافظه القاء شده را در مقابل سموم مختلف دارد [۱،۱۴،۱۵]. این خاصیت را به توانایی تحریک گیرنده‌های گلوتاماتی توسط اجزاء مختلف این عصاره نسبت داده‌اند [۱۴]. چون روش ترجیح مکان شرطی شده یک روش القاء حافظه نیز است [۶]، ممکن است عصاره زعفران با القاء حافظه توانایی القاء ترجیح مکان شرطی شده را در حیوانات داشته باشد. در هر حال تحقیقات بیشتر با روش‌های دیگری مانند روش خود – تزریقی شاید بتواند به ما در شناخت توانایی عصاره زعفران در القاء خواص پاداشی کمک بیشتری بنماید.

در بخش دوم تحقیق حاضر، اثر عصاره زعفران بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌ها بررسی شد. این نتایج نشان داد که تجویز عصاره زعفران قبل از تجویز مورفین در روزهای شرطی شدن، باعث کاهش کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در این حیوانات می‌شود. این یافته در مورد دوزهای mg/kg ۵۰ و ۱۰۰ عصاره معنی‌دار بود. در مورد اینکه چه مکانیسم (یا مکانیسم‌هایی) در این امر دخالت دارند، نظر قطعی نمی‌توان داد. در هر حال، عصاره زعفران دارای کاروتنوییدهای فراوانی است که هرکدام از آن‌ها ممکن است در این امر مؤثر باشند. یکی از مهم‌ترین این کاروتنوییدها، کروسین است که قبلاً اثر آن بر رها شدن دوپامین در استریاتوم بررسی شده است [۱۳]. اگر این اثر با اثر مورفین در القاء رها شدن دوپامین در هسته آکومبانس که قسمتی از استریاتوم است [۲۰] جمع شود، بایستی تقویت اثر مورفین دیده می‌شد. بنابراین، در نتایج مشاهده شده، این امکان کمتر بایستی مورد توجه قرار گیرد. امکان تداخل سایر کاروتنوییدهای موجود در عصاره زعفران مانند پیکروکروستین و پیکروکروسین نیز در کار مورفین دور از ذهن نیست. برای تعیین نقش دقیق این ترکیبات در کار مورفین، پیشنهاد می‌شود که در کارهای بعدی نقش هر کدام از این ترکیبات به طور جداگانه بر کار مورفین بررسی شود.

القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین یک پدیده بسیار پیچیده است و دستگاه‌های نوروترانسمیتری متفاوت و مختلفی شامل دستگاه‌های اوپیوییدی، دوپامینی و گابایرژیک در آن دخالت دارند [۲،۳،۶]. به علاوه، نواحی مختلفی از مغز مانند تگمنتوم شکمی، هسته آکومبانس و هیپوکامپ در القاء این پدیده دخالت دارند [۲،۳]. بایستی در نظر داشت که محققان برای کاروتنوییدهای زعفران نقش تداخلی با گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع (N-methyle-D-(NMDA aspartate را قایل هستند [۱۴]. هرچند این تداخل کاملاً شناخته شده نیست، اما با توجه به اینکه این گیرنده‌ها نقش مهمی را در پاداش ناشی از مورفین بازی می‌کنند [برای مرور رجوع شود به: ۲]، یک احتمال برای اثرات دیده شده در تحقیق حاضر احتمال درگیر شدن این گیرنده‌ها است.

احتمال دیگر در مورد کاهش کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین توسط عصاره زعفران این است که در واقع نتیجه به دست آمده حاصل جمع جبری اثر مورفین به تنهایی و اثر عصاره زعفران به تنهایی است. به بیان دیگر، نتیجه به دست آمده، تنها جمع اثرات دو دارو بوده و تداخل مؤثری بین عملکرد این دارو وجود نداشته باشد. بدین ترتیب که عصاره زعفران در دوزهای mg/kg ۵۰ و ۱۰۰ دارای اثرات ترجیحی است (نمودار شماره ۱ – ب) و مورفین دارای اثر پاداشی (نمودار شماره ۱ – آ) و این دو اثر با هم جمع شده و کاهشی را در اثر مورفین نشان می‌دهند. با این نتیجه‌گیری باید گفت که ممکن است مکانیسمی (هایی) که عصاره زعفران برای کار خود به کار می‌برد، یک مکانیسم جدا از مکانیسم مربوط به پاداش و یا حافظه است که این امر نیاز به تحقیق بیشتر دارد.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

در بخش پایانی، تجویز عصاره زعفران در روز تست و قبل از شروع آزمایش‌ها سبب کاهش بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین گردید. این کاهش تنها در دوز ۱۰ mg/kg عصاره زعفران معنی‌دار بود. نتیجه به دست آمده در این قسمت کاملاً با نتایج قبلی در حیوانات نر متفاوت بود [۱۶]. این امر بیانگر تفاوت جنسیت در پاسخ‌های به دست آمده است. بنابراین، یک یافته مهم محسوب می‌شود. بایستی اشاره شود که مکانیسم‌های پاداشی و حافظه در نقاطی مثل هسته آکومبانس و هیپوکمپ در بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین نقش دارند [۲،۳،۶]. این مکانیسم‌ها در هنگام تزریق مورفین در مغز القاء شده و هنگامی‌که حیوان در محیطی قرار می‌گیرد که قبلاً مورفین دریافت کرده بود، فعال شده و حیوان به رفتاری روی می‌آورد که رفتار جستجوی دارو نامیده می‌شود [۶]. نتایج حاضر بیانگر آن است که عصاره زعفران توانایی تضعیف مکانیسم‌های پاداشی و یا حافظه‌ای فعال شده در اثر تزریقات قبلی مورفین را دارد. این‌که کدامیک از کاروتنوییدهای موجود در عصاره زعفران این کار را انجام داده‌اند و یا سهم هر کدام از این ترکیبات در تقویت بیان ترجیح مکان شرطی شده چقدر است، بایستی در آینده بررسی شود.

باید در نظر داشت که تضعیف بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین توسط عصاره زعفران ممکن است توسط مکانیسم‌های غیرمستقیمی باشد که هنوز شناخته نشده‌اند و در نهایت، یک برهم‌کنش فارماکوکینتیک ممکن است که بین اثرات القاء شده توسط مورفین و عصاره زعفران رخ داده باشد که به تضعیف بیان ترجیح مکان شرطی شده منجر شده است.

در یک نتیجه‌گیری کلی باید عنوان کرد که نتایج این بررسی نشان داد که عصاره زعفران توانست هم تنفر و هم ترجیح مکان شرطی شده را در موش‌های ماده القاء نماید که با تحقیقات قبلی در مورد موش‌های نر هم‌خوانی داشت [۱۶]. هم‌چنین، نتایج حاضر در مورد اثر عصاره زعفران بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های ماده با نتایج قبلی در مورد حساسیت رفتاری ناشی از مورفین در موش‌های ماده [۱۷] بسیار هم‌خوانی دارد. عصاره زعفران کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را کاهش داد اما، مکانیسم دقیق این عملکرد بایستی در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مشترک مرکز تحقیقات علوم رفتاری پژوهشکده طب رزمی، دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج) و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. نویسندگان از مراکز مذکور به دلیل تقبل هزینه اجرای این طرح سپاسگزارند. هم‌چنین، نویسندگان از جناب آقای مهندس جعفری، مدیر عامل محترم شرکت طلاکاران مزرعه (تربت حیدریه – خراسان رضوی) به خاطر در اختیار قرار دادن زعفران کمال تشکر را دارند.

منابع

1. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion ans its persistence. *Nature Rev. Neurosci.* 2001; 2: 695 - 703.

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

3. Koob GF. Drug of Abuse: anatomy, pharmacology, and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*. 1992; 13: 177 - 84.

4. De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *J. Neurosci*. 2002; 22: 3321 - 25.

5. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu. Rev. Psychol*. 2003; 54: 25 - 53.

6. Stolerman I: Drugs of abuse: behavioral principles, methods and terms. *Trends Pharmacological Science*. 1992; 13: 170 - 6.

7. Zargari A. Medicinal Plants. 6th ed. Tehran University Press. IR IRAN. 1996, pp: 574 - 8.

8. Huang KCH. The Pharmacology of Chinase

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]

Herb. 2th ed. CRC Press. USA. 1999, pp: 172, 474 - 5.

9. Duke JA. Handbook of Medicinal Herbs, 2th ed. CRC Press. USA. 2001, pp: 256 - 68.

10. Akhondzadeh Sh, Fallah - Pour H, Afkham Kh, Jamshidi AH, Khalighi - Cigaroudi F. Comparison of Crocus sativus L. and imiperamine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial. *BMC Complement Altern Med*. 2004; 4: 12 - 6.

11. Noorbala AA, Akhondzadeh Sh, Tahmacebi - Pour N, Jamshidi AH. Hydro - alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double - blind, randomized pilot trial. *J. Ethnopharmacol*. 2005; 97: 281 - 4.

12. Hosseinzadeh H, Younesi HM. Antinociceptive and anti - inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol.* 2002; 2: 7 - 15.

13. Shafique Ahmad A, Ahmad Ansari M, Ahmad M, Saleem S, Yousuf S, Nasrul Hoda M, Islam F. Neuroprotection by crocetin in a hemi-parkinsonism rat model. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2005; 81: 805 – 13.

14. Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its costituent crocin on learning behavior and long-term potentiation. *Phytother Res.* 2002; 14: 149 - 52.

15. Pitsikas N, Sakellaridis N. *Crocus sativus* L. extracts antagonize memory impairments in different behavioral tasks in the rat. *Behav. Brain. Res*. 2006; 173: 112 - 5.

16. Mobasher M, Sahraei H, Sadeghi-Rad B, Kamalinejad M, Shams J. Effects of the *Crocus sativus* extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Scientific Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2006; 5: 143 - 50.

17. Sahraei H, Shams J, Marjani S, Molavi S, Kamalinejad M. Effects of the *Crocus sativus* L. extract on the acquisition and expression of morphine-induced behavioral sensitization in female mice. *J. Med Plant* 2007; 6: 26 - 35.

18. Cicero TJ, Ennis T, Ogden J, Meyer ER. Gender differences in the reinforcing properties of morphine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000; 65: 91 - 6.

19. MacDonald TM. Treatment of depression: prescription for success? *Prim Care Psychiatry.* 1997; 3: 7 - 10.

20. Nestler EJ. Molecular mechanisms of opite and cocaine addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 1997; 7: 713 – 19.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.25.5.1]