

نقش میکروبیوتای روده در بروز علائم رفتاری ناشی از تجویز مزمن مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

نگین سعیدی^{۱*} (Ph.D)، نرگس حسین مردی^۲ (Ph.D)، مهیار جان‌احمدی^۲ (Ph.D)، ژیلا بهزادی^۲ (Ph.D)، فرشته پورعبدالاحسین^۳
(Ph.D)، مسعود داداشی^۴ (Ph.D)

۱- دانشجوی دکترای تخصصی، فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴- گروه میکروبیوتای پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

نگین سعیدی: negin.saeedi1991@gmail.com

چکیده

هدف: اهمیت محور روده-مغز در بسیاری از اختلالات عصبی شناخته شده است. در سال‌های اخیر تأثیر میکروبیوتای روده بر سیستم عصبی مورد توجه قرار گرفته است. جمعیت میکروارگانیسم‌های روده می‌تواند در فرایند پاداش و عوارض ناشی از مصرف مواد مخدر تأثیرگذار باشد. مرگ‌ومیر ناشی از مصرف مواد مخدر به‌خصوص اپیوئیدها که اغلب برای کنترل درد استفاده می‌شوند، عمدتاً در اثر وابستگی به این مواد رخ می‌دهد. مصرف اپیوئیدها و ترک آن‌ها می‌تواند باعث تغییر در جمعیت میکروبیوتای روده (دیس‌بیوزیس) شود. با توجه به تأثیر میکروبیوتای روده بر سیستم عصبی، تنظیم جمعیت این میکروارگانیسم‌ها می‌تواند در جلوگیری از عوارض ناشی از مصرف مخدر ضددرد مؤثر باشد.

مواد و روش‌ها: جهت جایگزینی میکروبیوتای روده حیوانات دریافت‌کننده مورفین با میکروبیوتای روده حیوانات دریافت‌کننده سالین، حیوانات اهداکننده مدفوع به‌مدت ۹ روز سالین دریافت خواهند کرد. سپس ۲۰۰ میلی‌گرم از مدفوع حیوانات اهداکننده جمع‌آوری گردیده، در PBS حل شده، سپس فیلتر و سانتریفیوژ می‌شود. ۲ میلی‌لیتر از سوسپانسیون حاصل، ۷ روز قبل از تجویز مورفین و هم‌چنین در طول تیمار با مورفین (۹ روز، هر ۱۲ ساعت، ۱۰ mg/kg، زیرجلدی) به‌مدت ۹ روز، هر ۲۴ ساعت به حیوانات دریافت‌کننده، گاواژ گردید. در روز دهم، به‌وسیله تزریق داخل صفاقی ۱/۵ mg/kg نالوکسان، علائم وابستگی و سندرم ترک، القاء و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق نالوکسان در گروه دریافت‌کننده مورفین باعث بروز علائم سندرم ترک مصرف از جمله chewing activity، head tremor، ptosis، penis licking، scratching و sniffing می‌شود. جایگزین کردن میکروبیوتای حیوانات تیمار شده با سالین در روده حیواناتی که مورفین زیرجلدی دریافت می‌کنند، علائم chewing activity، head tremor، scratching و rearing را کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: دیس‌بیوزیس می‌تواند یکی از مکانیسم‌های دخیل در ایجاد وابستگی به مورفین باشد. جایگزینی میکروبیوتای روده و اصلاح دیس‌بیوزیس ناشی از مصرف مورفین می‌تواند علائم سندرم ترک مصرف را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: وابستگی به مورفین، محور روده-مغز، میکروبیوتای روده، سندرم قطع مصرف



The role of intestinal microbiota in the occurrence of behavioral symptoms caused by chronic administration of morphine in rats

Negin Saeedi^{1*} (Ph.D), Narges Hosseinmardi² (Ph.D), Mahyar Janahmadi² (Ph.D), Gila Behzadi² (Ph.D), Fereshteh Pourabdolhossein³ (Ph.D), Masoud Dadashi⁴ (Ph.D)

1- Ph.D. candidate of Medical Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Physiology Department, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Physiology Department, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4- Medical Microbiology Department, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Negin Saeedi: negin.saeedi1991@gmail.com

Introduction: The importance of the gut-brain axis has been identified in numerous neurological disorders. In recent years, the effect of gut microbiota on the nervous system has been noticed. The population of gut microorganisms can be effective in reward systems and side effects of drug abuse. Deaths resulting from drug use, particularly opioids used for pain management, are due to dependence. Prescribing opioids and experiencing opioid withdrawal can lead to dysbiosis, which is a change in the population of gut microbiota. Considering the effect of gut microbiota on the nervous system, adjusting the population of gut microbiota can be effective in preventing opioid painkiller complications in the nervous system.

Methods: To transfer the gut microbiota from saline-treated animals to morphine-treated animals, donor animals are first treated with saline for 9 days. Then, 200mg fecal matter from the donor animals was collected, dissolved in PBS, and filtered and centrifuged before being given to the recipient animals ml of the suspension was administered to recipient animals by gavage 7 days before morphine treatment. During treatment, the animals were administered the same dose every 24 hours for nine days. On the 10th day, the symptoms of withdrawal syndrome induced by intraperitoneal injection of 1.5 mg/kg naloxone were assessed.

Results: Naloxone injection in morphine-treated animals causes withdrawal symptoms such as activity, chewing, head tremor, penis licking, ptosis, rearing, scratching, and sniffing. Recolonizing the microbiota of animals treated with saline in the intestine of animals receiving subcutaneous morphine reduces activity, chewing, head tremor, rearing, and scratching.

Conclusions: Dysbiosis can be one of the mechanisms involved in the development of morphine dependence. Recolonizing the gut microbiota and correcting dysbiosis due to morphine consumption can alleviate withdrawal symptoms.

Keywords: Morphine dependence, Gut-Brain axis, Gut microbiota, Withdrawal syndrome

