مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۲۲، مهر ۱۴۰۲، ۷۴۲-۷۲۵

اثر عصاره آبی-الکلی مریم گلی *(Salvia officinalis L.)* بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش سوری: یک مطالعه تجربی

امیر عباس برزگری [۱]، **مرتضی مرتضویان** [۲]

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۰۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۲/۰۴/۰۴ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۲/۰۶/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۷/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: اثرات پاداشی مورفین نقش مهمی در سوء مصرف آن دارد. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثرات عصاره آبی-الکلی گیاه مریم گلی بر اثرات پاداشی مورفین در موش سوری ماده بود.

مواد و روش‌ها: این پژوهش تجربی بر روی ۱۳۶ سر موش سوری ماده انجام شد که به‌طورتصادفی به ۱۷ گروه ۸تایی تقسیم شدند. از روش ترجیح مکان شرطی شده (Conditioned place preference; CPP) برای بررسی اثرات پاداشی داروها استفاده شد. در روزهای شرطی‌سازی، گروه‌های مختلف موش‌ها، مورفین ۱۵-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و یا عصاره گیاه ۱۵۰-۵۰ میلی-گرم بر کیلوگرم را دریافت کردند. گروه‌های کنترل نیز نرمال سالین دریافت نمودند. در آزمایش بیان، چهار گروه از موش‌ها پس از شرطی شدن با مورفین، یک ساعت قبل از آزمون CPP، عصاره گیاه یا نرمال سالین دریافت نمودند. در آزمایش کسب، به چهار گروه از حیوانات، یک ساعت قبل از دریافت مورفین در روزهای شرطی‌سازی، عصاره مریم گلی یا نرمال سالین تجویز شد. در روز بعد، آزمون CPP انجام شد. آنالیز داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Dunnett انجام شد.

یافته‌ها: تجویز مورفین ۱۵-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر معنی‌داری در القاء CPP داشت (P< ۰/۰۰۱). هم‌چنین، تجویز عصاره گیاه اثر معنی‌داری بر بیان CPP مورفین نداشت (P>۰/۰۵). بر عکس، تجویز عصاره مریم گلی باعث مهار کسب CPP ناشی از مورفین شد (P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: عصاره آبی-الکلی مریم گلی باعث مهار کسب CPP ناشی ازمورفین می‌شود ولی بر بیان آن اثری ندارد. احتمالاً عصاره این گیاه را می‌توان برای پیش‌گیری از اثرات پاداشی مورفین به‌کار برد.

واژه‌های کلیدی: مریم گلی، مورفین، ترجیح مکان شرطی شده، موش سوری

۱- (نویسنده مسئول) استادیار، دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی زیست شناسی، گروه زیست شناسی، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران
تلفن: ۰۴۱-۳۷۲۷۸۰۰۱ دورنگار: ۰۴۱-۳۷۲۷۶۰۶۰، پست الکترونیکی: Barzegaridoctora@gmail.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

مقدمه

استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های مختلف تاریخچه‌ای طولانی دارد. چه بسا بسیاری از داروهایی که امروزه در طب نوین مورد استفاده قرار می‌گیرند، منشاء گیاهی دارند [۲, ۱]. مریم گلی (Salvia officinalis) یک گیاه دارویی از خانواده Labiatae/Lamiaceae است که به‌صورت درختچه رشد می‌کند. گیاهان این خانواده پراکندگی گسترده‌ای در جهان دارند. از این خانواده، جنس Salvia نزدیک به ۹۰۰ گونه را شامل می‌شود. گونه S. officinalis بومی مناطق خاورمیانه و مدیترانه است و از قسمت‌های هوایی درختچه S. officinalis در آشپزی و طب سنتی استفاده های فراوانی می‌شود [۳]. مواد شیمیایی گیاهی مختلفی در این گیاه وجود دارد. از جمله این مواد می‌توان به ترپن‌ها، فنولیک‌اسیدها، فلاونوئیدها و تانن‌ها اشاره کرد [۴]. در طب سنتی آسیا، آمریکای لاتین و اروپا از این گیاه برای درمان انواع بیماری‌ها استفاده می‌شود [۵].

علاوه بر این، آزمایش‌های پیشین نشان داده است که عصاره این گیاه می‌تواند در سیستم عصبی اثرات مفیدی داشته باشد. به‌عنوان مثال، مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی نشان داده است که عصاره این گیاه و اجزای تشکیل دهنده اصلی آن یعنی روزمارینیک اسید و کافئیک اسید دارای اثرات ضد درد بر علیه درد نوروپاتیک می‌باشند [۶]. هم‌چنین، تحقیقات پیشین نشان داده است که عصاره الکلی مریم گلی دارای خواص آرام بخش است و نیز می‌تواند عوارض ترک مورفین را در حیوانات آزمایشگاهی وابسته به مورفین کاهش دهد [۹-۷]. علاوه بر این، در آزمایش‌های پیش‌بالینی و بالینی عصاره این گیاه دارای خاصیت بهبود دهنده حافظه و اعمال شناختی بوده است [۱۲-۱۰].

مورفین یکی از آلکالوئیدهای مهم گیاه خشخاش در پزشکی است و به‌عنوان یک استاندارد طلایی در درمان دردهای متوسط تا شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۳, ۱۴]. علاوه بر این، مورفین در پزشکی کاربردهای درمانی دیگری نیز دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به بهبود تنگی نفس ناشی از ادم ریوی [۱۵] و به عنوان داروی همراه با داروهای بیهوشی اشاره کرد [۱۶]. با وجود اثرات مفیدی که مورفین در درمان بیماران دارد، خواص سرخوشی آور و پاداشی آن می‌تواند باعث سوء مصرف این دارو شود که این زمینه را برای وابستگی و اعتیاد به این ماده فراهم می‌کند [۱۷].

مدل‌های تجربی مختلفی در حیوانات آزمایشگاهی برای بررسی اثرات سرخوشی آور مواد اعتیاد آور وجود دارد. از میان آن‌ها می‌توان به خود تحریکی داخل جمجمه‌ای، خود-تجویزی دارو و ترجیح مکان شرطی شده اشاره کرد [۱۹, ۱۸].

ترجیح مکان شرطی شده (Conditioned place preference; CPP) یکی از روش‌های ساده و در عین حال مؤثر برای بررسی خواص پاداشی داروهای مختلف است. ترجیح مکان شرطی شده زمانی اتفاق می‌افتد که یک

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

آزمودنی یک مکان را بیشتر از مکان‌های دیگر ترجیح دهد، زیرا مکان ترجیحی قبلاً با رویدادهای پاداش‌دهنده جفت شده است [۲۰]. مطالعات زیادی وجود دارند که اثرات عصاره یا اسانس گیاهان دارویی (Corydalis yanhusuo L. و Papaver rhoeas L.) یا مواد مؤثره تشکیل دهنده آن‌ها (مثل میتراژینین، دوکوزانیل فرولات و نارینجنین) را بر اثرات پاداشی مورفین به روش ترجیح مکان شرطی شده بررسی کرده‌اند. در این مطالعات نشان داده شده است که مواد موجود در عصاره یا اسانس گیاهان دارویی مختلف می‌توانند جلوی اثرات پاداشی مورفین را بگیرند [۲۵-۲۱].

همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، عصاره گیاه مریم گلی وابستگی به مورفین را در حیوانات آزمایشگاهی مهار می‌کند [۸]. از طرف دیگر، مطالعات پیشین نشان داده است که گیاهان دارویی یا مواد مؤثره آن‌ها که بر وابستگی به مورفین اثر داشته‌اند بر اثرات پاداشی آن نیز اثر گذار بوده‌اند [۲۸-۲۶، ۲۱].

هم‌چنین، نشان داده شده است که عصاره گیاه مریم گلی دارای خواص ضد درد است که احتمالاً بخشی از آن از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی اعمال می‌شود [۲۹]. علاوه بر این، عصاره گیاه مریم گلی جلوی تحمل به اثرات ضد درد مورفین را می‌گیرد [۸]. از این رو، هدف از مطالعه حاضر تعیین اثرات احتمالی عصاره آبی-الکلی گیاه مریم گلی بر کسب و بیان اثرات پاداشی مورفین با استفاده از روش ترجیح مکان شرطی شده بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۴۰۱ در حیوان‌خانه دانشگاه مراغه انجام شد، از ۱۳۶ سر موش سوری ماده نژاد NMRI (Naval Medical Research Institute) استفاده شد که در ۱۷ گروه هشت‌تایی قرار گرفتند. جانوران مورد مطالعه از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند و وزن آن‌ها ۲۵-۲۲ گرم بود. پس از انتقال به حیوان‌خانه دانشگاه مراغه این جانوران در قفس‌های مخصوص از جنس پلی کربنات قرار داده شدند. برای سازش جانوران با محیط جدید و بر طرف شدن استرس جابه‌جایی، برای همه جانوران حداقل یک دوره هفت روزه سازگاری در نظر گرفته شد. شرایط نگه‌داری حیوانات در حیوان‌خانه پیش از شروع و در حین انجام آزمایش‌ها استاندارد بود. دمای محل نگه‌داری حیوانات در محدوده ۲±۲۲ درجه سانتی گراد ثابت نگاه داشته می‌شد و سیکل تاریکی- روشنایی با دوره دوازده ساعت تاریکی و دوازده ساعت روشنایی برقرار بود (شروع روشنایی ۷ صبح). رطوبت محیط هم در محدوده ۵۵-۴۵ درصد بود. حیوانات به‌جز در هنگام آزمایش‌ها به آب شهر و غذای استاندارد حیوانات آزمایشگاهی دسترسی آزاد داشتند. هر جانور تنها یک بار مورد استفاده قرار می‌گرفت و همگی در شروع هر بخش از آزمایش‌ها دست نخورده بودند. تمامی پروتکل‌های نگهداری و کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه مراغه به شماره ثبتی IR.UM-1400.003 رسید. با توجه به این‌که در تحقیق حاضر از موش‌های ماده

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

بالغ استفاده شد، سیکل استروس موش ها با استفاده از تست گسترش واژن بررسی شد و موش‌های یکسان از نظر مراحل سیکل جنسی وارد تحقیق شدند.

آمپول مورفین سولفات (۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) تهیه شده از شرکت کارخانه‌جات دارو پخش (تهران-ایران) و نرمال سالین قابل تزریق (شرکت فرآورده‌های دارویی و تزریقی ایران) در تحقیق حاضر استفاده شد. برای آماده سازی دوزهای مختلف مورفین، مقادیر مورد نظر از مورفین در نرمال سالین حل شد. برای تهیه دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین، یک میلی‌لیتر از محتویات آمپول با ۵/۶ میلی‌لیتر نرمال سالین مخلوط می‌شد. برای تهیه دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، یک میلی‌لیتر از محتویات آمپول به نه میلی‌لیتر نرمال سالین اضافه می‌شد. دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز با اضافه کردن حجم مساوی از مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و نرمال سالین به‌دست آمد. مورفین به صورت زیرپوستی به پوست پشت گردن جانوران مورد مطالعه تجویز شد [۳۰].

گیاه مریم گلی از مزرعه پژوهشی آقای دکتر عبدا... جوانمرد در دانشکده کشاورزی دانشگاه مراغه تهیه شد و یک کد هرباریومی (UM-DB-003) به آن اختصاص یافت. سرشاخه‌های برگدار گیاه پس از برداشت در محیط سایه و در دمای اتاق خشک شد و سپس توسط آسیاب برقی (Molinex، فرانسه) به صورت پودر در آمد. از محلول اتانول ۷۰ درصد برای استخراج مواد مؤثره گیاه استفاده شد. به این منظور ۱۰۰ گرم از پودر گیاه با یک لیتر اتانل ۷۰ درصد مخلوط شد. مخلوط حاصله در دستگاه شیکر-انکوباتور (۲۰۵ V-NB–کمپانی Biotek-N، کره جنوبی) به مدت ۷۲ ساعت در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس مخلوط مورد نظر از کاغذ صافی واتمن (Whatman ،UK) عبور داده شد. برای جدا کردن بخش الکلی از محلول صاف شده از دستگاه روتاری اواپوراتور (Heidolph، آلمان) استفاده شد. بعد از این مرحله، یک بخش آبی حاوی مواد مؤثره گیاه باقی ماند که در زیر هود در داخل پلیت‌هایی ریخته شد تا آب آن تبخیر شود. در انتها، یک ماده سیاه رنگ باقی ماندکه حاوی مواد مؤثره گیاه مریم گلی بود. پلیت‌های حاوی عصاره تا زمان استفاده در یخچال نگه‌داری شدند. از این عصاره برای درست کردن دوزهای مختلف گیاه برای تجویز به موش‌های آزمایشگاهی استفاده شد. عصاره خشک مریم گلی در نرمال سالین حل شد و به صورت داخل صفاقی به جانوران مورد مطالعه تجویز شد [۳۱].

دستگاه CPP مورد استفاده در این آزمایش شبیه به دستگاه Carr و White بود که تغییرات کمی در آن داده شده بود [۳۲]. دستگاه به طور کامل از چوب ساخته شده بود و شامل سه بخش بود. به طور خلاصه، این دستگاه شامل دو بخش اصلی (۴۵ cm×۴۵ cm×۳۰cm) بود که از کنار توسط یک بخش کوچک‌تر خنثی (۳۰cm× ۱۵ cm ×۲۳cm) به یکدیگر متصل می‌شدند. یکی از بخش‌های اصلی دستگاه سیاه و دیگری به‌صورت راه راه سیاه و سفید بود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

بخش خنثی هم خاکستری رنگ بود. دو بخش اصلی دستگاه تنها از طریق بخش رابط خنثی به یک‌دیگر دسترسی داشتند. یک جدا کننده چوبی، دسترسی دو بخش اصلی را به بخش رابط به طور کامل قطع می‌کرد، به طوری که سه بخش به‌طور کامل از یکدیگر جدا می‌شدند. مطالعات مقدماتی نشان دادکه در این دستگاه جانوران هیچ گونه تمایل غیر شرطی نسبت به هیچ یک از بخش‌های اصلی دستگاه نداشتند. به‌همین دلیل از روش غیرطرفدار برای انجام آزمایش CPP استفاده شد [۳۳].

القاء CPP در سه مرحله انجام شد:

۱- مرحله سازگاری: این مرحله شامل دو روز متوالی بود. در این مرحله هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه به‌طور جداگانه داخل دستگاه قرار داده می‌شد تا آزادانه هر سه بخش دستگاه را جستجو کند.

۲- مرحله شرطی‌سازی: این مرحله شامل سه روز متوالی بود. در این مرحله ابتدا جداکننده که سه بخش دستگاه را از هم جدا می‌کرد را در دستگاه قرار می دادیم. صبح اولین روز شرطی‌سازی، هر حیوان دوز مورد نظر از دارو را دریافت می کرد و به مدت ۴۰ دقیقه در یکی از بخش‌های اصلی دستگاه CPP قرار داده می‌شد. بعد از ظهر همان روز (۶ ساعت بعد)، هر حیوان نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) دریافت کرده و به مدت ۴۰ دقیقه در بخش اصلی دیگر دستگاه محدود می‌شد. ترتیب تزریق دارو و نرمال سالین در روز دوم شرطی‌سازی بر عکس روز اول شرطی‌سازی بود به طوری که هر جانور نرمال سالین را در نوبت صبح و دارو را در بعد از ظهر دریافت می‌کرد. روز سوم شرطی‌سازی درست شبیه روز اول شرطی‌سازی بود، به این معنی که هر جانور دارو را در نوبت صبح و نرمال سالین را در نوبت بعد از ظهر دریافت می کرد.

۳- مرحله پس از شرطی‌سازی: در این مرحله که به آن آزمون هم گفته می‌شود هر جانور به‌طور جداگانه به مدت ۱۰ دقیقه داخل دستگاه قرار داده شده و از فعالیت آن فیلم برداری می‌شد. نمره شرطی شدن با کم کردن زمانی که هر جانور در روز آزمون در بخش مزدوج با دارو می‌ماند از زمانی که در بخش مزدوج با نرمال سالین می‌ماند محاسبه می‌شد [۳۰].

سنجش فعالیت حرکتی هر جانور در روز آزمون به روش زمینه باز (Open field) انجام شد. به این صورت که کف بخش‌های اصلی دستگاه توسط خطوط بعلاوه شکل به چهار بخش مساوی تقسیم شد. در ده دقیقه زمان آزمون، هر بار که سر و اندام‌های حرکتی جلویی جانور یکی از این خطوط را قطع می‌کرد یک نمره به فعالیت حرکتی آن اضافه می‌شد [۳۰].

طراحی آزمایش‌ها و مراحل انجام این تحقیق را می‌توان در چهار مرحله به شرح زیر بیان کرد:

الف): بررسی اثر مورفین در القاء ترجیح مکان شرطی شده: به این منظور پنج گروه از موش‌ها انتخاب شدند. در روزهای شرطی‌سازی، به یک گروه به عنوان گروه کنترل،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) و به چهار گروه دیگر مورفین (۱، ۵، ۱۰، ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تجویز شد. برای تهیه دوزهای مختلف مورفین حجم مورد نظر از آمپول سولفات مورفین با اضافه کردن نرمال سالین به حجم نهایی ۱۰ میلی‌لیتر می‌رسید. تجویز نرمال سالین و مورفین به صورت زیر پوستی انجام شد.

ب): بررسی اثر مریم گلی در القاء ترجیح مکان شرطی شده: به این منظور چهار گروه از حیوانات انتخاب شدند. در روزهای شرطی‌سازی، به یک گروه به‌عنوان گروه کنترل، نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) و به سه گروه دیگر عصاره مریم گلی (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به‌صورت درون صفاقی تجویز شد. لازم به ذکر است که برای تهیه دوزهای مختلف مریم گلی، مقادیر مختلف عصاره گیاه مریم گلی (به میلی‌گرم) در ۱۰ میلی‌لیتر نرمال سالین حل می‌شد.

ج): بررسی اثر مریم گلی بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین: به این منظور چهار گروه از موش‌ها در روزهای شرطی‌سازی با دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) شرطی شدند. در روز آزمون، یک ساعت پیش از قرار دادن جانوران در دستگاه، یک گروه از جانوران (گروه کنترل) نرمال سالین و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مریم گلی (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند. سپس هر حیوان به‌صورت جداگانه در دستگاه قرار داده شد و از فعالیت آن به مدت ۱۰ دقیقه فیلم برداری شد.

د): بررسی اثر مریم گلی بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی ازمورفین: برای این کار، چهار گروه از موش‌های آزمایشگاهی به‌صورت تصادفی انتخاب شد. این جانوران در روزهای شرطی‌سازی الگوی CPP، یک ساعت پیش از دریافت دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، نرمال سالین و یا دوزهای مختلف عصاره گیاه (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند. در روز بعد، هر حیوان به طور جداگانه داخل دستگاه قرار داده شد و از فعالیت آن به مدت ۱۰ دقیقه فیلم برداری شد.

بعد از جمع آوری داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد. نمره شرطی شدن و فعالیت حرکتی به‌صورت خطای استاندارد میانگین ± میانگین گزارش شد. برای مقایسه میانگین گروه-ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد و در صورت معنی-دار شدن از آزمون تعقیبی Dunnett برای مقایسه تفاوت میانگین‌های گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

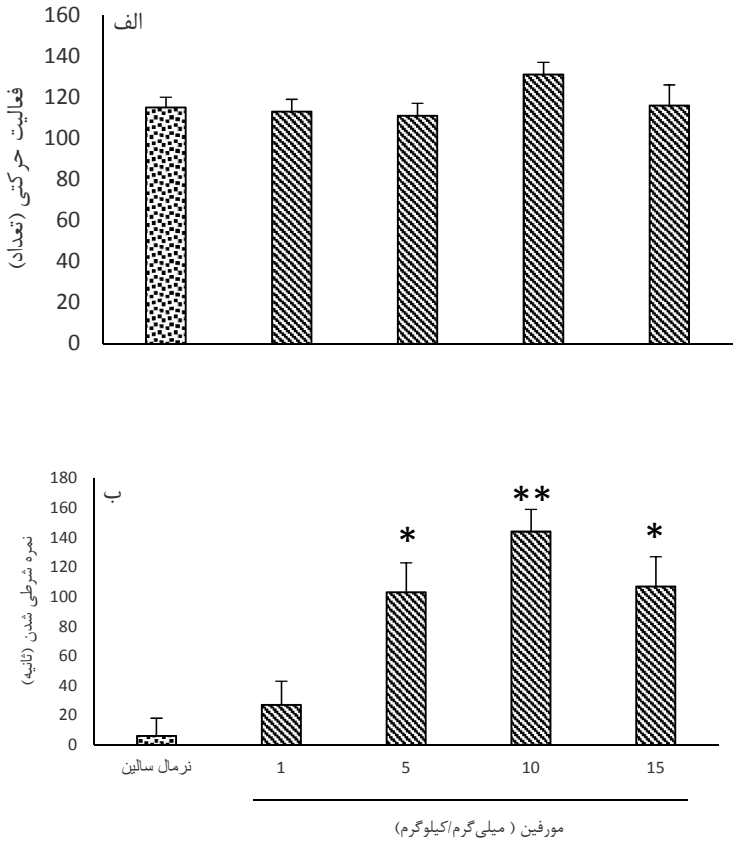
نتایج

تجوز زیر پوستی دوزهای مختلف مورفین (۱، ۵، ۱۰، ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) در روزهای شرطی‌سازی به موش‌های آزمایشگاهی باعث القاء معنی‌دار ترجیح مکان شرطی شده در موش‌ها شد ($F(۳۵ ،۴) = ۱۲/۲۸$ ،$P < ۰/۰۰۱$). علاوه بر این، آزمون دانت نشان داد که مؤثرترین دوز مورفین در القاء CPP دوز ۱۰

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

میلی‌گرم بر کیلوگرم بود (نمودار ۱-ب). در ادامه آزمایش‌ها، از این دوز به‌عنوان دوز مؤثر استفاده شد. آنالیز فعالیت حرکتی در روز آزمون نشان داد که هیچ کدام از دوزهای مورد استفاده مورفین در این آزمایش اثر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی موش‌ها نداشت (P =۰/۲۸، ۱/۳۱= (۳۵، F(۴) (نمودار ۱-الف).

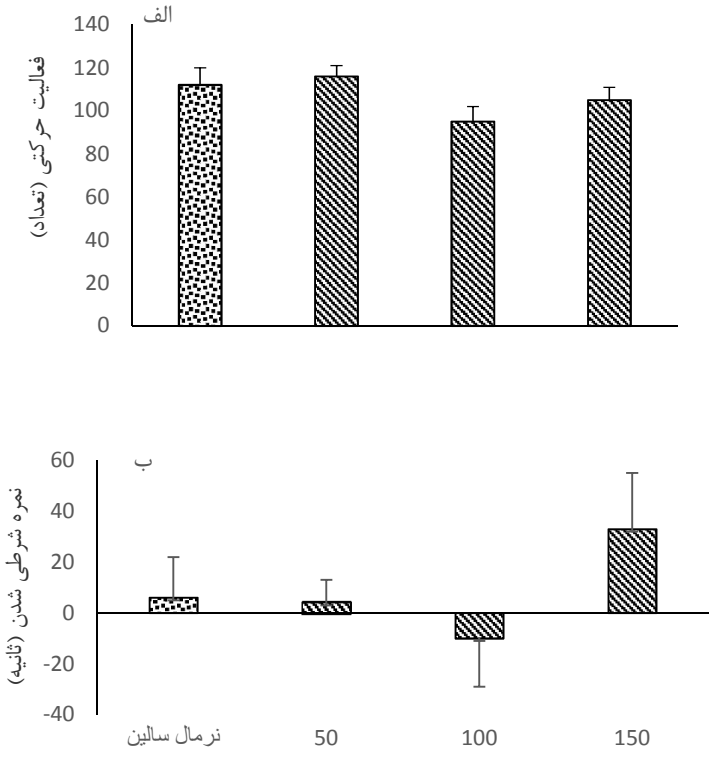


نمودار ۱- اثر مورفین بر فعالیت حرکتی (الف) و ترجیح مکان شرطی شده (ب). به پنج گروه از موش‌ها در روزهای شرطی‌سازی مورفین (۱، ۵، ۱۰، ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا نرمال سالین تجویز شد. در روز آزمون نمره شرطی شدن و فعالیت حرکتی جانوران اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Dunnett تجزیه و تحلیل شدند. * و ** به ترتیب به معنی P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) است. نمودار به صورت خطای استاندارد میانگین ± میانگین رسم شده است.

هم‌چنین، تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف مریم گلی (۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) در روزهای شرطی‌سازی اثر معنی داری در القاء ترجیح مکان شرطی شده در جانوران نداشت (P =۰/۳۹، ۱/۰۲= (۲۸، ۳)F) (نمودار ۲-ب). علاوه بر این، آنالیز فعالیت حرکتی در این جانوران نشان داد که تجویز مریم گلی در روزهای شرطی‌سازی اثر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی جانوران در روز آزمون نداشت (P =۰/۱۵، ۱/۹۱= (۲۸، ۳)F) (نمودار ۲-الف).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

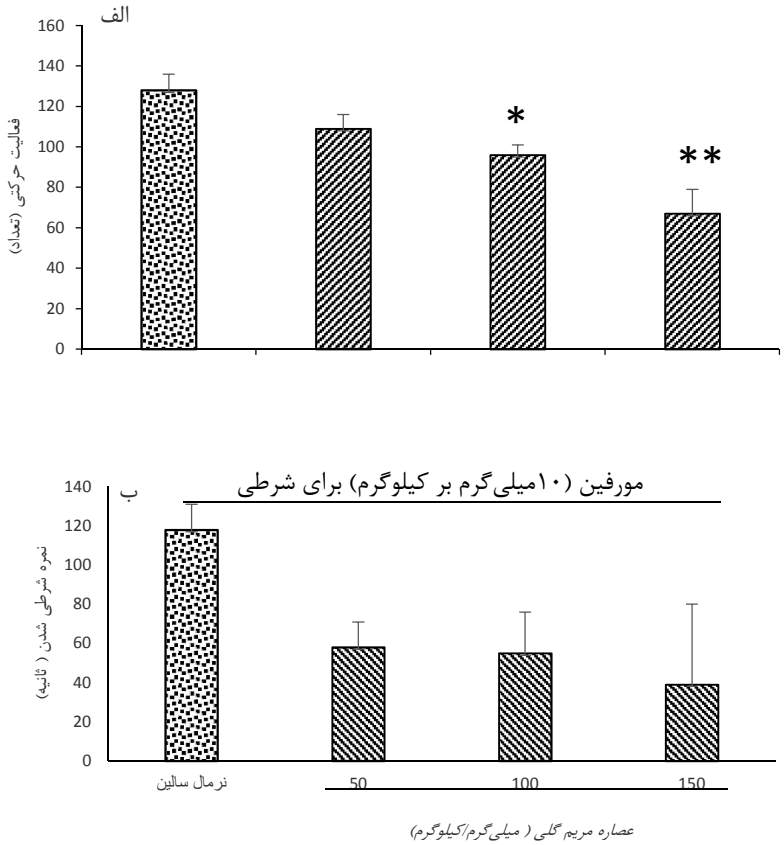


نمودار ۲- اثر عصاره مریم گلی بر فعالیت حرکتی (الف) و ترجیح مکان شرطی شده (ب). به چهار گروه از موش‌ها در روزهای شرطی سازی عصاره مریم گلی (۱۵۰،۱۰۰،۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا نرمال سالین تجویز شد. در روز آزمون نمره شرطی شده و فعالیت حرکتی اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه تجزیه و تحلیل شد. تجویز عصاره مریم گلی اثر معنی‌داری بر نمره شرطی شدن (نمودار ۲- ب) و فعالیت حرکتی (نمودار ۲-الف) در روز آزمون نداشت. نمودار به صورت خطای استاندارد میانگین ± میانگین رسم شده است.

علاوه بر این، تجویز دوزهای مختلف عصاره مریم گلی (۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم)، یک ساعت پیش از آزمون، در موش‌هایی که با دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) شرطی شده بودند، باعث تغییر معنی‌دار زمان ماندن موش‌ها در بخش مزدوج با مورفین نشد (P= ۰/۱۴، ۱/۹۵= (۲۸، F(۳) (نمودار ۳-ب). با وجود این، CPP ناشی از مورفین به طور غیر معنی‌دار کاهش یافت. آنالیز فعالیت حرکتی در روز آزمون نشان داد که فعالیت حرکتی موش‌هایی که عصاره آبی- الکلی مریم گلی را در روز آزمون دریافت کردند به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (P ۰/۰۰۱، ۹/۶۳= (۲۸، ۳)F). آزمون تعقیبی دانت نشان داد که دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی-گرم بر کیلوگرم عصاره گیاه، کاهش معنی‌داری را در فعالیت حرکتی حیوانات، نسبت به گروه کنترل، در روز آزمون موجب شد (نمودار ۳-الف).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

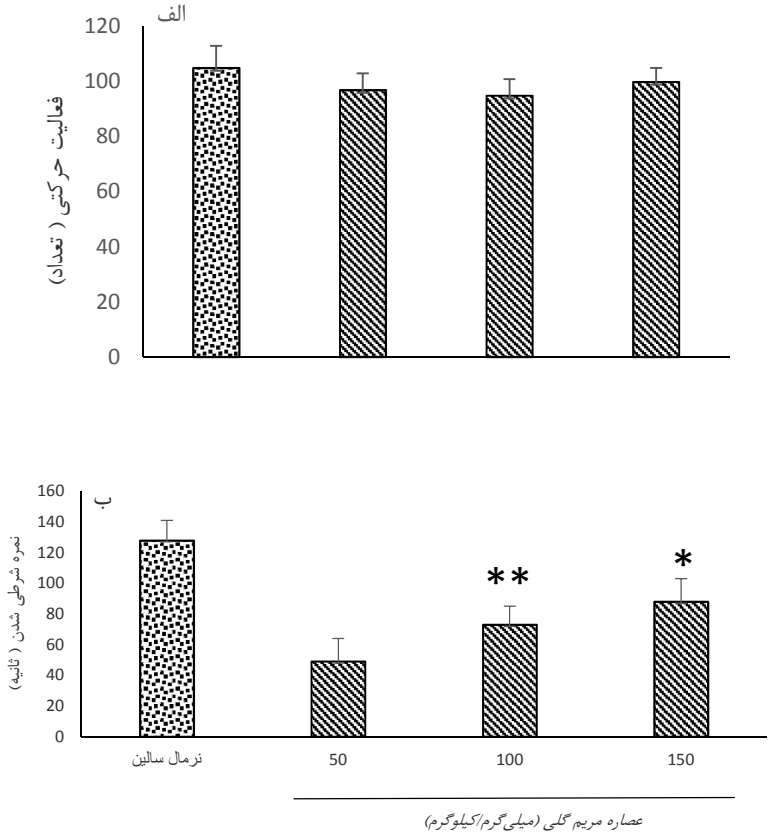


نمودار ۳- اثر عصاره مریم گلی بر بیان ترجیح مکان شرطی شده مورفین. به چهار گروه از موش‌ها در روزهای شرطی‌سازی دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تجویز شد. در روز آزمون (یک ساعت پیش از آزمون) به یک گروه از این موش‌ها نرمال سالین و به سه گروه دیگر عصاره مریم گلی (۱۵۰،۱۰۰،۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تجویز شد. سپس، نمره شرطی شدن و فعالیت حرکتی اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک-طرفه و آزمون تعقیبی دانت تجزیه و تحلیل شد. تجویز مریم گلی در روز آزمون اثر معنی‌داری بر ترجیح مکان شرطی شده مورفین نداشت (نمودار ۳-ب)، ولی فعالیت حرکتی را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) کاهش داد (نمودار ۳-الف). * و** به ترتیب به معنی P کمتر از ۰/۰۵ و ۰/۰۱است. نمودار به‌صورت خطای استاندارد میانگین ± میانگین رسم شده است.

در آخر، تجویز دوزهای مختلف عصاره مریم گلی (۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا نرمال سالین یک ساعت پیش از تجویز دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در روزهای شرطی‌سازی، باعث کاهش معنی‌دار کسب CPP ناشی از دوز مؤثر مورفین شد (P، ۵/۷۷ = (۲۸، F(۳ (شکل۴-ب). تجزیه و تحلیل فعالیت حرکتی این حیوانات در روز آزمون تفاوت معنی‌داری را از نظر فعالیت حرکتی بین گروه‌های مختلف نشان نداد (P =۰/۷۱، ۰/۴۵= (۲۸، ۳)F (شکل ۴-الف).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]



نمودار ٤- اثر عصاره مریم گلی بر کسب ترجیح مکان شرطی شده مورفین. به چهار گروه از موش‌ها در روزهای شرطی‌سازی پیش از دریافت دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، نرمال سالین و یا عصاره مریم گلی (۱۰۰، ۵۰، ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تجویز شد. در روز آزمون، بدون هیچ گونه تیماری، نمره شرطی شدن و فعالیت حرکتی آن‌ها اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی دانت تجزیه و تحلیل شد. تجویز عصاره مریم گلی باعث کاهش معنی‌دار نمره شرطی شدن در روز آزمون شد (نمودار٤-ب) ولی بر فعالیت حرکتی حیوانات مورد مطالعه اثری نداشت (نمودار ٤-الف). * و ** به ترتیب به معنی P کوچکتر از ۰/۰۵ و ۰/۰۱ است. نمودار به صورت خطای استاندارد میانگین ± میانگین رسم شده است.

بحث

گیاه مریم گلی جزو گیاهانی است که در طب سنتی اثرات مفیدی در درمان بیماری های مختلف نشان داده است [۵]. با توجه به اثرات بازدارندگی عصاره این گیاه بر وابستگی به مورفین در حیوانات آزمایشگاهی [۸]، هدف از مطالعه حاضر تعیین تاثیر عصاره آبی- الکلی مریم گلی بر اثرات پاداشی مورفین با استفاده از الگوی CPP بود. در بخش اول پژوهش حاضر، نشان داده شد که حیواناتی که در روزهای شرطی‌سازی دوزهای مختلف مورفین را دریافت کرده بودند، ترجیح زیادی نسبت به بخشی از دستگاه که با مورفین جفت شده بود از خود نشان دادند. به عبارت دیگر مورفین در این آزمایش توانست باعث القاء معنی‌دار ترجیح مکان شرطی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

شده در حیواناتی شود که مورفین را درروزهای شرطی‌سازی دریافت کرده بوند. اثر مورفین در القاء CPP مدت‌هاست که اثبات شده است و نشان‌دهنده خواص پاداشی آن است. امروزه می‌دانیم که اثرات پاداش دهنده یا سرخوشی‌آور مورفین با تأثیرگذاری بر مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک مغز و افزایش رهایش دوپامین در این سیستم اعمال می شود [۲۰].

از سوی دیگر، در آزمایش حاضر، تجویز عصاره مریم گلی به موش‌ها تأثیر معنی‌داری بر ترجیح یا تنفر حیوانات برای بخش جفت شده با داروی (عصاره گیاه) دستگاه نداشت. با توجه به اینکه ما در مرور منابع، مطالعه‌ای را در مورد بررسی اثرات عصاره یا اسانس گیاه مریم گلی بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین (و یا دیگر داروها) پیدا نکردیم، در این مطالعه، احتمالاً اولین بار است که اثر عصاره آبی-الکلی مریم گلی بر CPP ناشی از مورفین بررسی شده است. بنابراین، ما نمی‌توانیم نتایج خود را با داده‌های تجربی قبلی در مورد اثرات گیاه مریم گلی بر اثرات پاداشی مورفین و یا سایر داروها مقایسه کنیم. همان‌طور که قبلا ذکر شد، یکی از روش‌هایی که به‌طور گسترده برای بررسی اثرات پاداشی داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد، ترجیح مکان شرطی است و توانایی یک ماده در القاء CPP، معیاری برای سنجش اثرات سرخوشی‌آور یا پاداش‌دهنده آن است. بنابراین، نتایج ما حاکی از آن است که حداقل در دوزهای عصاره آبی-الکلی مریم گلی که در این تحقیق استفاده شده است، عصاره این گیاه فاقد اثرات پاداشی است.

یکی از فرضیات برای توانایی احتمالی القاء CPP توسط عصاره این گیاه این بود که برخی از ترکیبات گیاه مریم گلی می‌توانند گیرنده‌های اوپیوئیدی را تحریک کنند [۳۴]. از طرف دیگر، تحریک گیرنده‌های موی اوپیوئیدی در ناحیه VTA می‌تواند باعث اثرات پاداشی و القاء CPP شود [۳۵ ,۱۷]. با وجود این، به‌نظر می‌رسد که این اثر عصاره گیاه در تحریک گیرنده‌های اوپیوئیدی به اندازه کافی قدرتمند نبوده است و بنابراین عصاره گیاه نتوانسته است از خود اثرات پاداشی نشان دهد و باعث القاء CPP شود. نتایج به دست آمده در مورد اثرات گیاهان دارویی در القاء CPP متفاوت است. به‌عنوان مثال، Mobasher و همکاران نشان داده‌اند که عصاره گیاه زعفران توانایی القاء CPP را دارد [۳۶]. برعکس، در یک مطالعه دیگر تجویز عصاره گیاه *Pimpinella anisum* نه تنها باعث القاء CPP نشد بلکه حتی باعث القاء تنفر مکان شرطی شده (Conditioned place aversion; CPA) در موش‌ها شد [۳۷]. در نهایت تجویز عصاره برخی از گیاهان (مثل *Papaver rhoeas*) اثر معنی‌داری در القاء CPP یا CPA در موش‌ها نداشت [۲۷]. این نتایج متناقض را می‌توان به چند چیز نسبت داد. اولاً گیاهان دارویی دارای متابولیت-های ثانویه مختلف با غلظت‌های متفاوت هستند، بنابراین می‌توانند اثرات مختلفی داشته باشند [۳۸]. علاوه بر این، روش به‌کار رفته برای القاء CPP یا دستگاه مورد استفاده در آزمایش‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است که این نیز می-تواند باعث تفاوت در نتایج به‌دست آمده در این آزمایش‌ها شود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

همچنین، تجویز عصاره گیاه مریم گلی در روز آزمون، به حیواناتی که دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را در روزهای شرطی‌سازی دریافت کرده بودند، تأثیر معنی‌داری بر بیان CPP القاء شده به‌وسیله مورفین نداشت. بیان CPP پدیده ای پیچیده است و انتقال دهنده‌های عصبی و نواحی مختلف مغز، به ویژه آن‌هایی که مربوط به حافظه هستند، در این پدیده نقش دارند [۴۱-۳۹]. هنگامی که تجویز مورفین در روزهای شرطی‌سازی با یک بخش از دستگاه CPP جفت می‌شود، خاطرات جدیدی توسط مورفین تشکیل می‌شود. هنگامی که حیوان (در صورت عدم وجود اثرات دارو) در دستگاه قرار می‌گیرد، خاطرات مربوط به اثرات سرخوشی آور مورفین یادآوری شده و رفتارهای جستجوی دارو فعال می‌شوند [۴۲]. این به آن معناست که بخش جفت شده با مورفین بر بخش جفت شده با نرمال سالین توسط موش‌ها ترجیح داده می‌شود و حیوانات زمان بیشتری را در قسمت جفت شده با مورفین سپری می‌کنند. بنابراین، نتایج به‌دست آمده در آزمایش بیان نشان داد که عصاره گیاه نمی‌تواند خاطرات مرتبط با مرفین را از بین ببرد. به‌نظر می‌رسد که این فرضیه درست باشد زیرا تحقیقات قبلی نشان داده است که استفاده از گیاه مریم گلی نه تنها حافظه را مختل نمی‌کند، بلکه دارای خواص تقویت کننده حافظه نیز هست [۴۴ ,۴۳]. با این حال در آزمایش بیان، یک کاهش غیر معنی دار در CPP مشاهده شد. این اثر عصاره گیاه در کاهش CPP را می‌توان به اثرات آن در کاهش فعالیت حرکتی موش‌ها در روز آزمون نسبت داد؛ تحقیقات پیشین نشان دهنده اثرات آرام بخش این گیاه بوده‌اند [۷].

در راستای مطالعه حاضر، عصاره یا اسانس برخی از گیاهان دارویی اثری بر بیان CPP ناشی از مورفین نداشتند [۳۷]. برعکس، مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان دهنده اثر مهاری برخی از گیاهان دارویی بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین هستند. به‌عنوان مثال، Khatibi و همکاران نشان دادند که تجویز اسانس گیاه *Cuminum* L. *cyminum* در روز آزمون توانست باعث مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین شود [۴۵]. باید به این نکته توجه کرد که علاوه بر اینکه گیاهان مورد استفاده در این دو آزمایش از گونه‌ها و تیره‌های متفاوتی هستند، در آزمایش Khatibi و همکاران اسانس زیره سبز مورد استفاده قرار گرفت در حالی که در آزمایش ما از عصاره آبی- الکلی گیاه مریم گلی استفاده شده است. در نتیجه تفاوت اساسی که در ترکیبات گیاهی به‌کار رفته در این دو آزمایش وجود دارد می‌تواند توجیه کننده تفاوت به‌دست آمده در این دو آزمایش باشد.

در نهایت، آزمایش حاضر نشان داد که تجویز عصاره آبی– الکلی گیاه مریم گلی، یک ساعت پیش از دریافت دوز مؤثر مورفین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در روزهای شرطی سازی، توانست از ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین به‌طور معنی‌داری جلوگیری کند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل فعالیت حرکتی در این آزمایش تفاوت معنی‌داری را از نظر فعالیت حرکتی بین گروه‌های مورد مطالعه در روز آزمون نشان نداد. تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که عصاره

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

گیاه مریم گلی دارای ترکیباتی مانند کارنوزول و کارنوزوئیک اسید می‌باشد که توانایی اتصال به گیرنده‌های GABA-A را دارند و با تحریک این گیرنده‌ها می‌توانند اثرات آرام بخش و خواب آور را در حیوانات آزمایشگاهی القاء کنند [۳۴]. از طرف دیگر، مطالعاتی نیز وجود دارد مبنی بر اینکه آگونیست‌های گیرنده‌های GABA-A می‌توانند از کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین جلوگیری کنند [۴۶]. بنابراین، یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر مهاری گیاه بر کسبCPP ناشی از مورفین احتمالا از طریق اثر بر گیرنده‌های GABA-A می باشد.

علاوه بر این، نشان داده شده است که ترکیبات عصاره گیاه مریم گلی توانایی مهار آنزیم استیل کولین استراز را دارند [۳۴]. Gawel و همکاران نشان داده‌اند که ترکیبات مهار کننده این آنزیم می‌توانند کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را مهار نمایند [۴۷]. بنابراین، شاید کاهش مشاهده شده در نمره شرطی شدن جانورانی که پیش از دریافت دوز مؤثر مورفین عصاره گیاه را دریافت کرده بودند ناشی از مهار این آنزیم باشد.

به‌عنوان یک مکانیسم دیگر، شاید اثرات دیده شده در آزمایش کسب ناشی از تعدیل سیستم اوپیوئیدی مغز توسط ترکیبات عصاره گیاه مریم گلی باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برخی از مواد مؤثره موجود در عصاره آبی- الکلی این گیاه توانایی اتصال به گیرنده‌های موی اوپیوئیدی را دارند [۳۴]؛ نقش گیرنده‌های موی اپیوئیدی در اثرات پاداشی اوپیوئیدها به‌خوبی مشخص شده است [۱۷]. به همین دلیل، یک مکانیسم احتمالی دیگر برای اثر مهاری عصاره گیاه مریم گلی بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین می‌تواند از طریق اثر بر گیرنده‌های موی اپیوئیدی باشد. موافق با نتایج مطالعه حاضر، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تجویز عصاره‌های گیاهان زعفران و گیاه شقایق و همچنین اسانس زیره سبز و اسانس بادیان رومی پیش از تجویز مورفین در روزهای شرطی‌سازی (از طریق مکانیسم‌های مختلف) باعث مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های آزمایشگاهی می شود [۴۸، ۲۷].

از محدودیت‌های مطالعه حاضر این است که در این مطالعه فقط اثر عصاره گیاه مریم گلی بر CPP مورفین مورد بررسی قرار گرفت. بنابراین، با توجه به اینکه متابولیت‌های ثانویه مختلفی در عصاره گیاه مریم گلی وجود دارد به‌طور قطع نمی‌توان نقش هر یک از این ترکیبات را در اثرات عصاره این گیاه بر CPP ناشی از مورفین تعیین کرد. در نتیجه، پیشنهاد می‌شود که نقش هر کدام از این ترکیبات مؤثره به‌طور جداگانه بر اثرات مورفین در القاء CPP بررسی شود. این رویکرد معمولاً در مورد ترکیبات گیاهان دارویی که قبلا اثرات عصاره یا اسانس آن‌ها بر CPP مورفین به اثبات رسیده است وجود دارد. علاوه بر این، تحقیقات پیشین نشان داده است که داروهای اعتیاد آور با اثر بر روی یک مسیر مشترک نهایی یعنی مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک مغز اثرات پاداشی و سرخوشی آور خود را القاء می‌نمایند. بنابراین، می‌توان در مطالعات دیگری اثر عصاره این گیاه یا مواد مؤثره آن را بر CPP ناشی از سایر داروهای اعتیاد آور مثل نیکوتین، الکل و آمفتامین بررسی کرد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

نتیجه‌گیری

عصاره آبی-الکلی گیاه مریم گلی توانایی مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را دارد، ولی بر بیان این پدیده اثری ندارد. احتمالاً سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلفی در اثر مهاری عصاره این گیاه بر کسب اثرات پاداشی مورفین نقش دارند.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از آقای دکتر عبد ا... جوانمرد، استاد تمام دانشکده کشاورزی دانشگاه مراغه که گیاه مریم گلی را جهت انجام تحقیق حاضر در اختیار ما قرار دادند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

[1] Elshafie HS, Camele I, Mohamed AA. A Comprehensive review on the biological, agricultural and pharmaceutical properties of secondary metabolites based-plant origin. *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3266.

[2] Kempster P, Ma A. Parkinson's disease, dopaminergic drugs and the plant world. *Front Pharmacol* 2022; 13: 970714.

[3] Ghorbani A, Esmaeilizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med* 2017; 7(4): 433-40.

[4] Jakovljević M, Jokić S, Molnar M, Jašić M, Babić J, Jukić H, et al. Bioactive profile of various *Salvia officinalis* L. preparations. *Plants* 2019; 8(3): 55.

[5] Sharma Y, Fagan J, Schaefer J. Ethnobotany, phytochemistry, cultivation and medicinal properties of Garden sage (*Salvia officinalis* L.). *J Pharmacogn Phytochem* 2019; 8(3): 3139-48.

[6] El Gabbas Z, Bezza K, Laadraoui J, Ait Laaradia M, Kebbou A, Oufquir S, et al. *Salvia officinalis*, rosmarinic and caffeic acids attenuate neuropathic pain and improve function recovery after sciatic nerve chronic constriction in mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 1-17.

[7] Choukairi Z, Hazzaz T, Lkhider M, Ferrandez JM, Fechtali T. Effect of *Salvia officinalis* L. and *Rosmarinus officinalis* L. leaves extracts on anxiety and neural activity. *Bioinformation* 2019; 15(3): 172.

[8] Hasanein P, Teimuri Far M, Emamjomeh A. Salvia officinalis L. attenuates morphine analgesic tolerance and dependence in rats: possible analgesic and sedative mechanisms. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2015; 41(5): 405-13.

[9] Rhaimi S, Brikat S, Lamtai M, Ouhssine M. Acute oral toxicity and neurobehavioral effects of *Salvia officinalis* essential oil in female Wistar rats. *Adv Anim Vet Sci* 2023; 11(4): 654-62.

[10] Ertas A, Yigitkan S, Orhan IE. A Focused Review on Cognitive Improvement by the Genus *Salvia* L. (Sage)—From Ethnopharmacology to Clinical Evidence. *Pharmaceuticals* 2023; 16(2): 171.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

[11] Edwards KD, Dubberke A, Meyer N, Kugel S, Hellhammer J. Assessment of the Effects of a Sage (*Salvia officinalis*) Extract on Cognitive Performance in Adolescents and Young Adults. *Medrxiv* 2021; 30: 2021-05.

[12] Dinel A-L, Lucas C, Guillemet D, Layé S, Pallet V, Joffre C. Chronic supplementation with a mix of *Salvia officina*lis and *salvia lavandulaefolia* improves morris water maze learning in normal adult C57Bl/6J mice. *Nutrients* 2020; 12(6): 1777.

[13] Karimpour-Razkenari E, Borhani Y, Basiri K, Najmeddin F, Honarmand H, Safaei A. The Pattern of Morphine Necessity for Acute Renal Colic Patients in the Emergency Department; A Cross-Sectional Observational Prospective Study. *J Pharm Care* 2023: 6-11.

[14] Shikder MKU, Jahan A, Pal S. Efficacy and safety of intrathecal morphine for post cesarean analgesia under spinal anesthesia. *Med Res Chronicles* 2023; 10(4): 242-7.

[15] Hendrikse C, Ngah V, Kallon I, Thom G, Leong T, Cohen K, et al. Signal of harm in morphine use in adults with acute pulmonary oedema: A rapid systematic review. *S Afr Med J* 2023; 113(8): 1333-9.

[16] Wang L-M, Zhang Z, Yao R-Z, Wang G-L. The role of intrathecal morphine for postoperative analgesia in primary total joint arthroplasty under spinal anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2021; 22(7): 1473-84.

[17] Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The mechanisms involved in morphine addiction: an overview. *Int J Mol Sci* 2019; 20(17): 4302.

[18] Kuhn BN, Kalivas PW, Bobadilla A-C. Understanding addiction using animal models. *Front Behav Neurosci* 2019; 13: 262.

[19] Smith MA. Nonhuman animal models of substance use disorders: Translational value and utility to basic science. *Drug Alcohol Depend* 2020; 206:107733.

[20] McKendrick G, Graziane NM. Drug-induced conditioned place preference and its practical use in substance use disorder research. *Front Behav Neurosci* 2020; 14: 582147.

[21] Meepong R, Sooksawate T. Mitragynine reduced morphine-induced conditioned place preference and withdrawal in rodents. *Thai J Pharm Sci* 2019; 43(1): 21-9.

[22] Alifarsangi A, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M. The citrus flavanone naringenin prevents the development of morphine analgesic tolerance and conditioned place preference in male rats. *AJDAA 2*021; 47(1): 43-51.

[23] Maccioni R, Serra M, Marongiu J, Cottiglia F, Maccioni E, Bassareo V, et al. Effects of docosanyl ferulate, a constituent of *Withania Somnifera*, on ethanol-and morphine-elicited conditioned place preference and ERK phosphorylation in the accumbens shell of CD1 mice. *Psychopharmacology* 2022; 239(3): 795-806.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

[24] Alhassen L, Nuseir K, Ha A, Phan W, Marmouzi I, Shah S, et al. The extract of *Corydalis yanhusuo* L. prevents morphine tolerance and dependence. *Pharmaceuticals* 2021; 14(10): 1034.

[25] Grauso L, de Falco B, Motti R, Lanzotti V. Corn poppy, *Papaver rhoeas* L: a critical review of its botany, phytochemistry and pharmacology. *Phytochem Rev* 2021; 20: 227-48.

[26] Pourmotabbed A, Rostamian B, Manouchehri G, Pirzadeh-Jahromi G, Sahraei H, Ghoshooni H, et al. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the expression and development of morphine-dependence in mice. *J Ethnopharmacol* 2004; 95(2-3): 431-5.

[27] Sahraei H, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Faghih-Monzavi Z, Salimi SH, Kamalinegad M. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *J Ethnopharmacol* 2006; 103(3): 420-4.

[28] Hassan R, Pike See C, Sreenivasan S, Mansor SM, Müller CP, Hassan Z. Mitragynine attenuates morphine withdrawal effects in rats—a comparison with methadone and buprenorphine. *Front Psychiatry* 2020; 11: 411.

[29] Qnais EY, Abu-Dieyeh M, Abdulla FA, Abdalla SS. The antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Salvia officinalis* leaf aqueous and butanol extracts. *Pharm Biol* 2010; 48(10): 1149-56.

[30] Barzegari A, Shahabi K. The Effects of isoniazid on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *JKMU* 2020; 27(1): 69-81.

[31] Fattahi E, Vaseghi M. Protective effect of *Salvia officinalis* on testes tissue damages of rats intoxicated by diazinon. *JMPB* 2015; 1: 39-43.

[32] Carr GD, White NM. Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sci* 1983; 33(25): 2551-7.

[33] Cunningham CL, Gremel CM, Groblewski PA. Drug-induced conditioned place preference and aversion in mice. *Nat Protoc* 2006; 1(4): 1662-70.

[34] Tober C, Schoop R. Modulation of neurological pathways by *Salvia officinalis* and its dependence on manufacturing process and plant parts used. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19: 1-10.

[35] Zhang JJ, Song CG, Dai JM, Li L, Yang XM, Chen ZN. Mechanism of opioid addiction and its intervention therapy: Focusing on the reward circuitry and mu-opioid receptor. *Med Comm* 2022; 3(3): e148.

[36] Ghoshooni H, Daryaafzoon M, Sadeghi-Gharjehdagi S, Zardooz H, Sahraei H, Tehrani S, et al. Saffron (*Crocus sativus*) ethanolic extract and its constituent, safranal, inhibits morphine-induced place preference in mice. *PJBS* 2011; 14(20): 939-44.

[37] Sahraei H, Ghoshooni H, Salimi SH, Astani AM, Shafaghi B, Falahi M, et al. The effects of fruit essential oil of the *Pimpinella anisum* on acquisition and expression of morphine induced conditioned

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

place preference in mice. *J Ethnopharmacol* 2002; 80(1): 43-7.

[38] Jain C, Khatana S, Vijayvergia R. Bioactivity of secondary metabolites of various plants: a review. *Int J Pharm Sci Res* 2019; 10(2): 494-504.

[39] Shirazy M, RayatSanati K, Jamali S, Motamedi F, Haghparast A. Role of orexinergic receptors in the dentate gyrus of the hippocampus in the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in rats. *Behav Brain Res* 2020; 379:112349.

[40] Nazari-Serenjeh F, Zarrabian S, Azizbeigi R, Haghparast A. Effects of dopamine D1-and D2-like receptors in the CA1 region of the hippocampus on expression and extinction of morphine-induced conditioned place preference in rats. *Behav Brain Res* 2021; 397: 112924.

[41] Ebrahimi Z, Kahvandi N, Komaki A, Karimi SA, Naderishahab M, Sarihi A. The role of mGlu4 receptors within the nucleus accumbens in acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in male rats. *BMC Neurosci* 2021; 22: 1-10.

[42] Sorg BA. Reconsolidation of drug memories. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(5): 1400-17.

[43] Mahmoodi G, Amini S. The effect of Salvia officinalis hydroalcoholic extract on scopolamine-induced memory impairment in adult male mice. *J Basic Res Med Sci* 2019; 6(1): 12-20.

[44] Mohseni I, Peeri M, Azarbayjani MA. Dietary supplementation with Salvia officinalis L. and aerobic training attenuates memory deficits via the CREB-BDNF pathway in amyloid beta-injected rats. *J Med Plants* 2020; 1: 119-32.

[45] Khatibi A, Haghparast A, Shams J, Dianati E, Komaki A, Kamalinejad M. Effects of the fruit essential oil of *Cuminum cyminum* L. on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Neurosci Lett* 2008; 448(1): 94-8.

[46] Rezayof A, Razavi S, Haeri-Rohani A, Rassouli Y, Zarrindast M-R. GABAA receptors of hippocampal CA1 regions are involved in the acquisition and expression of morphine-induced place preference. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17(1): 24-31.

[47] Gawel K, Labuz K, Jenda M, Silberring J, Kotlinska JH. Influence of cholinesterase inhibitors, donepezil and rivastigmine on the acquisition, expression, and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in rats. *Behav Brain Res* 2014; 268: 169-76.

[48] Mobasher M, Sahraei H, Sadeghi-Rad B, Kamalinejad M, Shams J. The effects of *Crocus sativus* extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *JRUMS* 2006; 5(3): 143-50.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

Effects of Hydro-Alcoholic Extract of Salvia Officinalis L. on the Acquisition and Expression of Morphine-Induced Conditioned Place Preference in Mice: An Experimental Study

Amir Abbas Barzegari[1], Morteza Mortazavian[2]

Received: 27/06/23 Sent for Revision:25/06/23 Received Revised Manuscript: 23/08/23 Accepted: 02/10/23

Background and Objectives: The rewarding effects of morphine play an important role in its abuse. This study aimed to determine the effects of the hydro-alcoholic extract of the sage plant on the rewarding effects of morphine in female mice.

Materials and Methods: This experimental research was conducted on 136 female mice. The mice were randomly divided into 17 groups of eight. A conditioned place preference (CPP) procedure was used to investigate the rewarding effects of drugs. On conditioning days, different groups of mice received morphine (1-15 mg/kg) or plant extract (50-150 mg/kg). The control groups also received saline. In the expression test, four groups of mice, after being conditioned with morphine, received plant extract or saline one hour before the CPP test. In the acquisition experiment, four groups of animals, one hour before administration of morphine on conditioning days, received sage extract or saline. On the next day, the CPP test was performed. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) and Dunnett's post-hoc test.

Results: Administration of morphine induced a significant CPP in mice ($p<0.001$). Additionally, administration of plant extract did not affect the expression of morphine CPP ($p>0.05$). In contrast, the administration of sage extract inhibited the acquisition of morphine-induced CPP ($p<0.001$).

Conclusion: Hydro-alcoholic extract of sage inhibits the acquisition but not the expression of CPP caused by morphine. Probably, the extract of this plant can be used to prevent the rewarding effects of morphine.

Key words: Sage plant, Morphine, Classical conditioning, Mice

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of University of Maragheh approved this study (IRUM-1400.003).

How to cite this article: Barzegari Amir Abbas, Mortazavian Morteza. Effects of Hydro-Alcoholic Extract of Salvia Officinalis L. on the Acquisition and Expression of Morphine-Induced Conditioned Place Preference in Mice: An Experimental Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2023; 22 (7): 725-42. [Farsi]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-06]

[DOI: 10.61186/jrums.22.7.725]

1- Assistant Prof., PhD in Animal Physiology, Dept. of Biology, Faculty of Basic Siences, University of Maragheh, Maragheh, Iran, ORCID: 0000-0003-2073-4696
(Corresponding Author) Tel: (041) 37278001, Fax: (041) 37276060, E-mail: Barzegaridoctora@gmail.com
2- BSc Student in Biology, Dept. of Biology, University of Maragheh, Maragheh, Iran