

Mohammad Hossein Dehghan¹, Sepehr Dehghan^{*2}, Alireza Jalali³, Ramin Azar Bahram⁴

1. Biochemistry Department, Medical Faculty, Alborz University of Medical Sciences, Kara,j Iran

2. Researcher of Animals Sciences laboratory, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Professor of Cardiovascular Anesthesiology, Baqiyatallah University of Medical Sciences; Tehran, Iran

4. General Practitioner, and a Executive Director, General Editor at Academic Publication Office, Research Department of Alborz University of Medical sciences, Karaj, Iran

Histopathological Effects of Cumulative Concentrations of Buprenorphine in Hippocampus of Rats

Received:26 Sept. 2017 ; Accepted: 30 March 2018

Abstract

Brain is one of the important members of body that life is impossible without it. The brain is affected easily by different factors like physical, chemical factors agents and disrupts brain function in pons, medulla, spinal cord, central and peripheral nervous system. Buprenorphine is an opioid partial agonist that is used as an analgesic and Drug addiction treatment. This drug is metabolized in liver and Excreted through on number of neuroglia cells, neurons and decrease of area on hippocampus.

In this research, we have been investigated the impact of Ascending doses of buprenorphine on all rats.

in order to perform this research, 35 rats with the same weight range has divided into 7 groups with 5 members that have been injected The drug buprenorphine in 21 days with doses 2,7,10,15,20 and 24 mg/kg and after end of injection, rats were killed by human methods and were sent to laboratory. The results show that intraperitoneal injection of buprenorphine could cause damage on brain tissue.

Based on the results have been obtained from statistical tests. The number of neuroglia cells, neurons and hippocampus area does decrease ($p<0.05$).

So, it could shown Abuse of buprenorphine will have been faced with brain damages.

Keywords: Hippocampus buprenorphine, Histopathological finding, Baqiyatallah

***Corresponding Author:**
Researcher of Animals Sciences laboratory, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: - 09122011745
E-mail: isehehrparsa@gmail.com

بررسی تاثیر غلظت‌های بالا رونده داروی بوپرنورفین بر تغییرات بافت‌شناسی مغز موش صحرایی

محمدحسین دهقان^۱، سپهر دهقان^{۲*}،
علیرضا جلالی^۲، رامین آذر بهرام^۴

^۱ گروه بیوشیمی، ژنتیک و تغذیه،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
البرز، کرج، ایران
^۲ پژوهشگر مرکز علوم حیوانات
ازمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی
بقیه‌الله(عج)، تهران، ایران
^۳ فوق تخصص بهوشی قلب دانشگاه علوم
پزشکی بقیه‌الله(عج)، تهران، ایران
^۴ پزشک، مدیر اجرایی نشریه علمی
پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی البرز

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۷/۴؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱/۱۰

چکیده

مقدمه و هدف: هیپوکامپ قسمتی از مغز به شکل اسب دریایی است که در چین خوردگی‌های داخلی از بخش تحتانی میانی مغز به نام لوب تمپورال (temporal lobe) قرار دارد. هیپوکامپ دارای دویخس است که هر بخش در یک طرف سر واقع شده است. هیپوکامپ از نظر اندازه در حدود یک صدم لایه خارجی مغز یا قشر مغزی (cerebral cortex) است که از سه لایه با سلول‌های هرمی شکل مخصوص تشکیل شده است.

عملکردهای اصلی آن شامل یادگیری و حافظه انسان می‌شود. حتی این مطلب که پژوهشگران بفهمند حافظه چگونه کار می‌کند، با کمک هیپوکامپ امکانپذیر شده است.

بوپرنورفین آگونیست نسبی گیرنده‌های اپیوئیدی است که به عنوان ضد درد و داروی ترک اعتیاد بکار می‌رود. این دارو در کبد متابولیزه شده و از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردد که عوارض متعددی روی سلول‌های نوروگلیا، تعداد نورون‌ها و مساحت ناحیه هیپوکامپ مغز باقی می‌گذارد. در این تحقیق به بررسی تاثیر غلظت‌های بالارونده بوپرنورفین بر بافت هیپوکامپ مغز موش صحرایی پرداخته شده است.

مواد و روش کار: به منظور اجرای این بررسی تعداد ۳۵ سر موش صحرایی با محدوده وزنی یکسان به ۷ گروه ۵ تایی تقسیم شدند که به مدت ۲۱ روز تحت تزریق داروی بوپرنورفین با دوزهای ۲، ۷، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۲۴ mg/kg قرار گرفتند و بعد از اتمام دوره تزریق، موش‌ها کشته و به آزمایشگاه ارسال شدند. یافته‌های بدست آمده از بافت مغز نشان داد که تزریق داخل صفاقی بوپرنورفین به مدت ۲۱ روز موجب بروز آسیب‌های بافتی در مغز می‌شود.

یافته‌ها: که بر اساس نتایج بدست آمده از آزمون‌های آماری مساحت ناحیه هیپوکامپ، تعداد سلول نوروگلیا و تعداد نورون‌ها در ناحیه هیپوکامپ در دوزهای بالارونده دارو به طور معناداری کاهش پیدا کرده بود. ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: از یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که سوء مصرف بوپرنورفین موجب بروز آسیب‌های هیپوکامپ جدی در مصرف کنندگان این دارو می‌شود.

پیشنهاد: با توجه به مطالعه حاضر پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری در زمینه دوزهای بالاتر و مدت بیشتر استفاده از بوپرنورفین در موش صحرایی و دیگر حیوانات آزمایشگاهی و همچنین اثرات هیستوپاتولوژی در سایر قسمت‌های مغز مثل مخچه، تالاموس، هیپوتالاموس و نخاع و مطالعه اثرات هیستوپاتولوژی در سایر ارگان‌های بدن مثل کلیه و قلب بر اثر مصرف بوپرنورفین صورت گیرد.

* نویسنده مسئول:

پژوهشگر مرکز علوم حیوانات
ازمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی
بقیه‌الله(عج)، تهران، ایران

۰۹۱۲-۲۰۱۱۴۵

E-mail: isepeharsa@gmail.com

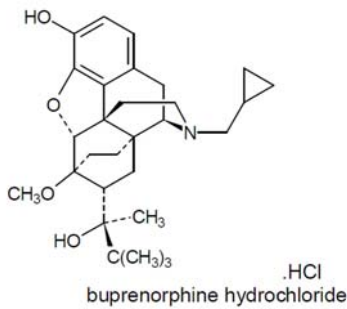
کلمات کلیدی: هیپوکامپ، بوپرنورفین، یافته‌های هیستوپاتولوژی، بقیه‌الله

مقدمه

تشکیلات هیپوکامپ بخشی از لوب گیجگاهی را به خود اختصاص می‌دهد که خود از چندین بخش به هم مربوط تشکیل شده است که شامل: ۱- جسم هیپوکامپ ۲- شکنج دندانیه ای ۳- سابیکولوم می‌باشند.^۱

داروی مورد استفاده در این تحقیق بوپرنورفین مشتق نیمه صنعتی تبائین است، و تبائین یکی از آلکالوئیدهای فناترن طبیعی، مشتق گیاه خشخاش بوده و در اپیوم هم وجود دارد. بوپرنورفین، آگونیست نسبی گیرنده مو و آنتاگونیست قوی گیرنده کاپا می‌باشد. آگونیست‌های نسبی گیرنده مو، به گیرنده مو متصل شده و آن را فعال می‌کنند.^۲

بوپرنورفین به دلیل میل ترکیبی زیاد به گیرنده مو، با اپیوئیدهای دیگر رقابت می‌کند و اثرات آنها را بلاک می‌کند و موجب جدا شدن مورفین، متادون، و اپیوئیدهای دیگر از گیرنده می‌گردد. به همین دلیل در بیماری که در بدنش مورفین وجود دارد، ایجاد علائم ترک می‌کند. دیگر آگونیست‌های گیرنده مو نمی‌توانند بوپرنورفین را از گیرنده جدا کنند. بنابراین نمی‌توانند اثر آگونیستی اپیوئید روی گیرنده ای داشته باشند که قبلاً توسط بوپرنورفین اشغال شده است. این مسئله در مورد آنتاگونیست‌های گیرنده مو نیز صادق است، یعنی نالوکسان و دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده مو نمیتوانند بوپرنورفین را از گیرنده جدا کرده و ایجاد علائم ترک کنند. سرعت آهسته جدا شدن بوپرنورفین از گیرنده مو مسئول مدت اثر طولانی آن، ایمن بودن در مصرف مقادیر زیاد و وابستگی فیزیکی کم است.



ساختار بوپرنورفین

به همین جهت می‌توان آن را یک بار در روز، یک روز در میان یا با فاصله‌ای طولانی‌تر تجویز نمود.^۴

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های سفید صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی از ۱۲۰ تا ۲۶۰ گرم استفاده شد. این حیوانات از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله تهیه شد. موش‌ها با رعایت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی با میانگین دمای ۶ درجه سانتیگراد در مرکز نگهداری شدند.

بوپرنورفین آگونیست نسبی گیرنده مو و آنتاگونیست قوی گیرنده (کاپا) می‌باشد. بیشترین تاثیر درمانی این دارو در محدوده ۱۶-۳۲ kg/mg می‌باشد.

قبل از آزمایش موش‌ها به گروه‌های شاهد و درمان ۱ تا ۶ تقسیم شدند، میزان داروی دریافت شده در هر گروه در جدول ۱ آمده است:

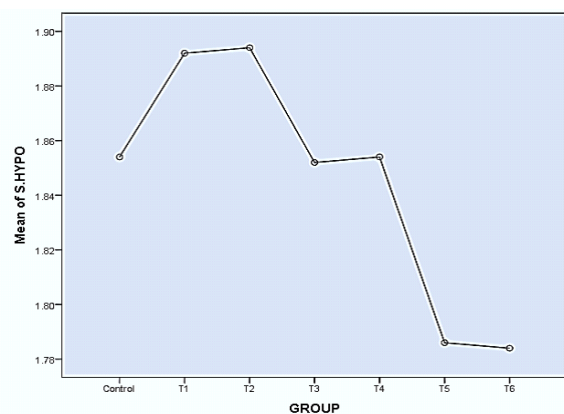
جدول ۱:

مقدار تزریق دارو بوپرنورفین (ml)	مقدار مؤثر دارو بوپرنورفین (mg)	بوپرنورفین رقیق شده با آب مقطر mg / kg	گروه درمان
۰/۱	۰/۵	۲	گروه درمان ۱
۰/۳۵	۱/۷۵	۷	گروه درمان ۲
۰/۵	۲/۵	۱۰	گروه درمان ۳
۰/۷۵	۳/۷۵	۱۵	گروه درمان ۴
۱	۵	۲۰	گروه درمان ۵
۱/۲	۶	۲۴	گروه درمان ۶

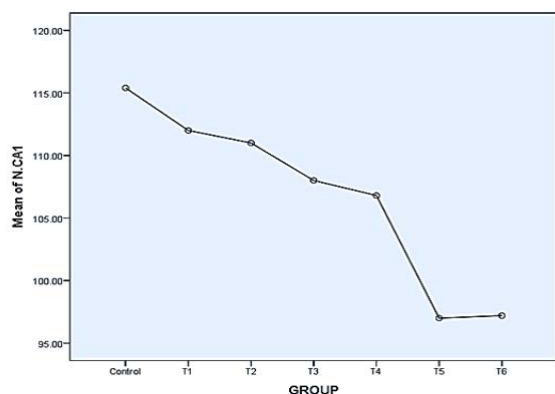
(۱) (شکل های ۱ و ۲).

گروه درمان ۲: (۲T) مساحت ناحیه هیپوکامپ نسبت به گروه اول تغییر معنا داری نداشت. تعداد نورون ها در ناحیه CA1، CA3 کاهش نشان داد. تعداد سلول های آستروسیت (نوروگلیا) در ناحیه CA1، CA3 نسبت به گروه اول تغییری نداشت (نمودار ۱) (شکل های ۳ و ۴).

گروه درمان ۳: (۳T) مساحت ناحیه هیپوکامپ کاهش داشت. این کاهش نسبت به گروه اول و دوم معنادار بود اما نسبت به گروه کنترل معنادار نبود. تعداد نورون ها و سلول های آستروسیت (نوروگلیا) در نواحی CA1، CA3 کاهش نشان داد (نمودار ۱ و ۲ و ۳) (شکل های ۵ و ۶).



نمودار ۱: مقایسه مساحت ناحیه هیپوکامپ ۷ گروه درمانی



نمودار ۲: مقایسه تعداد نورون ها در ناحیه CA1

به منظور اجرای این تحقیق تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نژاد ویستار در محدوده وزنی یکسان به ۷ گروه ۵ تایی تقسیم شدند.

گروه شاهد: به موش های این گروه به میزان ۰/۵cc آب مقطر استریل به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز تزریق شد که هدف از ایجاد این گروه شاهد آن بود که آیا تزریق داخل صفاقی آب مقطر ضایعات پاتولوژیک خاصی بر مغز ایجاد می نماید یا خیر؟
گروه درمانی ۱: موش های این گروه به میزان ۲mg/kg داروی بوپرونورفین مقدار موثر دارو ۰/۵mg و مقدار تزریق دارو ۰/۱cc از محلول رقیق شده محاسبه شد.

گروه درمانی ۲: موش های این گروه به میزان ۷mg/kg داروی بوپرونورفین مقدار موثر دارو ۱/۷۵mg و مقدار تزریق دارو ۰/۳۵cc از محلول رقیق شده محاسبه شد.

گروه درمانی ۴: موش های این گروه به میزان ۱۵mg/kg داروی بوپرونورفین مقدار موثر دارو ۳/۷۵mg و مقدار تزریق دارو ۰/۷۵cc.

گروه درمانی ۵: موش های این گروه به میزان ۲۰mg/kg داروی بوپرونورفین مقدار موثر دارو ۵mg و مقدار تزریق دارو ۱cc.

گروه درمانی ۶: موش های این گروه به میزان ۲۴mg/kg داروی بوپرونورفین مقدار موثر دارو ۶mg و مقدار تزریق دارو ۱/۲cc.

پس از اتمام طول دوره تزریق، موش ها کشته شده و مغز تمامی موش ها خارج گردید. وزن شدند و به منظور فیکساسیون در محلول فرمالین ۱۰٪ قرار گرفتند و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شدند. از نمونه های مغز اسلاید میکروسکوپی تهیه شده و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین رنگ شدند تا مورد بررسی ریزینی قرار گیرند.

یافته ها

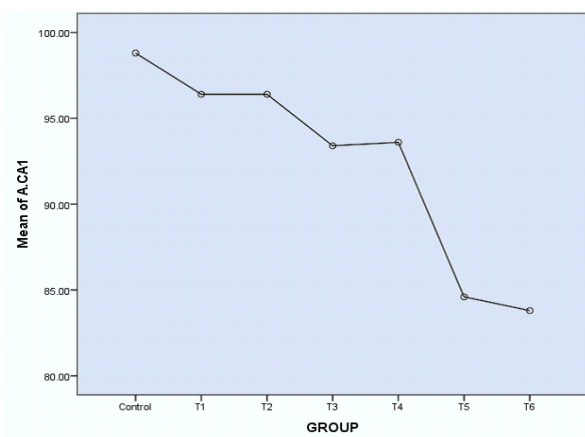
گروه شاهد: بدون ضایعه پاتولوژیک

گروه درمان ۱: (1T) مساحت ناحیه هیپوکامپ افزایش داشت. تعداد نورون ها و تعداد سلول های آستروسیت (نوروگلیا) در نواحی CA1، CA3 هیپوکامپ کاهش داشت که سلول های نوروگلیا در ناحیه CA3 کاهش کمتری را نسبت به CA1 داشته است (نمودار

جدول ۲: مقایسه گروه کنترل با سایر گروه‌های درمانی که به ترتیب بالاترین غلظت داروی بوپرنورفین را دریافت کردند

مقایسه گروه کنترل با گروه‌های درمانی دیگر	مساحت ناحیه هیپوکامپ	تعداد نورون‌ها (CA ₁)	تعداد سلول‌های آستروسیت (CA ₃)
T ₁	معنادار	معنادار	معنادار
T ₂	معنادار	معنادار	معنادار
T ₃	معنادار	معنادار	معنادار
T ₄	معنادار	معنادار نبود	معنادار
T ₅	معنادار	معنادار	کاهش شدید و معنادار
T ₆	معنادار	معنادار	کاهش شدید و معنادار

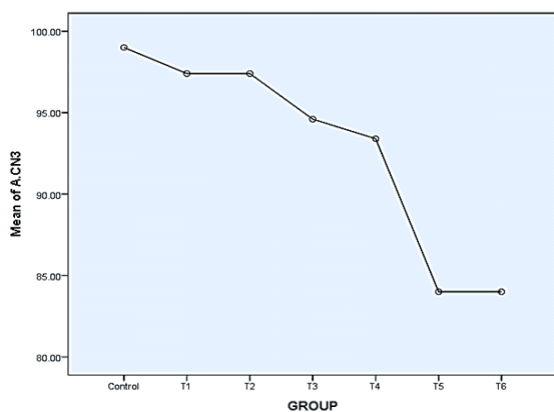
گروه درمان ۵: (T₅) مساحت ناحیه هیپوکامپ، تعداد نورون‌ها و تعداد سلول‌های آستروسیت (نوروگلیا) در نواحی CA₁، CA₃ هیپوکامپ کاهش شدید و معناداری نسبت به ۵ گروه قبل داشت (نمودار ۵ و ۴) (شکل‌های ۹ و ۱۰).



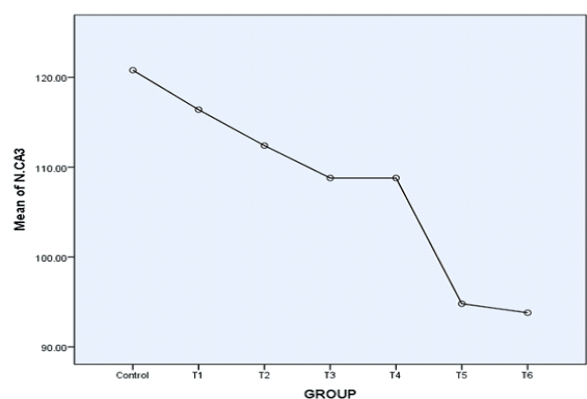
نمودار ۴: مقایسه تعداد سلول‌های نوروگلیا در ناحیه CA₁

گروه درمان ۶: (T₆) مساحت ناحیه هیپوکامپ، تعداد نورون‌ها در نواحی CA₁، CA₃ و تعداد سلول‌های آستروسیت (نوروگلیا) در ناحیه CA₁، CA₃ نسبت به گروه‌های کنترل، اول، دوم، سوم و چهارم کاهش معنادار داشت. اما در مقایسه با گروه درمان پنجم معنادار نبود (نمودار ۴ و ۵) (شکل‌های ۹ و ۱۰).

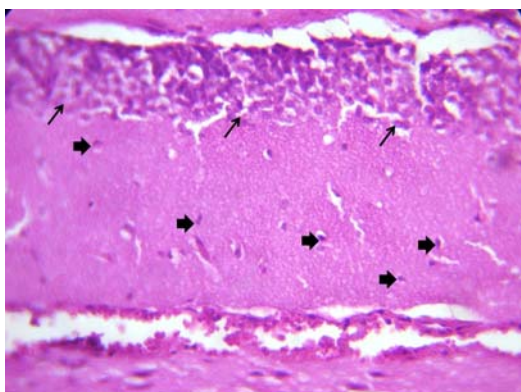
گروه درمان ۴: (T₄) مساحت ناحیه هیپوکامپ در مقایسه با گروه اول، دوم و کنترل کاهش داشت، اما نسبت به گروه سوم تغییر معناداری نداشت. تعداد نورون‌ها در ناحیه CA₁ کاهش نشان داد و در ناحیه CA₃ نسبت به گروه اول، دوم و کنترل کاهش داشت اما در مقایسه با گروه سوم معنادار نبود. تعداد سلول‌های آستروسیت (نوروگلیا) در ناحیه CA₁ تغییر معنادار نسبت به گروه سوم نداشت. اما در ناحیه CA₃ کاهش نشان داد (نمودار ۴ و ۵) (شکل‌های ۷ و ۸).



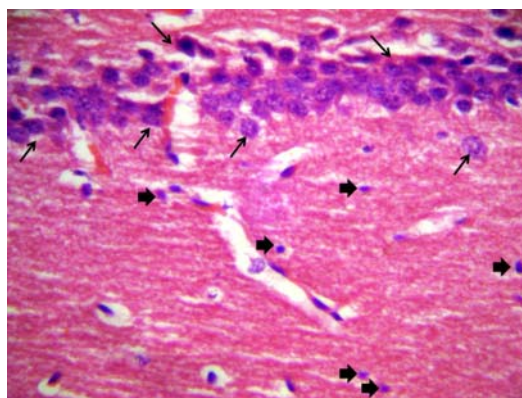
نمودار ۵: مقایسه تعداد سلول‌های نوروگلیا در ناحیه CA₃



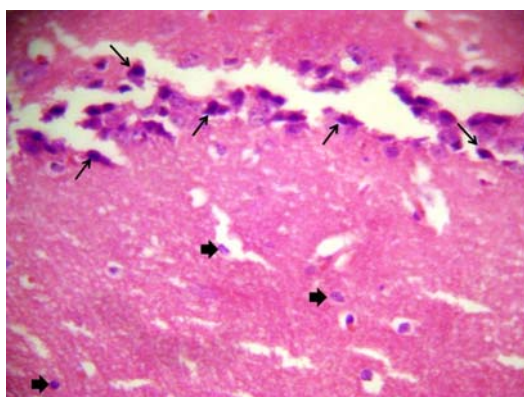
نمودار ۳: مقایسه تعداد نورون‌ها در ناحیه CA₃



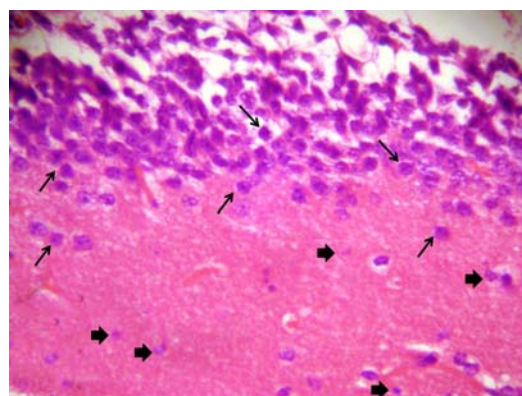
شکل ۴: نمای میکروسکوپییک (X400) ناحیه CA3 هیپوکامپ مغز موش (گروه ۱و۲)



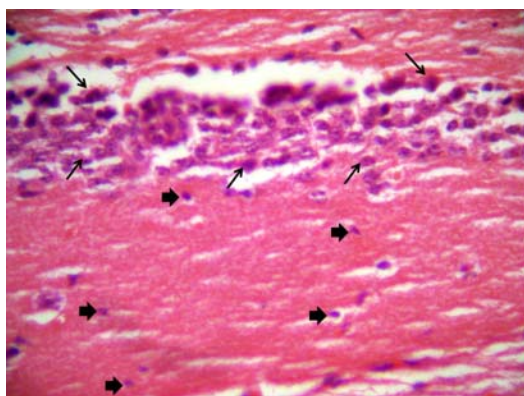
شکل ۱: نمای میکروسکوپییک (X400) ناحیه CA1 هیپوکامپ مغز موش (گروه کنترل)



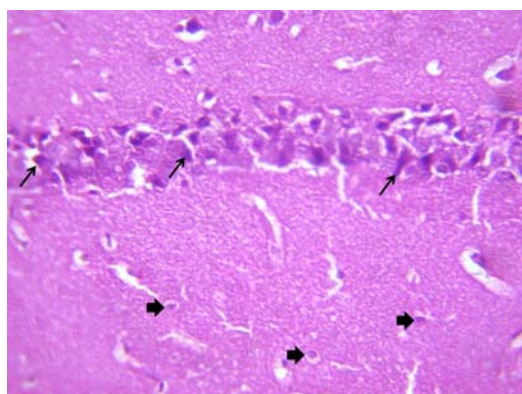
شکل ۵: نمای میکروسکوپییک (X400) ناحیه CA1 هیپوکامپ مغز موش (گروه درمان ۳)



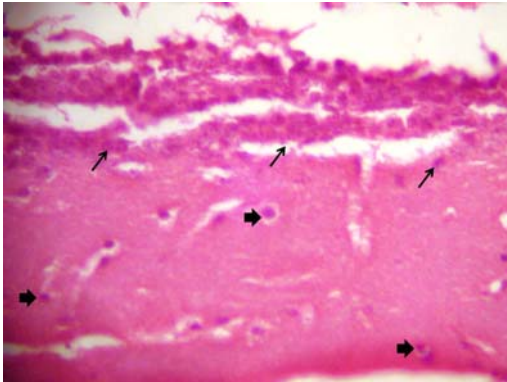
شکل ۲: نمای میکروسکوپییک (X400) ناحیه CA3 هیپوکامپ مغز موش (گروه کنترل)



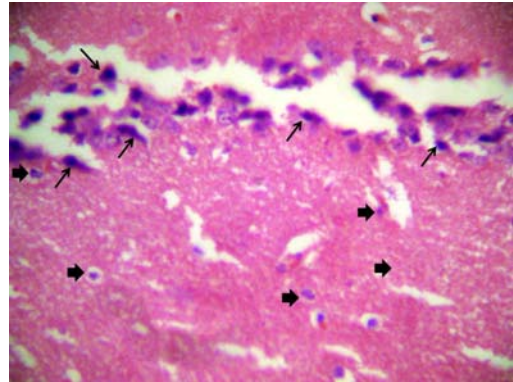
شکل ۶: نمای میکروسکوپییک (X400) ناحیه CA3 هیپوکامپ مغز موش (گروه درمان ۳)



شکل ۳: نمای میکروسکوپییک (X400) ناحیه CA1 هیپوکامپ مغز موش (گروه ۱و۲)



شکل ۱۰: نمای میکروسکوپی (X400) ناحیه CA3 هیپوکامپ مغز موش (گروه درمان ۶۰)



شکل ۷: نمای میکروسکوپی (X400) ناحیه CA1 هیپوکامپ مغز موش (گروه درمان ۴)

بحث

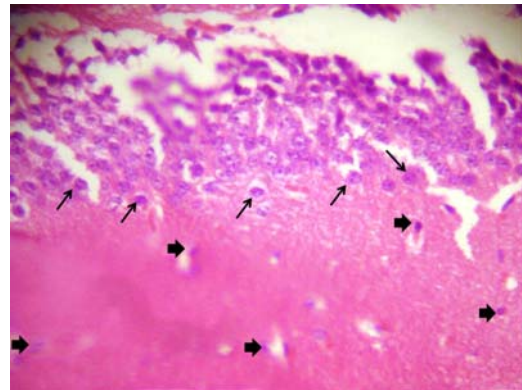
مساحت هیپوکامپ مغز

با توجه به در نظر گرفتن متغیر مساحت ناحیه هیپوکامپ مغز به عنوان یک متغیر از آزمون Post hoc استفاده گردید که در نتیجه مشخص شد که اختلاف آماری معناداری بین ۶ گروه درمانی و گروه شاهد وجود دارد ($P > 0.05$).

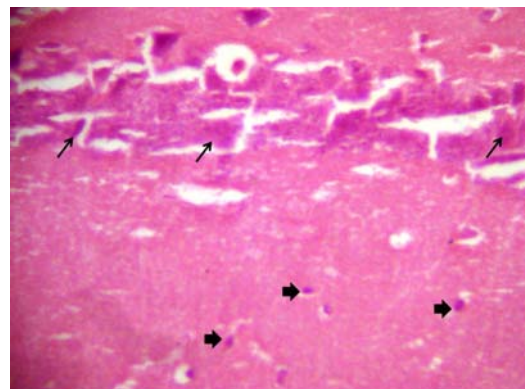
با استفاده از آزمون One-Way ANOVA برای مقایسه میانگین هفت گروه مورد مطالعه با سطح اطمینان ۹۵ درصد، مشخص گردید که میانگین مساحت ناحیه هیپوکامپ از لحاظ آماری در هفت گروه با یکدیگر متفاوت است ($p > 0.05$). برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از آزمون scheffe استفاده گردید.

نتایج این پژوهش نشان دهنده تاثیرگذاری بوپرنورفین بر بافت شناسی (هیستوپاتولوژی) مغز به ویژه در ناحیه هیپوکامپ بود و اثر تخریبی آن به اثبات رسید. متأسفانه پژوهش و مطالعه در این زمینه، به خصوص منابع ایرانی، بسیار اندک و انگشت شمار انجام شده بود. سایر پژوهش‌ها عمدتاً از منابع خارجی هستند که بر زمینه عملکرد بالینی و عملکرد بیوشیمی این تکیه دارند.

جرج تیونگ و همکاران در سال ۱۹۸۸ در مورد اثرات بوپرنورفین و متادون در دوران حاملگی در موش مورد بررسی قرار گرفت که نتایج به دست آمده تحقیقات آنها نشان از حداقل اثر داروی بوپرنورفین روی سیستم اویپوئیدی در مقایسه با متادون روی نوزاد موش است. در تحقیقات ما نیز افزایش مصرف این دارو



شکل ۸: نمای میکروسکوپی (X400) ناحیه CA3 هیپوکامپ مغز موش (گروه درمان ۴)



شکل ۹: نمای میکروسکوپی (X400) ناحیه CA1 هیپوکامپ مغز موش (گروه درمان ۶۰)

باعث افزایش آسیب به هیپوکامپ مغز شد.^{۲۱}

کوپرتا و همکاران در سال ۱۹۹۴ از اتصالات آگونیست و آنتاگونیست و گیرنده μ و k بوپرنورفین زمان بارداری در مغز موش مادر و جنین مورد بررسی قرار دادند و نتایج حکایت از مختل شدن عملکرد گیرنده‌های مواد مخدر در مغز موش مادر و جنین بود و آسیب به بخش انکفالین مغز در مادر و نوزاد به اثبات رسید، در بررسی‌های ما نشان داد که افزایش تعداد نورون‌ها ناشی از افزایش مصرف بوپرنورفین عامل تخریب بخش‌های مختلف هیپوکامپ بود.^{۲۵}

ویکسون و همکاران در سال ۲۰۰۰ مقدار و مدت زمان اثر ضددردی بوپرنورفین را با تزریق زیر جلدی در موش مورد بررسی قرار دادند و نتایج آنها از اثر متوسط و طولانی این دارو حکایت دارد. با توجه به نتایج به دست آمده، تحقیقات ما اثر مخرب داشته و در دراز مدت آسیب عمده بخش‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ را به همراه داشته و تاثیر متوسط نداشته است.^{۱۸}

ریچاردو گومز و همکاران در سال ۲۰۰۰ اثرات گیرنده μ آگونیست داروی بوپرنورفین و مرفین را در سیستم ایمنی، اعصاب و غدد موش مورد بررسی قرار دادند که نتایج آن‌ها این بود که بوپرنورفین در هیپوتالاموس و هیپوفیز با انتشار گلوکوکورتیکوئید و SNS مانع از عملکرد سیستم ایمنی نشده و باعث کاهش مصرف مواد مخدر در موش‌ها می‌شود، که این تحقیق دکتر گومز و همکاران کاملاً در تایید پژوهش ما بوده است و مصرف هدف دار با تعیین دوز بالارونده عاملی در جهت میل به مصرف بیشتر دارو بود.^{۳۰}

کوئیتین و همکاران در سال ۲۰۰۵ اثرات حاد و مزمن استفاده هم‌زمان کلورازپات بوپرنورفین برای اتصال به گیرنده مو در مغز موش را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که مصرف این داروها بصورت هم‌زمان باعث کاهش B-Max که مرکز یادگیری و حافظه در هیپوکامپ در مغز موش است، می‌شود. در این تحقیق مشخصاً آسیب به بخش عمده هیپوکامپ که مکان اصلی حافظه می‌باشد اثبات شده است.^{۱۶}

نیکولاس ماری و همکاران در سال ۲۰۰۶ مصرف بوپرنورفین

با دوزهای بالا را مورد آزمایش قرار دادند و نتایج آن نشان از خفگی معتادان تحت درمان با این دارو بود و علائم دپرسیون تنفسی در دوزهای بالای بوپرنورفین مشاهده شد، البته این دپرسیون مورد توجه ما در تحقیق نبوده است.^{۱۲}

راینسون و همکاران در سال ۲۰۰۸ اثرات بوپرنورفین را بر رشد مغز مورد مطالعه قرار دادند که نشان داد این دارو میتواند میلین را تحت تاثیر قرار دهد به گونه ای که بوپرنورفین با دوز پایین باعث افزایش دریافت پروتئین‌های اساسی در مغز می‌شود اما با افزایش دوز این مهم کاهش می‌یابد که کاملاً مطابق با نتایج ما بوده و کاهش تعداد نورون‌ها و تعداد سلولهای عصبی و متعاقب آن تخریب میلین به اثبات رسیده است.^۸

پائولا ساکروودوتا و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثرات بوپرنورفین در عملکرد سیستم ایمنی بدن را مورد بررسی قرار دادند که نتایج آن از نقش حفاظتی بوپرنورفین در نفوذ متاستاتیک بعد از عمل جراحی سرطان حکایت دارد. البته نتیجه جالب توجهی است اما در تحقیق ما مورد بررسی قرار نگرفته است.^{۲۹}

بررسی می و همکاران در مورد اثرات حاد بوپرنورفین بر پاسخ مغز به نشانه‌های بیولوژیک در سال ۲۰۱۰ نشان داد که این دارو باعث کاهش پاسخ مغز به نشانه‌های مربوط به هیپوکامپ و تالاموس و کاهش میل به مواد مخدر می‌شود که قطعاً در بررسی‌های انجام شده ما کاملاً تخریب میلین و بخش‌های $ca1, ca3$ هیپوکامپ به اثبات رسید.^{۲۸}

برومت و همکاران در سال ۲۰۱۰ اثرات داروی بوپرنورفین بر مغز و اختلال خواب را مورد آزمایش قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که افزایش دوز این دارو باعث تاخیر در خواب می‌شود و کاهش آن با کاهش غلظت آدنوزین در مغز موجب اختلال خواب می‌گردد. البته ما تخریب هیپوکامپ را مورد بررسی قرار داده ایم اما در مورد میزان تاثیر بوپرنورفین بر هورمون‌های شبانه نمی‌توانیم با اطمینان نظر بدهیم.^{۲۰}

الن گلر و همکاران در سال ۲۰۱۱ اثر ضد دردی بوپرنورفین بر سطوح مغز را مورد بررسی قرار دادند و نتایج حاکی از این بود که بوپرنورفین در شرایط التهاب مغز بیشتر می‌تواند موثر باشد.^{۳۳}

References

1. Akbarzadeh Pasha. Toxicology. golban publications. 2006 [In Persian]
2. Poosti. Comparative Histology. Tehran university 2006, pages 297-309. [In Persian]
3. Sedighian Rad. Poisoning Diagnosis and Treatment. Farhang Novin Publications. First Edition. 1999: 81. [In Persian]
4. Moghadam Nia, Yazdani. Treatment of toxins. Babol University of Medical Sciences 2003:214. [In Persian]
5. Abramowicz, M. Buprenorphine: an alternative to methadone. The Medical Letter 2003.
6. Barr ML, Keirnan JA. The human nervous system. J.B. Lippincott company 1993: 128-134.
7. Baulieu EM, Robel P. Neurosteroids: A new brain function. J Steroid Biochem Mol Biol 1990:395-403.
8. Bruno Mégarbane, Raymond Hreiche, Stéphane Pirnay, Nicolas Marie, Frédéric J. Baud. Does High-Dose Buprenorphine Cause Respiratory Depression? Toxicol Rev 2006; 25 (2): 79-85.
9. Carlson NR. Physiology of behavior. 3rd ed, USA: Allyn and Becon Inc 1986: 505-636.
10. Carpenter MB, Jerome S. olfactory pathways, Hippocampal formation and Amygdal In :Human Neuroanatomy. 9th ed. New York: Willian and Wikins 1989:639-643
11. Chiadmi F, Schlatter J. Buprenorphine and norbuprenorphine determination in mice plasma and brain by gas chromatography-mass spectrometry. Anal Chem Insights 2014; 9: 9-16.
12. Claude Lejeunea, Laurence Simmat-Durandb, Laurent Gourarierc, Sandrine Aubissonb. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. Clin Interv Aging. 2008; 3(3):421-30.
13. Dana E. Selleya, J. Taylor Herberta, Drake Morganc, Charles D. Cooka, Mitchell J. Pickerb, Laura J. Sim-Selleya. Effect of strain and sex on μ opioid receptor-mediated G-protein activation in rat brain. Br J Pharmacol. 2011; 164(4): 1322-1334.
14. Davids E, Gastpar M. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. Eur Neuropsychopharmacol. 2004; 14(3):209-16.
15. Debruyne D, Quentin T, Poisnel G, Lelong-Boulouard V, Barré L, Coquerel A. Acute and chronic administration of clorazepate modifies the cell surface regulation of μ opioid receptors induced by buprenorphine in specific regions of the rat brain. Brain Res. 2005; 1052(2):222-31.
16. Decomy F. Foundation of neurobiology. W.H. FREEMAN and company 1998:551-598.
17. E. E Brown, J M Finlay, J T Wong, G Damsma and H C Fibiger. Behavioral and neurochemical interactions between cocaine and buprenorphine: implications for the pharmacotherapy of cocaine abuse. 1991
18. Gades NM, Danneman PJ, Wixson SK, Tolley EA :The Magnitude and Duration of the Analgesic Effect of Morphine, Butorphanol, and Buprenorphine in Rats and Mice. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science 2000.
19. Gal TJ. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. Clin Pharmacol Ther. 1989;45:66-71. [PubMed]
20. Gauthier EA, Guzick SE, Brummett CM, Baghdoyan HA, Lydic R, 2011 Oct, Buprenorphine disrupts sleep and decreases adenosine concentrations in sleep-regulating brain regions of Sprague Dawley rat. Anesthesiology 2011;115(4):743-53.
21. George K.L. Tiong, Jean E. Olley. Effects of exposure in utero to methadone and buprenorphine on enkephalin levels in the developing rat brain. Neuroscience Letters 1988;93: 101-106
22. Hendree E. Jonesa, Rolley E. Johnsona, Donald R et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. University of North Carolina at Chapel Hill 2005.
23. Khalid Benamar, Jonathan Palma, Alan Cowan, Ellen B. Geller, Martin W. Adler. Analgesic efficacy of buprenorphine in the presence of high levels of SDF-1 α /CXCL12 in the brain. Drug Alcohol Depend. 2011 Apr 1; 114(0): 246-248.
24. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4078-88. [PubMed]
25. Mariana M. Belcheva, Samuel Dawn, Jacob Barg, Robert J. McHale, Matthew T. Ho, Elena Ignatova, Carmine J. Coscia. Transient down-regulation of neonatal rat brain μ -opioid receptors upon in utero exposure to buprenorphine. Developmental Brain Research 1994;80: 158-162
26. Mariana M. Belchevaa, Laura M. Bohna, Matthew T. Hoa, Frank E. Johnsonb, Joseph Yanaic, Susan Barrond, Carmine J. Coscia. Brain opioid receptor adaptation and expression after prenatal exposure to buprenorphine. 1998
27. McQuay HJ, Moore RA. Buprenorphine kinetics in humans. In: Cowan A, Lewis JW, editors. Buprenorphine combating drug abuse with a unique opioid. New York: Wiley-Liss 1995: 137-47.

28. Mei W, Zhang JX, Xiao Z . Acute effects of sublingual buprenorphine on brain responses to heroin-related cues in early-abstinent heroin addicts: an uncontrolled trial. *Neuroscience* 2010;170(3):808-1520.
29. Paola Sacerdote, Silvia Franchi, Alberto E. Panerai. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus–pituitary–adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav Immun.* 2007 Aug;21(6):767-74. Epub 2007 Feb 8.
30. Ricardo Gomez-Flores, Richard J Weber. Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Immunopharmacology.* 2000 Jul 20;48(2):145-56.
31. Robertson NLT. Memory and the brain ,J dent Educ. 2002:30-42.
32. Rolley E. Johnsona, Hendrée E. Jonesa, Gabriele Fischerb. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug and alcohol dependence* 2003 ;70(2 Suppl):S87-101.
33. Sanchez ES, Bigbee JW, Fobbs W, Robinson SE, Sato-Bigbee C. Opioid addiction and pregnancy: perinatal exposure to buprenorphine affects myelination in the developing brain. *Glia* 2008 Jul;56(9):1017-27.
34. Smith CUM. Memory, in *Elements of molecular neurobiology*. 3rd ed. John Wiley & Sons Ltd. 2002:477-506.
35. Susan E. Robinson. Effects of perinatal buprenorphine and methadone exposures on striatal cholinergic ontogeny. *Neurotoxicology and Teratology* 2002; 24(2): 137-142
36. Wolfgang Kopperta, Harald Ihmsena, Nicole Körbera, Andreas Wehrfritza, Reinhard Sittla, Martin Schmelzb, Jürgen Schüttler. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. 2005