

## ارزیابی آنتاگونیست گیرنده TRPA1 بر ترجیح مکانی ناشی از تزریق مورفین در موش سوری

علی احمدیان سلامی<sup>۱</sup>، محدثه سادات علوی<sup>۲</sup>، محمدسعید سوری<sup>۱</sup>، علی روحبخش<sup>۱</sup>

۱- گروه فارماکودینامی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محدثه سادات علوی: alavimhd2@mums.ac.ir

### چکیده

هدف: ضد دردهای مخدر یکی از مهم ترین ابزارهای کنترل دردهای شدید می باشند اما تجویز این داروها همراه با عوارضی هم چون وابستگی جسمی روانی به اثرات این داروها است. در ضمن، در صورت مصرف طولانی مدت این داروها، تحمل نسبت به پاره ای از اثرات آنها خصوصاً اثرات ضددردی حاصل می شود. گیرنده های TRPA1 از گیرنده های مهم دما در بدن می باشند. به علاوه، مطالعات گذشته نشان داده اند که این گیرنده در برخی بیماری های عصبی از جمله افسردگی نیز نقش دارد. هدف اصلی بررسی اثر HC030031 به عنوان آنتاگونیست گیرنده TRPA1 در وابستگی جسمی و روانی به مورفین می باشد.

مواد و روش ها: در ابتدا ۲ گروه از موش ها با تزریق مورفین با دوزهای ۱۰، ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم به روش CPP ترجیح مکانی کسب کردند. سپس اثر داروی HC030031 در دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم بر بیان ترجیح مکانی ناشی از تزریق مورفین (Expression) بررسی شد. به علاوه، در گروهی دیگر از موش ها، ابتدا ترجیح مکانی ایجاد شد و سپس با حذف تزریق مورفین، به تدریج ترجیح مکانی از بین رفت که با تزریق تک دوز مورفین مجدداً یادآوری ترجیح مکانی صورت گرفت (Reinstatement). در گروه های مورد بررسی، تزریق HC030031 قبل از تزریق دوز یادآور مورفین انجام شد.

یافته ها: نتایج نشان داد مورفین در دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم باعث ایجاد ترجیح مکانی در موش ها شد. داروی HC030031 در دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم توانست روند بیان ترجیح مکانی مورفین را مهار کند. همچنین مورفین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم توانست اثر Reinstatement ایجاد کند که بوسیله تزریق HC030031 در دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم مهار شد.

نتیجه گیری: براساس این نتایج آنتاگونیست TRPA1 توانست بیان ترجیح مکانی ناشی از مورفین را مهار کند.

واژه های کلیدی: TRPA1، موش، ترجیح مکانی، وابستگی جسمی، مورفین



## Transient receptor potential A1 (TRPA1) antagonist blocks morphine-induced conditioned place preference in mice

Ali Ahmadian Salami<sup>1</sup>, Mohaddeseh Sadat Alavi<sup>2</sup>, Mohammad Saeid Souri<sup>1</sup>, Ali Roohbakhsh<sup>1</sup>

1- Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mohaddeseh Sadat Alavi: alavimhd2@mums.ac.ir

**Introduction:** The main side effects of repeated opioid use are physiological and psychological dependence. The transient receptor potential channels, including TRPA1, are involved in various neurological disorders. We aimed to evaluate the effect of TRPA1 channel inhibition on morphine-induced conditioned place preference (CPP) and physical dependence.

**Methods and Materials:** For induction of CPP, morphine (10 and 20 mg/kg) was administrated for four consecutive days to male albino BALB/c mice. The effects of HC030031 (TRPA1 antagonist, 10, 25, and 50 mg/kg) on the expression and reinstatement of morphine-induced CPP were evaluated. For induction of physical dependence, morphine was injected three times a day (50, 50, and 75 mg/kg) for three days. Withdrawal-related behaviors such as jumping and defecation were precipitated by administering naloxone (5 mg/kg) to morphine-dependent mice. The effect of HC030031 pretreatment on jumping and defecation was assessed.

**Results:** The results showed that 20 mg/kg of morphine elicited a significant place preference response. All doses of HC030031 reduced the expression of morphine CPP without any change in the locomotor activity. It also decreased the reinstatement of morphine CPP. HC030031 mitigated morphine withdrawal by reducing jumping and defecation.

**Conclusion:** The present study demonstrated that HC030031 decreased morphine-associated CPP and decreased physical dependence. Therefore, it can be presumed that TRPA1 channels have interactions with the main pharmacological effects of morphine.

**Keywords:** Morphine, Opiate dependence, TRPA1, Reward, Conditioned place preference, HC030031

