

## اثر استاتین بر پدیده بازگشت در ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش بزرگ آزمایشگاهی

شیوا هاشمی زاده (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، نیلوفر آقاجانی (MSc)<sup>۲</sup>، حسین عزیزی (Ph.D)<sup>۲</sup>، سعید سمنانیان (Ph.D, M.D)<sup>۱,۲</sup>

۱ - پژوهشکده علوم شناختی، پژوهشگاه دانش‌های بنیادی، تهران، ایران

۲ - گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

شیوا هاشمی زاده: shiva.hashemi.66@gmail.com

### چکیده

هدف: اعتیاد به مواد اپیوئیدی به عنوان اختلال مزمن و عودکننده‌ای شناخته می‌شود که غلبه بر آن دشوار است. حتی پس از دوره‌های طولانی پرهیز، افراد در معرض خطر عود می‌باشند. با وجود تلاش برای استفاده از درمان‌های استاندارد برای درمان اعتیاد به مورفین، اثربخشی آن‌ها ناامید کننده بوده است. بازگشت مجدد به مصرف مواد، چالش اصلی درمان اعتیاد به شمار می‌رود و نرخ بالای بازگشت در افراد نشان می‌دهد که نیاز شدیدی به ایجاد استراتژی‌های درمانی برای کمک به افراد جهت غلبه بر اعتیاد و دستیابی به بهبودی طولانی مدت وجود دارد. گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که استاتین‌ها به عنوان گروهی از داروهای کاهنده‌ی میزان کلسترول خون، در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی نیز اثرات سودمندی دارند. هدف از این مطالعه بررسی این است که آیا استاتین‌ها می‌توانند به عنوان عوامل جدید مداخله‌ی دارویی در کاهش خطر بازگشت رفتار جستجوگریانه مورفین مؤثر باشند. مواد و روش‌ها: در این مطالعه، دستگاه ترجیح مکانی شرطی شده با دوره خاموشی ۸ روزه برای ایجاد مدل بازگشت استفاده شد. موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار تحت تجویز ۳ روزه مورفین ۵ میلی گرم/کیلوگرم قرار گرفتند تا ترجیح به مورفین در آن‌ها بروز نماید. سپس به سه زیرگروه شامل تزریق سالیین، استاتین با دوز ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم و استاتین با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. تمام موش‌ها ۱ ساعت قبل از مرحله تست خاموشی در طول دوره پرهیز، تحت درمان با دارو قرار گرفتند و سپس برای مشاهده عود در پارادایم CPP بررسی شدند. نمرات CPP در طول مراحل خاموشی و عود مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شرطی شده با مورفین، تجویز روزانه استاتین در هر دو گروه با دوز ۰/۱ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به طور معنی داری رفتار مرتبط با پاداش مورفین را در مقایسه با گروه سالیین تسهیل کرد. به علاوه، استاتین با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم توانست از بازگرداندن مورفین خاموش شده در موش بزرگ آزمایشگاهی جلوگیری نماید. نتیجه گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که درمان استاتین‌ها طی دوره خاموشی، رفتارهای جستجوگریانه مرتبط با مورفین را کاهش می‌دهد و از عود مورفین در جوندگان جلوگیری می‌نماید. از این رو، استاتین‌ها به عنوان یک کاندید درمانی در پیش گیری از عود مورفین می‌توانند مطرح باشند.

واژه‌های کلیدی: ترجیح مکان شرطی، مورفین، استاتین، خاموشی، بازگشت



# The effect of statin treatment on reinstatement of morphine induced conditioned place preference in rats

Shiva Hashemizadeh (Ph.D)<sup>1\*</sup>, Niloofar Aghajani (M.Sc)<sup>2</sup>, Hossein Azizi (Ph.D)<sup>2</sup>, Saeed Semnaninan (M.D, Ph.D)<sup>1,2</sup>

1- School of Cognitive Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences, IPM, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Shiva Hashemizadeh: shiva.hashemi.66@gmail.com

**Introduction:** Opioid addiction is a chronic and relapsing disorder that can be difficult to overcome. Even after extended periods of abstinence, individuals remain at high risk for relapse. Despite efforts to use gold standard therapies for the treatment of morphine addiction, their efficacy has been underwhelming. High rates of relapse highlight the need for novel treatment strategies that can help individuals overcome their addiction and achieve long-lasting recovery. Recent reports suggests that statins, a class of drug used to reduce cholesterol level in the blood, provide therapeutic benefits for several central nervous system disorders. The present study is aimed to investigate whether statins could serve as novel pharmacological intervention agents are associated to reduce risks of reinstatement of morphine seeking behavior.

**Methods and Materials:** In this study, conditioned place preference (CPP) paradigm with an extinction period of 8 days was used. Adult male Wistar rats were underwent 3 days morphine (5 mg/kg) administration to acquisition morphine preference. Following morphine acquisition, we implemented three animal subgroups including statin 0.1 mg/kg, statin 1.0 mg/kg and vehicle. All the rats were treated 1 h before extinction training during the drug abstinence period, which were re-exposed to the drug in the CPP paradigm for relapse observation. CPP scores were assessed during the extinction, and relapse phases.

**Results:** Our results show that in rats with established morphine preference, daily statin administration at both 0.1 and 1 mg/kg dose significantly facilitated extinction of morphine reward related behavior compared to the vehicle group. Furthermore, statin at 1 mg/kg dose could prevent priming dose-induced reinstatement of extinguished morphine conditioned place preference in rats.

**Conclusion:** Our findings suggest that extinction training combined with the pre-extinction statin treatment can reduce the extinction of morphine-associated behavior and attenuates morphine relapse in rodents, making statin as a putative therapeutic candidate in morphine relapse prevention.

**Keywords:** Conditional place preference, Morphine, Statin, Extinction, Reinstatement

