

Olanzapine antagonizes the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in male and female mice

**Parivash Hafez-Amini^{1,6}, Jamal Shams², Ali Shabahng-Saber-Tehrani², Ali Haeri-Rohani³,
Kazem Parivar¹, Vahab Babapour⁴ and Hedayat Sahraei⁵**

¹*Department of Animal Biology, Science and Research Campus, Islamic Azad University, Poonak, Tehran, IRAN.*

²*Neuroscience Research Center (NRC), Shaheed Beheshti University of Medical Sciences.*

³*Department of Biology, School of Science, Tehran University, Tehran, IRAN.*

⁴*Department of Physiology, School of Veterinary, Tehran University, Tehran, IRAN.*

⁵*Department of Physiology and Biophysics, Behavioral Sciences Research Center (BSRC) and Military Health Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, IRAN*

⁶*Department of Veterinary, School of Agriculture, Islamic Azad University, Rasht, IRAN*

Abstract

Introduction: Several investigations have indicated that dopamine D₂ receptors could influence morphine reward. The influence of olanzapine (a D₂ dopamine receptor antagonist) on the morphine-induced conditioned place preference (CPP) in male and female mice was investigated in the present study.

Methods: The effects of olanzapine on the acquisition and expression of morphine CPP in male and female N-MRI mice (W: 20-25 g) were investigated in the present study.

Resultd: Subcutaneous (s.c.) injection of morphine (1-10 mg/kg, three drug sessions) induced place preference both in male and female mice. Intraperitoneal (i.p.) administration of olanzapine (0.5-5 mg/kg) induced place aversion (CPA) in female mice but not in male mice. Administration of olanzapine (1, 2.5, 5 mg/kg, i.p.) reduced both the acquisition and expression of morphine-induced CPP in male and female mice. However, olanzapine (5 mg/kg, i.p.) caused more than 80% mortality in female but not male mice. The effects of olanzapine were reversed by L-arginine (20 mg/kg, i.p.) pre-administration.

Conclusion: We conclude that olanzapine reduced morphine effects via different mechanism/s.

Key words: Morphine; Olanzapine; Place preference; Nitric oxide; Mice.

* Corresponding Author Email: h.sahraei@bmsu.ac.ir

بررسی اثر اولانزاپین بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده

پریوش حافظ‌امینی^{۱*}، جمال شمس^۲، علی شباهنگ صابر تهرانی^۳، علی حائری روحانی^۴، کاظم پریور^۱، وهاب باباپور^۱، هدایت صحرایی^{۵*}
۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، پونک، تهران ۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب
۳- دانشگاه تهران، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی ۴- دانشگاه تهران، دانشکده دامپزشکی، گروه فیزیولوژی
۵- دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی
۶- دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده کشاورزی، گروه علوم دامی، رشت

دریافت: خرداد ۱۳۸۴ بازبینی: بهمن ۱۳۸۴ پذیرش: تیر ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: مطالعات متعدد نشان دهنده تاثیر گیرنده‌های دوپامینی بر خواص سرخوشی‌آور مورفین است. تاثیر اولانزاپین (یک آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی) بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده در مطالعه حاضر بررسی شد.
مواد و روش‌ها: در این تحقیق با استفاده از روش ترجیح مکان شرطی شده غیر-طرفدار، تاثیر اولانزاپین بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم مورد بررسی قرار گرفت.
یافته‌ها: تزریق زیرجلدی مورفین (۱-۱۰ mg/kg) ترجیح مکانی را در موش نر و ماده القا نمود. تجویز داخل‌صفاقی (i.p.) اولانزاپین (۱-۵ mg/kg) توانست تنفر مکانی را در موشهای ماده القا نماید. این اثر در موشهای نر دیده نشد. تجویز داخل‌صفاقی اولانزاپین (۵ و ۲/۵ و ۱ mg/kg) هم القا و هم بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را موشهای نر و ماده کاهش داد. تجویز اولانزاپین (۵ mg/kg i.p.) سبب مرگ بیش از ۰.۸٪ موش‌های ماده شد اما در موشهای نر این اثر دیده نشد. این پدیده با پیش‌تجویزی ال-آرژینین (پیشساز نیتریک اکساید) (۲۰ mg/kg i.p.) مهار شد.
نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد که اولانزاپین اثرات سرخوشی‌آور مورفین را در موشهای نر و ماده بخوبی مهار می‌کند اما در موشهای ماده اثرات جانبی آن شدیدتر است.

کلمات کلیدی: مورفین، اولانزاپین، ترجیح مکانی، نیتریک اکساید، موش کوچک آزمایشگاهی نر و ماده.

مقدمه

بزرگ آزمایشگاهی می‌شود [۳] که این افزایش در قسمت پوسته هسته آکومبانس بسیار چشمگیرتر است [۳].
از سوی دیگر، آزمایش‌های مربوط به نقش گیرنده‌های دوپامینی در عملکرد مورفین نتایجی را بدست داده‌اند که با نتایج فوق همخوانی دارند. اطلاعات مختلف نشان می‌دهد که زیرخانواده‌های گیرنده D و D دوپامین نقش مهمی را در پاداش مورفین دارند. در همین راستا، نشان داده شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های D / D دوپامین ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را در موشهای آزمایشگاهی بزرگ [۴] و موش‌های آزمایشگاهی کوچک [۵] کاهش می‌دهند. علاوه بر آن، مهار گیرنده‌های D و D دوپامینی در هسته آکومبانس توسط سولپیراید، خودتجویزی مورفین را در موش‌های کوچک آزمایشگاهی [۶]

سوءاستفاده از اویپوئیدها در سطح وسیعی از دنیا شیوع دارد. مطالعات متعددی نشان داده است که اویپوئیدها بدلیل خواص سرخوشی‌آور آنها مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند. نقل و انتقال عصبی دوپامین در سیستم مزولیمبیک که شامل هسته آکومبانس (NAc) و ناحیه تگم‌توم شکمی (VTA) است، ممکن است عامل اصلی در پاداش اویپوئیدی باشد [۱ و ۲]. در این ارتباط، شواهد قطعی وجود دارد که تجویز سیستمیک مورفین باعث افزایش رها شدن دوپامین در هسته آکومبانس در موشهای

پست الکترونیک نویسنده:

h.sahraei@bmsu.ac.ir