فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۴، شماره ۲، پائیز و زمستان ۷۹

اثر تجویز داخل مغزی داروهای مؤثر بر گیرنده‌های گابا و نقش سیستم اپیوئیدی در اثر ضد دردی این مواد

میترا محمودی، محمدرضا زرین دست
دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

چکیده

در مطالعه حاضر تأثیر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های سیستم گابا (گاما آمینو بوتیریک اسید) بر بی‌دردی ناشی از مرفین در موش صحرایی از طریق آزمون فرمالین بررسی شده است. تزریق داخل صفاقی (i.p.) مقادیر مختلف مرفین (۱، ۳، ٦ و ۹ mg/kg) و تزریق داخل بطن مغزی (i.c.v.) مقادیر مختلف موسیمول (۰/۵، ۱ و ۲ μg/rat) یا باکلوفن (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ μg/rat) به صورت وابسته به مقدار در هر دو مرحله آزمون فرمالین سبب بی‌دردی شده است. بی دردی حاصل از موسیمول و باکلوفن در هر دو مرحله به ترتیب توسط بیکوکولین و CGP35348 کاهش یافته است. مرفین همراه با مقادیر مختلف موسیمول و باکلوفن اثر ضد دردی بیشتری را نشان داده است. نالوکسون (آنتاگونیست گیرنده‌های مخدر) سبب کاهش اثر ضد دردی آگونیست گیرنده‌های گابا شده است. احتمالاً تحریک گیرنده‌های گابا A و گابا B در آزمون فرمالین سبب بی دردی می‌شود و قسمتی از بی دردی ایجاد شده توسط آگونیست‌های گیرنده‌های گابا احتمالاً از طریق مکانیسم‌های گیرنده‌های مخدر وساطت می‌شود.

واژه‌های کلیدی : بی دردی، آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های گابا، آزمون فرمالین.

مقدمه

گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا) یک میانجی عصبی مهاری اصلی در مغز است که در تمام قسمت‌های مغز انسان یافت می‌شود. گابا می‌تواند با دو و احتمالاً سه زیر مجموعه گیرنده‌ای از گیرنده‌های گابا تحت عناوین گابا A، گابا B و گابا C، تداخل نماید [۱۵]. هر دو گیرنده گابا A و B در طناب نخاعی موش صحرایی نیز وجود دارند. قبلاً ثابت شده است که تعداد زیادی از اعصاب حسی در عقده‌های ریشه عقبی نخاع موش صحرایی در قسمت سینه‌ای و کمری نخاع و نیز عقده‌های تری ژمینال و ندوزا حاوی گابا می‌باشد که احتمالاً دلیل دخالت این میانجی عصبی در اعصاب حسی می‌باشد. ریشه‌های نخاعی از طریق سیستمی شدیداً وابسته به سدیم می‌توانند باعث تجمع گابا شوند [۲۰]. گیرنده‌های گابا روی فیبرهای آوران اولیه نیز جایگاه پیش سیناپسی دارند [۱۸]. گابا در آثار فارماکولوژیک گوناگونی از جمله اثر ضد دردی دخالت دارد [۹].

باکلوفن از طریق گیرنده‌های گابا B در مراکز نخاعی و مغزی می‌تواند سبب مهار راه‌های حس درد شود در صورتی که در مورد دخالت گیرنده‌های گابا A و ایجاد اثر بی دردی، مراکز مغزی مهمتر هستند [۱٤].

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

آزمون فرمالین می‌تواند سبب افزایش حساسیت به درد (hyperalgesia) در مغز شود [۷] و درد مشابه دردهای کلینیکی ایجاد کند [٦].

امروزه یکی از مشکلات عمده درمان، دردهای مختلف بخصوص دردهای مزمن و ادامه دار است که ناتوان کننده بوده و بیماران بسیاری از آن رنج می‌برند. بنابراین نیاز به تحقیق در زمینه ایجاد بی دردی از عمده نیازمندی‌ها می‌باشد و مطالعه اخیر برای سنجش اثر مغزی گیرنده‌های گابا روی مسیرهای درد و نقش گیرنده‌های اپیوئیدی، با استفاده از موش صحرایی و آزمون فرمالین انجام شده است.

مواد و روش‌ها

۱- حیوانات مورد آزمایش ـ در این مطالعه از موش‌های صحرایی نژاد ویستار به وزن (گرم ۲۵۰-۲۰۰) خریداری شده از مؤسسه پاستور، استفاده شده است. موش‌ها به تعداد ۵ عدد در قفس‌هایی با ابعاد (۴۵×۳۰×۱۵cm) در دمای محیط ۲ ± ۲۳ °C و دوره روشنایی ـ تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند و آب و غذا به غیر از زمان آزمایش به میزان کافی در اختیار آنها قرار داشت. در آزمایش‌ها از گروه‌های ۸ عددی رات استفاده شده است. هر حیوان یک بار آزمایش و بعد از آن فوراً کشته شده است.

۲- طریقه گذاشتن کانول ـ حیوانات توسط کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) همراه با زایلازین هیدروکلراید (٤ mg/kg رامپون) بیهوش شده و جمجمه آنان توسط دستگاه استریوتاکس (David Kopf Instrument) ثابت می‌گردید. کانول از جنس فولاد ضد زنگ (22 gauge, 5 mm) در مغز قرار داده می‌شد. محل قرار دادن کانول از اطلس پاکسینوس بر اساس مختصات زیر می‌باشد : AP = -0.8 mm از برگما، L = 1.6 mm از برگما، V = 4 mm از دورا، میله بینی -3.5 mm از خط اینترا اورال.

کانول توسط یک پیچ و سیمان دندانپزشکی در جمجمه ثابت می‌گردید. یک قطعه سیم فلزی فولاد ضدزنگ برای حفاظت کانول از گرفتگی، درون آن قرار داده می‌شد. بعد از گذاشتن کانول حیوانات مدت یک هفته برای بهبود جراحات به حال خود رها می‌شدند.

۳- تزریق داخل بطن جانبی مغز ـ حیوان را در دست به آرامی محصور کرده و سیم فلزی داخل کانول را درآورده سپس با کمک سر سوزن (30 gauge) که طول آن به اندازه‌ای است که ۱ mm عمیق‌تر از طول کانول قرار می‌گیرد و با لوله پلی اتیلن به سرنگ هامیلتون 25 µl اتصال دارد، محلول تزریقی در حجم 3 µl به آرامی تزریق می‌گردد، سر سوزن مدت ٦۰ ثانیه پس از تزریق داخل کانول باقی می‌ماند تا محلول دارو کاملاً وارد مغز شود.

٤- ثبت رفتار بی دردی ـ به منظور انطباق با محیط آزمایش موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه پیش از تزریق دارو در محیط به حال خود رها می‌شدند. بعد از تزریق داروها محلول فرمالین ۵٪ به مقدار ۵۰ میکرولیتر به صورت زیر جلدی به پنجه پای عقب و چپ موش با میکروسرنگ‌های 26 gauge تزریق می‌شدند. ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، حیوان به تنهایی در استوانه شیشه‌ای (۲۰ cm قطر، ۲۵ cm ارتفاع) که روی یک سطح شیشه‌ای قرار داشت، گذاشته می‌شدند. آینه‌ای با زاویه ° ٤۵ زیر سطح شیشه‌ای گذاشته می‌شد تا بتوان پنجه حیوان را بطور دقیق مشاهده کرد. کل زمانی را که حیوان مشغول لیسیدن یا گاز گرفتن پنجه مورد تزریق است، در فاصله زمانی ۵-۰ و ٤۵-۱۵ دقیقه به عنوان معیاری از درد در نظر گرفته

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

می‌شود [٨، ٧].

٥- داروها ـ داروهای مورد استفاده شامل :

١- موسیمول (سیگما، انگلستان)

٢- باکلوفن (سیبا گایگی، سوییس)

٣- بیکوکولین (+) (سیگما، انگلستان)

٤- CGP35348 (سیبا گایگی، سوییس)

٥- مرفین سولفات (تماد، ایران)

٦- نالوکسون هیدروکلراید (سیگما، آمریکا)

٧- کتامین هیدروکلراید (پارک دیویس، آمریکا)

٨- زایلازین هیدروکلراید (بایر، آلمان)

همه داروها محلول در سالین بودند به غیر از بیکوکولین که در (١ ml) سالین به علاوه قطره‌ای اسید استیک گلاسیال حل گردید. گروه‌های کنترل، سالین و یا حامل دریافت کردند. آنتاگونیست‌ها ١٠ دقیقه و آگونیست‌ها ٥ دقیقه قبل از فرمالین تزریق شدند. تمام داروها داخل بطن جانبی راست مغز در حجم 3 µl به غیر از مرفین که داخل صفاقی در حجم 5 ml/kg تزریق گردیدند.

٦- آنالیز آماری ـ مقایسه بین گروه‌های آزمایشی با ANOVA و متعاقب آن آزمون Newman-Keuls انجام شد. اختلاف با احتمال کمتر از ٠/٠٥ بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار ٨ موش مورد آزمایش است.

نتایج

١- اثرات ضد دردی مرفین و آگونیست گیرنده‌های گابا در آزمون فرمالین

نمودار ١ (A، B و C) نشان دهنده اثر بی دردی مرفین، موسیمول یا باکلوفن روی موش‌های صحرایی در آزمون فرمالین می‌باشد.

شکل A اثر تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف مرفین (١، ٣، ٦ و ٩ mg/kg) در آزمون فرمالین را نشان می‌دهد. ANOVA یک طرفه نشان دهنده اثر ضد دردی القائ شده توسط مرفین در فاز اول [F(4,35)=44.9, P<0.0001] و در فاز دوم آزمون [F(4,35)=126.4, P<0.0001] می‌باشد بیشترین پاسخ ضد دردی در هر دو فاز توسط مقدار ٦ mg/kg مرفین به دست آمده است.

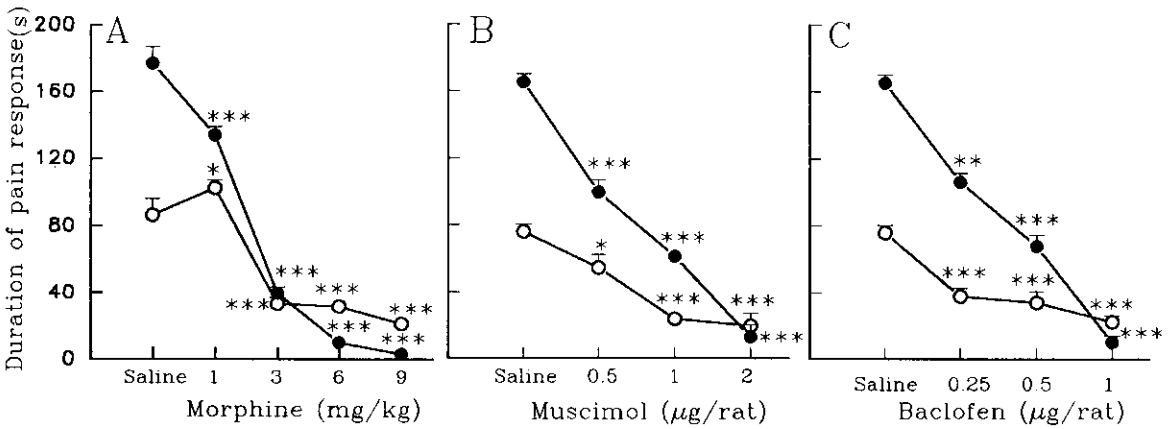
شکل B اثر تزریق داخل بطن مغزی مقادیر مختلف (٠/٥، ١ و ٢ µg) موسیمول (آگونیست گیرنده گابا A) در آزمون فرمالین را نشان می‌دهد. ANOVA یک طرفه نشان دهنده اثر ضد دردی موسیمول در فاز اول [F(3,28)=19.6, P<0.0001] و در فاز دوم آزمون [F(3,28)=31.9, P<0.0001] می‌باشد. بیشترین پاسخ ضد دردی در فاز اول با مقادیر (١ و ٢ µg) و در فاز دوم با مقدار ٢ µg موسیمول ایجاد شده است.

شکل C پاسخ ضد دردی القاء شده توسط مقادیر مختلف (٠/٢٥، ٠/٥ و ١ µg) باکلوفن (آگونیست گیرنده گابا B) را نشان می‌دهد. ANOVA یک طرفه در فاز اول [F(3,28)=19.5, P<0.0001] و در فاز دوم آزمون [F(3,28)=29.4, P<0.0001] نشان دهنده اثر ضد دردی می‌باشد. بیشترین پاسخ در هر دو فاز با مقدار ١ µg از دارو به دست آمده است.

٢- اثر آنتاگونیست گیرنده‌های گابا بر پاسخ بی‌دردی حاصل از آگونیست گیرنده‌های گابا در آزمون فرمالین

شکل ٢ اثر تزریق داخل بطن مغزی بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده گابا A) را در مقادیر (١ و ٢ µg) به

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021



شکل ۱- اثر ضد دردی مقادیر مختلف مرفین، موسیمول و باکلوفن در آزمون فرمالین :

A ـ مقادیر (۱، ۳، ٦ و ۹ mg/kg) از مرفین داخل صفاقی، B ـ مقادیر (۰/۵، ۱ و ۲ μg) از موسیمول به صورت تزریق داخل بطن جانبی مغز و C ـ مقادیر (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ μg) از باکلوفن به صورت تزریق داخل بطن جانبی مغز می‌باشند. اثرات ضد دردی بین ۵-۰ دقیقه (مرحله اول آزمون : ○) و ٤٥-۱۵ دقیقه (مرحله دوم آزمون ●) بعد از تزریق فرمالین محاسبه شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار برای ۸ موش صحرایی می‌باشد.

* P<۰/۰۵ ، ** P<۰/۰۱ ، *** P<۰/۰۰۱ تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل که سالین دریافت کرده‌اند.

نشان می‌دهد. ANOVA دو طرفه تداخلی را میان پاسخ ایجاد شده توسط مقادیر مختلف بیکوکولین و موسیمول در فاز دوم آزمون نشان می‌دهد [F(2,42)=107.3, P<0.0001] ولی در فاز اول تداخل ندارد [F(2,42)=2.5, P>0.05]. آنالیزهای بعدی نشان می‌دهد که پاسخ ایجاد شده توسط موسیمول در فاز دوم توسط بیکوکولین کاهش می‌یابد و بیکوکولین به تنهایی اثر ضد دردی مشخص ندارد.

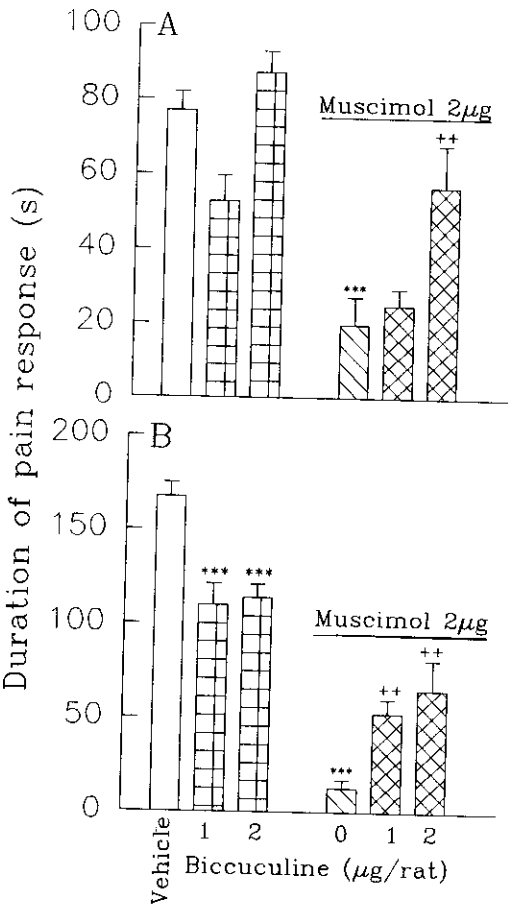
شکل ۳ اثر تزریق داخل بطن مغزی CGP35348 (آنتاگونیست گیرنده گابا B) را در مقادیر (۱۰ و ۲۰ μg) به تنهایی یا ۱۰ دقیقه قبل از باکلوفن ۱ μg در آزمون فرمالین نشان می‌دهد. ANOVA دو طرفه تداخلی را میان پاسخ تولید شده توسط باکلوفن و مقادیر مختلف CGP35348 در فاز اول [F(2,42)=11.2, P<0.0001] و در فاز دوم [F(2,42)=33.7, P<0.0001] نشان می‌دهد. آنالیزهای بعدی نشان می‌دهد که CGP35348 به تنهایی اثر ضد دردی دارد و نیز باعث پاسخ ضد دردی باکلوفن در فاز اول می‌گردد.

۳- اثر آگونیست گیرنده‌های گابا در حضور آگونیست یا آنتاگونیست گیرنده مخدر در آزمون فرمالین

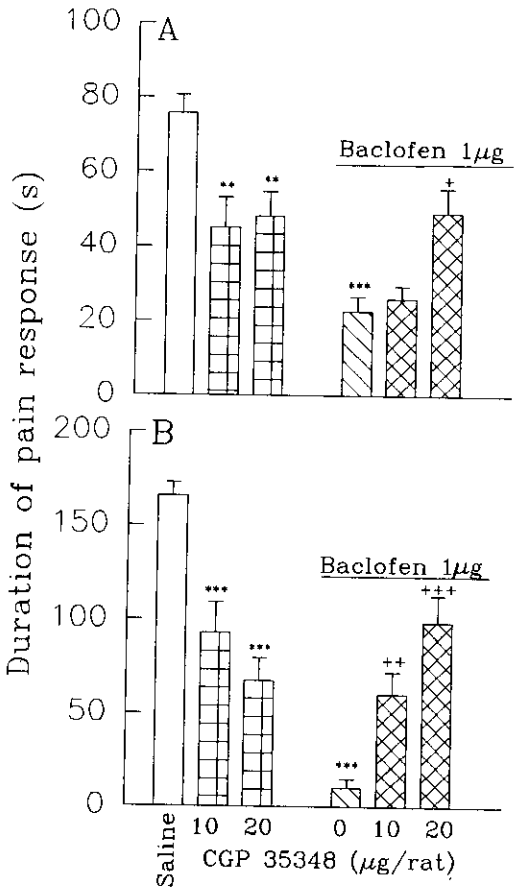
شکل ٤ اثر مقادیرمختلف موسیمول را به تنهایی یا در حضور مرفین نشان می‌دهد. ANOVA دو طرفه نشان دهنده تداخل میان تزریق داخل بطن مغزی مقادیر مختلف (۰/۵، ۱ و ۲ μg) موسیمول و مرفین داخل صفاقی ۳ mg/kg در فاز اول [F(3,56)=8.1, P<0.0001] و در فاز دوم [F(3,56)=12.7, P<0.0001] می‌باشد. آنالیزهای بیشتر نشان می‌دهد کمترین مقدار موسیمول پاسخ مرفین را در هر دو فاز آزمون فرمالین افزایش می‌دهد.

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

شکل ۵ ـ پاسخ تجویز داخل بطن مغزی مقادیر مختلف (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ μg) باکلوفن به تنهایی یا در حضور مرفین داخل صفاقی (۳ mg/kg) را نشان می‌دهد. ANOVA دو طرفه نشان دهنده تداخل میان باکلوفن و



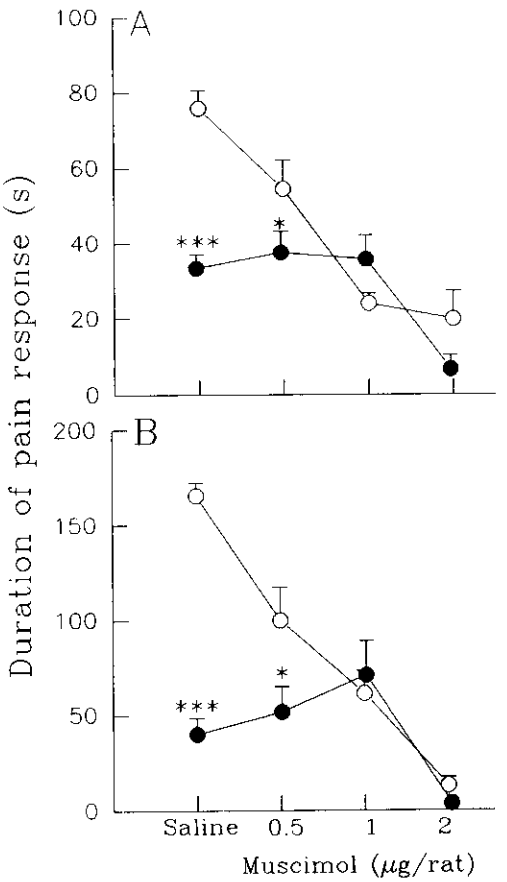
شکل ۲- اثر ضد دردی مقادیر مختلف بیوکولین (μg ۲ و ۱) به تنهایی یا همراه با موسیمول (μg ۲) در آزمون فرمالین :
مقادیر مختلف بیکولین ۱۰ دقیقه قبل از موسیمول و حامل (یک قطره اسید استیک گلاسیال در ۱ میلی‌لیتر سالین) به صورت داخل بطن جانبی مغز تجویز شده‌اند. درد در فاصله ۵-۰ دقیقه (شکل 2A، مرحله اول آزمون) و ٤٥-۱۵ دقیقه (شکل 2B، مرحله دوم آزمون) بعد از تزریق فرمالین اندازه‌گیری شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار برای ۸ موش است.
*** P< ۰/۰۰۱ تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل که حامل دریافت کرده‌اند.
++P< ۰/۰۱ تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل که موسیمول دریافت کرده‌اند.



شکل ۳- اثر ضد دردی مقادیر مختلف CGP35348 (۱۰ و ۲۰ μg) به تنهایی یا در حضور باکلوفن (۱ μg) در آزمون فرمالین : مقادیر مختلف CGP35348 ، ۱۰ دقیقه قبل از باکلوفن و سالین (۳ μl) به صورت داخل بطن جانبی مغز تزریق شده‌اند. درد در فاصله ۵-۰ دقیقه (شکل A ۳)، مرحله اول) و ٤٥-۱۵ دقیقه (شکل B ۳، مرحله دوم) اندازه گیری شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار برای ۸ موش می‌باشد.
** P< ۰/۰۱ ، *** P< ۰/۰۰۱ تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل که سالین دریافت کرده‌اند.
+P<۰/۰۵ ، ++P< ۰/۰۱ ، +++ P< ۰/۰۰۱ تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل که باکلوفن دریافت کرده‌اند.

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

مرفین در فاز اول [F(3,56)=6.99, P<0.0001] و در فاز دوم [F(3,56)=15.1, P<0.0001] است. تحلیل‌های بعدی نشان دهنده افزایش اثر مرفین با کمترین مقدار باکلوفن در فاز دوم آزمون می‌باشد.

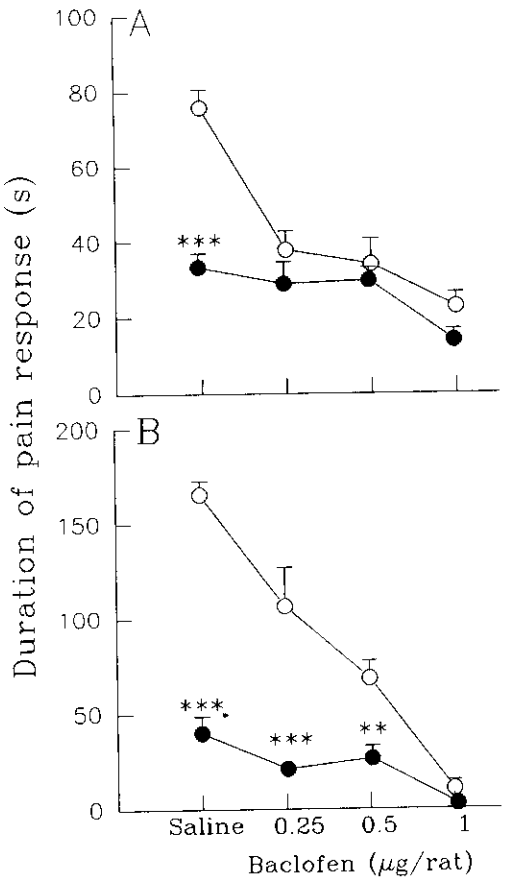


شکل ٤- اثر ضد دردی موسیمول به تنهایی یا در حضور مرفین در آزمون فرمالین :

مرفین (۳ mg/kg) به صورت داخل صفاقی، ۱۵ دقیقه قبل از فرمالین تزریق شده است. موسیمول (۰/۵، ۱ و ۲ μg) به صورت داخل بطن مغز ۵ دقیقه قبل از فرمالین تزریق شده است. درد در فاصله ۵-۰ دقیقه (شکل A ٤، مرحله اول) و ٤٥-۱۵ دقیقه (شکل B ٤، مرحله دوم) اندازه گیری شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار ۸ موش است.

(O مقادیر مختلف باکلوفن تنها) و (● مقادیر مختلف باکلوفن همراه با مرفین ۳ mg/kg)

** P< ۰/۰۱ ، *** P<۰/۰۰۱ تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل موسیمول می‌باشد.



شکل ٥- اثر ضد دردی باکلوفن به تنهایی یا در حضور مرفین در آزمون فرمالین :

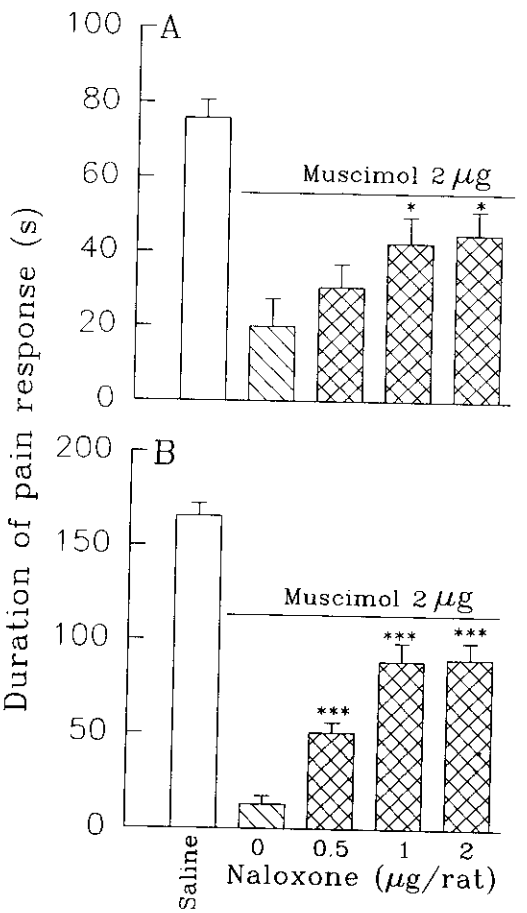
باکلوفن (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ μg)، ۵ دقیقه قبل از فرمالین به صورت داخل بطن مغزی و مرفین (۳ mg/kg) داخل صفاقی، ۱۵ دقیقه قبل از فرمالین تزریق شده اند. درد در فواصل ۵-۰ دقیقه (شکل A ٥، مرحله اول) و ٤٥-۱۵ دقیقه (شکل B ٥، مرحله دوم) محاسبه شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار ۸ موش است.

(O مقادیر مختلف باکلوفن تنها) و (● مقادیر مختلف باکلوفن همراه با مرفین ۳ mg/kg)

** P< ۰/۰۱ ، *** P<۰/۰۰۱ تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل باکلوفن می‌باشد.

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

شکل ٦ اثر تزریق داخل بطن مغزی موسیمول (٢ μg) به تنهایی یا در حضور تزریق داخل بطن مغزی مقادیر مختلف (٠/٥، ١ و ٢ μg) نالوکسون نشان می‌دهد. ANOVA یک طرفه در فاز اول [F(4,35)=10.6, P<0.0001] و در فاز دوم [F(4,35)=59.9, P<0.0001] نشان دهنده کاهش پاسخ موسیمول توسط نالوکسون به صورت وابسته به مقدار می‌باشد.

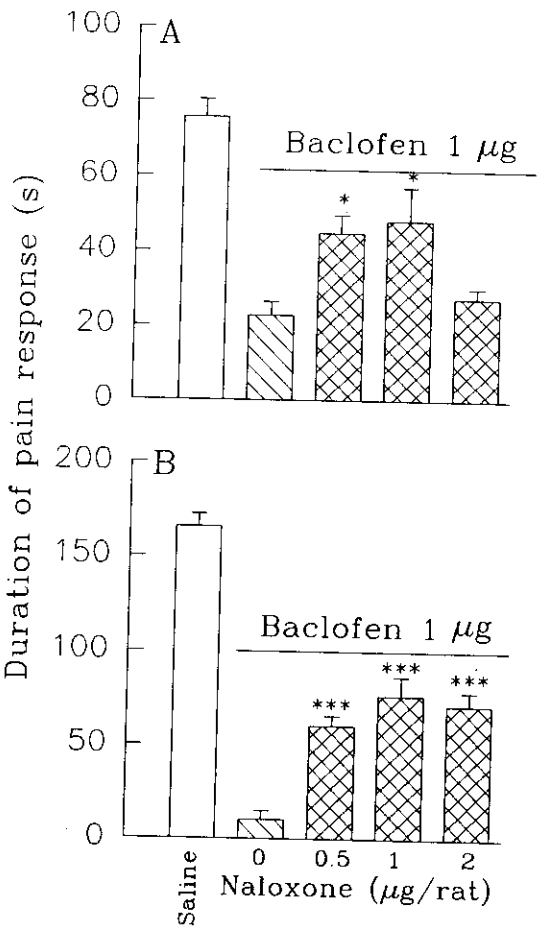


شکل ٦- اثر نالوکسون بر بی دردی ناشی از موسیمول در آزمون فرمالین :

نالوکسون با مقادیر (٠/٥، ١ و ٢ μg)، ١٠ دقیقه قبل از موسیمول (٢ μg) به صورت داخل بطن مغز تجویز شده اند. درد در فواصل ٥-٠ دقیقه (شکل A ٦، مرحله اول) و ٤٥-١٥ دقیقه (شکل B ٦، مرحله دوم) اندازه گیری شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار ٨ موش بعد از تجویز موسیمول می‌باشد.

٠/٠٥ > P *، ٠/٠٠١ > P *** تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل موسیمول می‌باشد.

شکل ٧ پاسخ تزریق داخل بطن مغزی باکلوفن (١ μg) به تنهایی یا در حضور مقادیر مختلف داخل بطن مغزی (٠/٥، ١ و ٢ μg) نالوکسون می‌باشد. ANOVA یک طرفه اختلاف مشخصی میان پاسخ به باکلوفن به تنهایی و باکلوفن همراه با نالوکسون در فاز اول [F(4,35)=14.99, P<0.0001] و در فاز دوم [F(4,35)=61.6, P<0.0001] نشان می‌دهد. تحلیل‌های



شکل ٧- تأثیر نالوکسون بر اثر ضد دردی ناشی از باکلوفن در آزمون فرمالین :

نالوکسون با مقادیر (٠/٥، ١ و ٢ μg)، دقیقه قبل از باکلوفن (١ μg) به صورت داخل بطن مغز تزریق شده‌اند. درد در فواصل ٥-٠ دقیقه (شکل A ٧، مرحله اول) و ٤٥-١٥ دقیقه (شکل B ٧، مرحله دوم) اندازه گیری شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار ٨ موش بعد از تزریق باکلوفن می‌باشد.

٠/٠٥ > P *، ٠/٠٠١ > P *** تفاوت گروه‌ها از گروه کنترل باکلوفن می‌باشد.

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

بعدی بیانگر آن است که نالوکسون اثر ضد دردی باکلوفن را کاهش می‌دهد.

بحث

آزمون فرمالین مدلی از تحریک مغزی درد در جوندگان می‌باشد که نخستین بار توسط Dennis و Dubuisson تعریف شده است [۸]. تزریق زیر پوستی محلول رقیق فرمالین به یکی از پاهای عقب جوندگان پاسخ دو مرحله‌ای را ایجاد می‌کند که مرحله اول آن با درد شدید کوتاه مدت از مرحله دوم آن که تحریکات ادامه دار است، توسط یک مرحله کوتاه بینابینی مشخص می‌شود [۱۱]. آزمون فرمالین جهت ایجاد درد مشابه دردهای کلینیکی بهتر از دیگر روش‌های ایجاد درد از قبیل آزمون‌های tail-filck یا hot-plate می‌باشد [٦].

در مطالعه حاضر تزریق داخل صفاقی مرفین و یا تزریق مغزی موسیمول یا باکلوفن در هر دو مرحله آزمون فرمالین موجب بی دردی شده است. از آنجائیکه اثر ضددردی هر دو نوع گیرنده گابا از طریق تجویز مغزی بوجود آمده است، بنابراین به نظر می‌رسد پاسخ ضد دردی از طریق مکانیسم‌های مغزی ایجاد شده باشد. پیش از این نیز پاسخ‌های ضد دردی گیرنده‌های گابا گزارش شده بود [۱۹]. همچنین اثرات ضد دردی موسیمول و باکلوفن در آزمون‌های گوناگون از قبیل tail-flick، hot-plate، writhing، arthritis و shock titration قبلاً نشان داده شده است [۱۳].

ترکیبات گابائرژیک می‌توانند با گیرنده‌های مختلف گابا به نام‌های گابا A و گابا B واکنش دهند [۱۵]. گیرنده گابا A مستقیماً با کانال‌های کلر مرتبط است درحالیکه گیرنده گابا B از طریق G پروتئین و پیامبر ثانویه با کانال‌های کلسیم و پتاسیم متصل است [۳]. به غیر از این دو گروه گیرنده محل اتصال سومی به نام گابا C نیز مشخص شده که شبیه گیرنده‌های گابا می‌باشد اما بیکوکولین روی آن اثر ندارد [١٤].

اطلاعات ما نشان می‌دهد پاسخ ضد دردی موسیمول، آگونیست گیرنده گابا A [٤] در مرحله دوم آزمون توسط بیکوکولین آنتاگونیست گیرنده گابا A [۲۱] کاهش می‌یابد و می‌توان نتیجه گرفت که اثر ضد دردی موسیمول در مرحله دوم آزمون از طریق گیرنده گابا A وساطت می‌گردد در حالیکه اثر ضد دردی دارو در مرحله اول آزمون می‌تواند از طریق مکانیسم‌های دیگری القاء شده باشد.

دردهای مختلف نوروپاتیک مزمن نسبت به آگونیست گابا B حساسیت نشان داده‌اند [۱]. چنین دردهای عصبی به نظر می‌رسد بر اساس تغییراتی در اعصاب آوران بوجود آیند و پاسخ‌های ناشی از جراحات فوری نمی‌باشند (برای مثال آزمون فرمالین). اطلاعات ما نشان می‌دهد اثر ضد دردی باکلوفن (آگونیست گیرنده گابا B) [٤] توسط CGP35348 (آنتاگونیست گیرنده گابا B) [١٦] در هر دو مرحله از آزمون فرمالین کاهش می‌یابد. باکلوفن در دردهای ناشی از ضایعات نخاعی نیز تأثیر داشته است [۱۹]. مناطق مختلف مغزی در بی‌دردی ناشی از تحریک گیرنده گابا A مهم است ولی در مورد اثر ضد دردی باکلوفن هم مناطق مغزی و هم نخاعی مهم هستند [١٤].

بر اساس اثر آگونیست‌های گابا (احتمالاً از طریق عملکرد پیش سیناپسی) روی اعصاب آوران کوچک، تحریکات مرحله اول آزمون فرمالین کاهش می‌یابد در حالیکه بر اساس اعمال مهاری گابا در نخاع می‌توان پیش‌بینی کرد عوامل مؤثر روی گیرنده‌های گابا A و گابا B بتوانند تحریکات مرحله دوم آزمون فرمالین را نیز

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

کاهش دهند. در عین حال تداخل گابا با سیستم‌های فعال مهاری (مثلاً اعصاب بینابینی مهار کننده) می‌تواند سبب تسهیل پاسخ شود [٧]. در مطالعه حاضر CGP35348 سبب پاسخ بی‌دردی شده است. اثر ضد دردی این دارو در آزمون فرمالین قبلاً نیز نشان داده شده است [١٧]. آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های پیش سیناپسی گابا B احتمالاً سب آزاد شدن گابا می‌شود [٢] بنابراین اثر ضددردی CGP35348 احتمالاً به این دلیل می‌باشد.

مطالعات ما نشان دهنده آن است که موسیمول و باکلوفن در مقادیر کمتر، پاسخ مرفین را افزایش می‌دهند. این یافته با مطالب دیگران در مورد تقویت اثر ضد دردی مرفین توسط باکلوفن در دردهای پس از جراحی، توافق دارد [١٠]. استفاده از نالوکسون در مقابل موسیمول و باکلوفن در آزمون فرمالین منجر به کاهش اثر آگونیست‌های گابا شده است بنابراین حداقل قسمتی از پاسخ ضددردی آگونیست‌های گابا از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی بوجود آمده است.

شواهدی وجود دارد دال بر این که فعالیت گیرنده‌های اپیوئیدی μ مستقیماً فعالیت اعصاب گابائرژیک (از جمله اعصاب درگیر در اثر ضددردی مغزی اپیوئیدی) را در مغز تنظیم می‌نماید. در مقابل گیرنده‌های اپیوئیدی دلتا به صورت غیر مستقیم فعالیت اعصاب گابائرژیک را تنظیم می‌نمایند [١٢]. مطالعه دیگری نشان داده است که تزریقات میکرواز بیکوکولین به داخل ماده خاکستری اطراف قنات سیلویوس (PAG) منجر به کاهش پاسخ عصب نسبت به گرما می‌گردد و توسط آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده اپیوئیدی μ و نالوکسون اثر بیکوکولین بر عکس می‌شود [٥]. برای روشن شدن تداخل میان گیرنده‌های اپیوئید با مکانیسم‌های گیرنده گابا A یا گابا B تجارب بیشتری مورد نیاز است.

منابع

[1] Anghinah, R., Oliveria, A.S. and Gabbai, A.A., Effect of baclofen on pain in diabetic neuropathy (Letter), ***Muscle Nerve,*** 17 (1994) 958-959.

[2] Bittiger, H., Froestl, W., Hall, R., Karleson, G., Klebs, K. and et al. Biochemistry, electrophysiology and pharmacology of a new $GABA_B$ antagonist: CGP35348. In: N.G., Bowery, H., Bittiger, and H.R., Olpe (Eds.) ***$GABA_B$ receptors in mammalian function,*** Wiley, London, (1990) 47-60

[3] Bormann, J., Electorphysiology of $GABA_A$ and $GABA_B$ receptor subtypes, ***Trends Neurosci.*** 11 (1988) 112-116.

[4] Bowery, N.G., Price, G.W., Hudson, A.L., Hill, D.R., Wilkin, G.P. and Turnbull, M.J., GABA receptor multiplicity: Visualization of different receptor types in the mammalian ***Neuropharmacology,*** 23 (1984) 219-231.

[5] Budai D. and Fields H.L., Endogenous opioid peptides acting at mu-opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons, ***J. Neurophysiol.,*** 79 (1998) 677-678.

[6] Clavelou P., Radhouane D., Thierry O., Alain W. and Patrich R., The orofacial formalin test in rat, effect of different formalin concentrations, ***Pain,*** 62 (1995) 295-301.

[7] Dirig D.M. and Yaksh T.L., Intrathecal Baclofen and Muscimol, but not Midazolam, are antinociceptive using the rat-formalin model, ***J. Pharmacol. Exp. Ther.,*** 275 (1995) 219-227.

[8] Dubuisson, D. and Dennis, S.G., The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats, ***Pain,*** 4 (1977) 161-174.

Downloaded from ppj.phypha.ir at 0:14 +0330 on Thursday March 4th 2021

[9] Enna, S.J., GABA receptors. In: S.G. Enna (Ed.), ***The GABA receptors,*** Human Press, Clifton, New Jersy, (1983) 1-23.

[10] Gordon, N.C., Gear, R.W., Heller, P.H., Paul, S., Miaskowski, C. and Levine, J.D., Enhancement of morphine analgesia by the $GABA_B$ agonist baclofen, ***Neurosci.,*** 69 (1995) 345-349.

[11] Jett, M.F. and Michelson, S., The formalin test in rat: Validation of an automated system, ***Pain,*** 64 (1996) 19-25.

[12] kalyuzhny A.E. and Wessendorf M.W., Relationship of mu- and delta-opioid receptors to GABAergic neurons in the central nervous system, including antinociceptive brain stem circuits, ***J. Comp. Neurol.,*** 392 (1998) 528-547.

[13] Levy, R.A. and Proudfit, H.K., The analgesic action of baclofen ***J. Pharmacol. Exp. Ther.,*** 202 (1977) 437-445.

[14] Malcangio, M. and Bowery, N.G., GABA and its receptors in the spinal cord, ***Trends Pharmacol. Sci.,*** 17 91996) 457-462.

[15] Obrietan, K. and Van Den Pol, A.N., $GABA_B$ receptors-mediated inhibition of $GABA_A$ receptor calcium elevations in developing hypothalamic neurons, ***J. Neurophysiol.,*** 79 (1998) 1360-1370.

[16] Olpe, H.R., karlsson, G., Pozza, M.F., Brugger, F., Steinmann, N., and et al. CGP35348: a centrally active blocker of $GABA_B$ receptors, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 187 (1990) 27-38.

[17] Sabetkasai, M., Khansefid, N., Yahyavi, S.H. and Zarrindast, m.R., Baclofen and antidepressant-induced antinociception in formalin test: possible $GABA_B$ mechanism involvement ***Psychopharmacology,*** 142 (1999) 426-431.

[18] Sakatani, K., Chesler, M. and Hassan, A.Z., $GABA_A$ receptors modulate axonal conduction in dorsal columns of neonatal rat spinal cord, ***Brain Res.,*** 542 (1991) 273-279.

[19] Sawynok, J., GABAergic mechanisms of analgesia: an update, ***Pharmacol. Biochem. Behav.,*** 26 (1987) 463-474.

[20] Szabat, E., Soinila, S., Happola, O., Linnala, A. and Virtanen, I., A new monoclonal antibody against the GABA-protein conjugate shows immunoreactivity in sensory neurons of the rat., ***Neuroscience,*** 47 (1992) 409-420.

[21] Ticku, M.K. and maksay, G., Convulsant/depressant site of action at the allosteric benzodiazepine-GABA receptor-ionophore complex, ***Life Sci.,*** 33 (1983) 2363-2375.