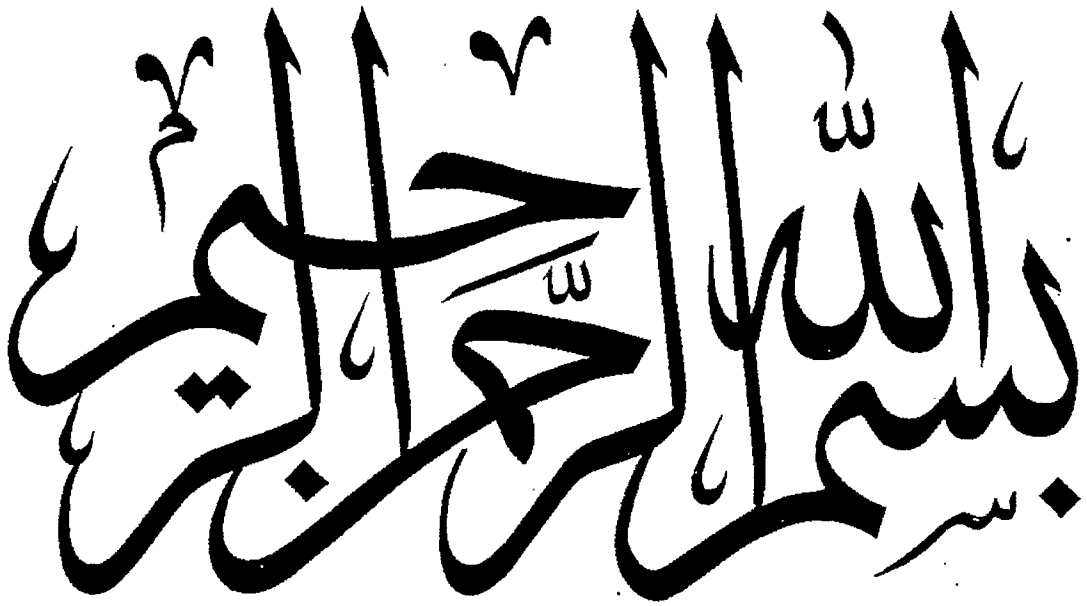


٩٦٤٥٦

دانشگاه علوم پزشكي
و خدمات بهداشتي درماني كرمان
دانشكده پزشكي مهندس افضلي پور

پايان نامه

جهت دريافت درجه دكتراي پزشكي

عنوان

بررسی اثر تزریق درون بطنی 7_W (مهارکننده اختصاصی کالمودولین) بر بروز تحمل به اثرات ضددردی مورفین در موشهای صحرائی نر

اساتيد راهنما

دكتر غلامرضا سپهري
دكتر وحيد شيباني

۱۳۸۷ /۲/ ۲۳

استاد مشاور
دكترعلي شمسي زاده

پژوهش و نگارش
افروز آذرنگ

كرمان - تابستان ۱۳۸۶

۹۶۴۵۶

ای خداوند جان وخرد

هنگامی که در اندیشه خود، تو را سرآغاز

وسرانجام هستی شناختم

آنگاه بادیده دل دریافتم که توئی

سرچشمه منش پاک

که توئی آفریننده راستی

و داور دادگری که کردار

مردمان جهان را داوری می کنی

۱۳۸۷ /۱۲/ ۲۳

با سپاس فراوان از:

اساتید گرانقدر

جناب آقاي دکتر غلامرضا سپهري

جناب آقاي دکتر وحيد شيباني

جناب آقاي دکترعلي شمسي زاده

که در تمامي مراحل اين پژوهش ، همراه و مشوقم بودند.

تقدیم به:

پدر بزرگوار و مادر دلسوز و مهربانم

آنها که عشق را برایم معنا بخشیدند

تقدیم به:

خواهر عزیزم

دریای محبت وصمیمیت

این تحقیق به عنوان طرح پژوهشی شماره ع/۱۰-۸۵

توسط شورای پژوهشی مرکز تحقیقات علوم اعصاب

دانشگاه علوم پزشکی کرمان مورد تصویب قرار گرفته است.

از کلیه حمایتهای مادی و معنوی این مرکز کمال تشکر و امتنان را دارم

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

مقدمه ---------- ۱- ۲

مواد و روش ها ---------- ۳-۵

نتایج ---------- ۶-۷

بحث ---------- ۸-۹

خلاصه فارسي ---------- ۱۰

خلاصه انگليسي ---------- ۱۱

نمودارها ---------- ۱۲-۱۴

منابع ---------- ۱۵-۱۶

مقدمه

ضد دردهای اوپیوئیدی از جمله مورفین بطور گسترده در کنترل درد به کار برده می شوند ولیکن تجویز مزمن این داروها سبب ایجاد تحمل به اثرات ضددردی این داروها می گردد که کاربرد بالینی آنها را محدود می سازد. تحمل به صورت کاهش اثربخشی دارو در پی تجویز مزمن آن دارو تعریف می شود که در صورت ایجاد تحمل برای ایجاد اثرات ضددردی مطلوب به دوزهای بالاتر دارو نیاز است [۳،۲،۱]. مکانیسم های دخیل در ایجاد تحمل بطور دقیق و کامل شناسایی نشده اند.

کالمودولین پروتئین اصلی متصل شونده به کلسیم است که به مقدار زیاد در دستگاه عصبی مرکزی یافت می شود [۴]. کالمودولین در بسیاری از اعمال سلولی از طریق فعال کردن آنزیم های وابسته به کالمودولین دخالت می کند.همچنین کالمودولین فعالیت بسیاری از کانالهای یونی ،پمپ غشائی کلسیم و رهایش نوروترانسمیترها را تنظیم می کند [۵، ۶].

شواهدی در دست است که مسیرهای وابسته به کلسیم_ کالمودولین در ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین نقش دارند[۸،۷،۴].گزارش شده است که افزایش غلظت رسپتورهای اوپیوئیدی که به دنبال تجویز نالوکسان ایجاد می شود با افزایش محتوای کالمودولین متصل به غشاء سلول همراهی دارد. این مطلب نشان می دهد که رسپتورهای اوپیوئیدی و کالمودولین تحت تنظیم سیستم های هماهنگ کننده یکسانی هستند [۷].

در یک مطالعه اخیر نشان داده شده است که کالمودولین فعال شدن آنزیم کلسیم_ کالمودولین پروتئین کیناز II را در سلولهای تحریک شده با مورفین تسهیل می کند[۸] و تجویز داخل هایپوکمپ مهار کننده های این پروتئین کیناز می تواند سبب مهار ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین شود [۹]. اگرچه که یکی از خصوصیات آنزیم کلسیم_ کالمودولین پروتئین کیناز II اتوفسفوریلاسیون این آنزیم است که سبب می شود آنزیم مستقل از عملکرد کالمودولین فعالیت خود را ادامه دهد[۹].

از سوی دیگر داروهای اوپیوئیدی در تنظیم محتوای کلسیم و کالمودولین داخل سلول نقش دارند. نشان داده شده است که تجویز مورفین سبب توزیع مجدد کالمودولین در میان ساختمانهای مختلف سلول می شود [۷].

از طریق اندازه گیری میزان فعالیت آنزیم فسفودی استراز cAMP حلقوی مشخص شده است که در جریان تجویز مزمن مورفین محتوای کالمودولین در مغزموش صحرایی افزایش می یابد [۱۰، ۱۱] ولیکن نقش این افزایش در ایجاد عوارض ناشی از مصرف مزمن مورفین ازجمله ایجاد تحمل نامشخص است . با توجه به اینکه نقش کالمودولین موجود در مغز در بروز اثرات ضد دردی و بروز تحمل به مورفین دقیقاً مشخص نشده است لذا مطالعه حاضر بدین منظور صورت گرفت تا اثر تزریق داخل بطنی W-7 (مهار کننده اختصاصی کالمودولین) بر فرایند ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روشها

حیوانات

در این مطالعه از ۷۵ راس موش صحرایی نر از نژاد ویستار و با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم که به صورت تصادفی انتخاب می شدند استفاده گردید. موشهای صحرائی از مرکز نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان تهیه شدند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

داروها

داروی W_7(N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphtalenesulfonamide) از شرکت Alexis ایالات متحده آمریکا تهیه شد و در DMSO (dimethyl sulfoxide) ۱۰۰٪ حل گردید. دوزهای مختلف دارو (۰/۲۵ و۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش) باحجم ۱۰ میکرولیتر توسط سرنگ هامیلتون در عرض یک دقیقه در بطن جانبی تزریق گردید.

داروی Morphine hydrochloride از شرکت داروئی تولید دارو- ایران تهیه گردیدو در زمان مصرف در سرم فیزیولوژیک حل شد و مورد استفاده قرار گرفت.

روش آماده کردن حیوان برای تزریق W_7 در بطن جانبی مغز

ابتدا حیوانات توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط زیلازین ۵ mg/kg و کتامین ۶۰mg/kg بیهوش شدند.سپس سر حیوان دردستگاه استرئوتاکس ثابت و یک برش طولی از قسمت ابتدائی به طرف انتهایی جمجمه داده شد. دستگاه استرئوتاکس بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون بر روی مختصات بطن طرفی مغز (یک میلی متر به سمت عقب نسبت به برگما، یک ونیم میلی متر در طرفین خط وسط و عمق سه میلی متر از سطح دورا جمجمه) تنظیم شد[۱۲]. یک کانول شماره ۲۱ Gauge در بطن جانبی مغز قرار گرفت و این کانول با استفاده از خمیر دندان پزشکی ثابت گردید و دهانه آن با استفاده از مفتول فلزی مناسب جهت جلوگیری از عفونت و نشت احتمالی مایع مغزی نخائی(CSF) مسدود گردید. یک هفته به حیوان جهت بهبودی فرصت داده شد و سپس آزمایشات انجام گرفت [۱۳].

سنجش میزان بروز تحمل به اثر ضددردی مورفین

برای مطالعه اثر ضددردی مورفین از آزمون Tail-Flick استفاده شد. بطور خلاصه درهر حیوان قبل از تزریق داروها زمان تاخیری پس کشدن دم (معیار اثر ضددردی مورفین) متعاقب تاباندن نور با شدت ۷ بر ثلث میانی دم حیوان با استفاده از دستگاهTail-Flick ساخت کشورآمریکا ۳ بار و با فاصله ۱ دقیقه اندازه گیری شد. میانگین این زمانها به عنوان زمان تاخیری پایه(basal latency) ثبت گردید.در فاصله زمانی مشخص بعد از تزریق مورفین زمان پاسخ دهی به نور مجدداً۳ بار و با فاصله ۱ دقیقه اندازه گیری و تحت عنوان زمان تاخیری در گروه درمانی (experimental latency) ثبت گشت.حداکثر زمان نور دهی (cut off time) برابر ۱۵ ثانیه تعیین شد تا از آسیب بافتی جلوگیری شود [۱۴]. حداکثر اثر ضددردی (maximal possible effect) %MPE) بر اساس زمانهای تاخیری پایه ودرمانی بر اساس فرمول زیر به صورت درصد بیان شد:

$$\%MPE\ (maximal\ possible\ effect) = \frac{Experimental\ latency - Basal\ latency}{15 - Basal\ latency} \times 100$$

روش ایجاد تحمل به مورفین

برای القاء تحمل، مورفین به صورت داخل صفاقی یک نوبت در روز به میزان ۱۵ mg/kg به مدت هشت روز به حیوانات تزریق شد. پیشرفت تحمل به خاصیت ضد دردی همین دوز از مورفین در روز های ۱،۳،۵،۸ با استفاده از تست Tail-Flick قبل و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق مورفین سنجیده شد. داروی W_7(۰/۲۵ و۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش) به صورت داخل بطنی ۱۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین به کار رفت ولیکن در روزهای ۱،۳،۵،۸ ابتدا مورفین تزریق و تست Tail-Flick انجام گرفت و سپس W_7 تزریق شد[۱۵]

گروههای مورد آزمایش

در این تحقیق هشت گروه موش صحرائی مورد آزمایش قرار گرفتند:

۱_ گروه کنترل: در این گروه موشهای کانول گذاری شده سرم فیزیولوژیک را به صورت داخل صفاقی دریافت می کردند و زمان تاخیری پس کشدن دم توسط آزمون Tail-Flick اندازه گیری می شد

۲_ گروه مورفین داخل صفاقی : در این گروه موشهای کانول گذاری شده مورفین را به صورت داخل صفاقی دریافت می کردند و آزمون Tail-Flick بر روی آنها انجام می گرفت.

۳_ گروه مورفین +DMSO (حلال7_W): در این گروه موشهای کانول گذاری شده مورفین را به صورت داخل صفاقی وDMSO (حلال7_W) را به صورت درون بطنی دریافت می کردند.

۴_ سرم فیزیولوژیک +DMSO (حلال7_W): در این گروه موشهای کانول گذاری شده سرم فیزیولوژیک را به صورت داخل صفاقی وDMSO (حلال7_W) را به صورت درون بطنی دریافت می کردند.

۷،۶،۵_ مورفین +دوزهای مختلف 7_W: در این گروه ها موشهای کانول گذاری شده مورفین را به صورت داخل صفاقی ودوزهای مختلف 7_W (۰/۲۵ و۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش)را به صورت درون بطنی دریافت کردند.

۸_ سرم فیزیولوژیک +7_W : در این گروه موشهای کانول گذاری شده سرم فیزیولوژیک را به صورت داخل صفاقی و7_W (۱ میکرومول به ازأ هر موش) را به صورت درون بطنی دریافت می کردند.

روش آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار(Mean ±SEM) نشان داده شد. حداقل هفت سر موش صحرائی در هر گروه قرار داشت. اختلاف MPE% در گروه های مختلف و در زمان های متفاوت با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه(Two way -ANOVA) بررسی شد. از آزمون آنالیز واریانس تکراری (Repeated measure ANOVA) برای تجزیه و تحلیل داده ها در زمان های مختلف در یک گروه آزمایشی استفاده شد. تمامی داده ها با $P < ۰/۰۵$ معنی دار تلقی گردید

نتایج

اثر تزریق مکرر داخل بطنی W_7 بر روی ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین

تجویز داخل صفاقی مورفین (15mg/kg) به مدت هشت روز سبب ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین شد بطوریکه میزان MPE% روزهای پنجم و هشتم به ترتیب ۴۵ و ۳۰ درصد بود که در مقایسه با میزان MPE% روز اول (۸۰٪) در این گروه تفاوت معنی داری را نشان می داد.(P< ۰/۰۵) نمودار شماره یک)

در این بخش از مطالعه ابتدا بررسی شد که آیا تجویز داخل بطنی DMSO (به عنوان حلال W_7) تاثیری بر روی ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین اعمال می کند یا نه؟ همانطور که در نمودار شماره ۱ دیده می شود در موشهایی که DMSO را به صورت درون بطنی قبل از تجویز مورفین دریافت کردند تحمل به مورفین ایجاد شد که هیچ اختلاف معنی داری با گروه دریافت کننده مورفین به تنهایی نداشت.(P> ۰/۰۵)

سپس اثر تجویز مزمن درون بطنی دوزهای مختلف W_7 بر روی ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان MPE% روز هشتم در گروه دریافت کننده W_7 با دوز ۰/۲۵ میکرومول به ازأ هر موش به همراه مورفین داخل صفاقی ۳۵ درصد بود که در مقایسه با میزان MPE% روز هشتم گروه مورفین + DMSO (۲۰٪) افزایش پیدا کرده است ولیکن تفاوت معنی داری مابین MPE% روز هشتم در این دو گروه مشاهده نشد(P> ۰/۰۵ نمودار شماره۲)

MPE% روز هشتم در گروه های دریافت کننده دوزهای بالاتر W_7 (۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش) به همراه مورفین داخل صفاقی به ترتیب ۶۰ ٪ و ۶۵٪ بود که افزایش معنی داری را در مقایسه با میزان MPE% روز هشتم گروه مورفین + DMSO (۲۰٪) نشان می دهد(هر دو دوز دارو ۰/۰۵ P<) ،بدین معنی که میزان درصد حداکثر اثر ضددردی مرفین(MPE%) در روز هشتم در گروهای دریافت کننده دوزهای۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش W_7 به میزان ۳ برابر نسبت به گروه دریافت کننده مورفین + DMSO افزایش پیدا کرد(نمودار شماره۲).

تجویز داخل بطنی W_7 با دوز ۱ میکرومول به ازأ هر موش قبل از تجویز داخل صفاقی سرم فیزیولوژیک تفاوت معنی داری را در زمان تاخیری پس کشدن دم در مقایسه با گروه دریافت کننده سرم فیزیولوژیک به تنهایی ایجاد نکرد($P>۰/۰۵$ نمودار شماره۱)

اثر تزریق داخل بطنی تک دوزW_7 بر روی اثرات ضددردی مورفین

در این بخش از مطالعه ، اثر تزریق دوزهای مختلف داروی W_7 به درون بطن جانبی مغز موش صحرائی برروی ایجاد اثرات ضددردی مورفین بررسی شد. موشها تک دوز مورفین را به میزان ۵ mg/kg دریافت کردند و اثرات ضددردی با آزمون Tail-Flick در فواصل زمانی مختلف (۳۰،۶۰،۹۰ و ۱۲۰ دقیقه) بعد از تزریق اندازه گیری شد. در گروه های دریافت کننده W_7 دارو ۱۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین تزریق شد. همانطور که در نمودار شماره ۳ دیده می شود تجویز داخل صفاقی مورفین سبب ایجاد اثرات ضددردی در موش صحرائی شد که حداکثراثر ضددردی ۳۰ دقیقه بعد از تزریق مورفین ایجاد شد بطوریکه%MPE در این زمان به حدود ۷۰٪ رسید که اختلاف معنی داری را با گروه دریافت کننده سرم فیزیولوژیک نشان داد($P<۰/۰۵$). این اثر ضددری حدود ۱۲۰ دقیقه به طول انجامید.تزریق داخل بطنیW_7 در دوزهای ۰/۲۵ و۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش قبل از تجویز مورفین توانست سبب کاهش اثرات ضددردی مورفین شود بطوریکه در این حالات حداکثر اثر ضددردی مورفین به حدود %MPE ۴۰ کاهش پیدا کرد و ۹۰ دقیقه به طول انجامید (نمودار شماره۳). در عین حال تجویز داخل بطنی W_7 به میزان ۱ میکرومول به ازأ هر موش اثرات ضددردی خفیفی اعمال کرد(%MPE ۱۸/۵).

بحث

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که تزریق حاد داخل بطنی داروی W_7 (مهار کننده اختصاصی پروتئین کالمودولین) سبب کاهش خواص ضددردی مورفین می شود. در حالیکه تجویز داخل بطنی این دارو بصورت مزمن موجب جلوگیری از بروز تحمل به اثرات ضددردی مورفین گردید. بنابراین نتایج مطالعه حاضر نشاندهنده این مطلب است که کالمودولین و مسیرهای وابسته به آن در ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین نقش ایفا می کنند که این مسأله با گزارشات قبلی سایر محققین همخوانی دارد[۹، ۱۶،۱۷،۱۸]. به عنوان مثال نشان داده شده است که تزریق داخل هایپوکمپ مهارکننده آنزیم کلسیم_ کالمودولین پروتئین کیناز II سبب مهار ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین در آزمون Tail-Flick در موش صحرائی می گردد [۹].

محققین دیگری گزارش کرده اند که تحریک مزمن رسپتورهای اوپیوئیدی توسط آگونیست این رسپتورها موجب افزایش کلسیم داخل سلولی می شود [۱۹، ۲۰] که این امر موجب جدا شدن کالمودولین از غشاء سلول می گردد [۸]. افزایش میزان کالمودولین موجود در سیتوزول انتقال کالمودولین را به درون هسته سلول القاء می کند[۲۱]. کالمودولین موجود در هسته بروز (Expression) یکسری از ژنها را تغییر می دهد که این تغییرات در بروز عوارض ناشی از تجویز مزمن اوپیوئیدها از جمله تحمل مؤثرند [۲۲، ۲۳].

از سوی دیگر نشان داده شده است که در اثر تجویز مزمن مورفین محتوای کالمودولین مغز موش افزایش می یابد [۱۰، ۱۱، ۲۲]. همچنین افزایش فعالیت کالمودولین در قسمتهای مختلف مغز ازجمله استریاتوم، مغز میانی، کورتکس مغز و تالاموس در اثر تجویز مورفین گزارش شده است [۲۴، ۲۵]. مطالعه ما نشان داد که مهار مزمن فعالیت کالمودولین در مغز موش ایجاد تحمل به اثر ضددردی مورفین را مهار می کند. بنابراین به نظر می رسد که تغییرات مشاهده شده در محتوا و میزان فعالیت کالمودولین در پی تجویز مزمن مورفین احتمالاً در ایجاد عوارضی همچون ایجاد تحمل به مورفین نقش دارد.

علاوه بر این در این مطالعه نشان داده شد که تجویز حاد W_7 به صورت درون بطنی قبل از تجویز تک دوز مورفین اثرات ضددردی حاصل از مورفین را کاهش می دهد که می تواند مطرح کننده نقش کالمودولین در مسیر سیگنالی رسپتورهای اوپیوئیدی باشد.

در مطالعات قبلی این مسأله مطرح شده است بطوریکه Wang و همکارانش اعلام کردند که کالمودولین می تواند به عنوان پیام بر ثانویه در مسیر سیگنالی رسپتورهای اوپیوئیدی مطرح باشد [۸، ۱۸].

به طور خلاصه نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که تزریق حاد داروی مهارکننده کالمودولین ،W_7 ، به درون بطن طرفی مغز موش صحرائی پیش از تجویز مورفین سبب کاهش اثرات ضدردی مورفین می شود در حالیکه تجویز درون بطنی این دارو به صورت مزمن ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین را مهار می کند. بنابراین مطالعه ما نشان داد که فعالیت کالمودولین در مغز می تواند مطرح کننده نقش کالمودولین در مسیر سیگنالی رسپتورهای اوپیوئیدی باشد و بنابراین به نظر می رسد که تغییرات مشاهده شده در محتوا و میزان فعالیت کالمودولین در پی تجویز مزمن مورفین احتمالاً در ایجاد عوارضی همچون ایجاد تحمل به مورفین نقش دارد.

چکیده

مقدمه: در این مطالعه اثر تزریق حاد و مزمن درون بطنی داروی W_7 که یک مهارکننده اختصاصی پروتئین کالمودولین است بر روی اثرات ضددردی و ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین بررسی شد.

روش: در این مطالعه از موش های صحرائی نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. ابتدا با استفاده از دستگاه استرئوتاکس و مختصات بطن طرفی مغز بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون کانول گذاری جهت حیوان انجام شد و یک هفته جهت بهبودی به حیوان فرصت داده شد.حیوانات مورفین را به صورت داخل صفاقی با دوز روزانه ۱۵mg/kg به مدت هشت روز دریافت کردند. ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین با انجام آزمون Tail-Flick در روزهای ۱،۳،۵ و۸ ارزیابی شد. داروی W_7 به صورت درون بطنی با دوزهای ۰/۲۵ و۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش ۱۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین استفاده شد. البته در روزهای انجام Tail-Flick W_7 بعد از انجام آزمون تجویز می شد.

یافته ها: تزریق مورفین به مدت هشت روز سبب ایجاد تحمل به اثرات ضددری مورفین شد. بطوریکه میزان MPE% روزهای پنجم و هشتم به ترتیب ۴۵ و ۳۰ درصد بود که در مقایسه با میزان MPE% روز اول (۸۰٪) در این گروه تفاوت معنی داری را نشان می داد.(P< ۰/۰۵) تجویز داروی W_7 بصورت روزانه به مدت هشت روز در دوز ۰/۲۵ میکرومول به ازأ هر موش نتوانست مانع بروز تحمل به اثرات ضددردی مورفین شود ولی دوزهای بالاتر W_7 (۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش) توانستند به طور معنی داری سبب مهار ایجاد تحمل شوند.MPE% روز هشتم در گروه دریافت کننده W_7 (۰/۵ و۱ میکرومول به ازأ هر موش) به همراه مورفین داخل صفاقی به ترتیب ۶۰٪ و ۶۵٪ بود که افزایش معنی داری را در مقایسه با میزان MPE% روز هشتم گروه مورفین + DMSO (۲۰٪) نشان می دهد(هر دو دوز دارو P< ۰/۰۵). علاوه بر این تجویز W_7 در دوزهای فوق الذکر قبل از تزریق داخل صفاقی تک دوز مورفین(۵mg/kg) سبب کاهش اثرات ضددردی مورفین شد.

نتیجه گیری: تزریق حاد داخل بطنی داروی W_7 (مهار کننده اختصاصی پروتئین کالمودولین) سبب کاهش خواص ضددردی مورفین گشت. در حالیکه تجویز داخل بطنی این دارو بصورت مزمن موجب جلوگیری از بروز تحمل به اثرات ضددردی مورفین گردید. نتایج حاضر نشان دهنده نقش پروتئین کالمودولین و مسیرهای وابسته به آن در پروسه ایجاد تحمل به اثرات ضددری مورفین در پی تجویز مکرر این داروست

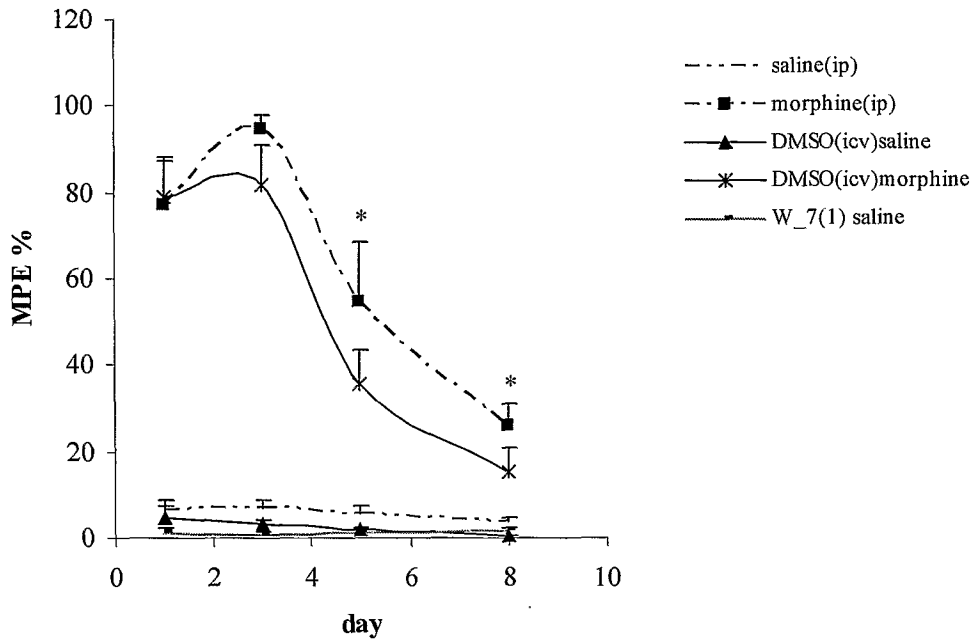
Abstract

Background: the present study was performed to determine the effect of acute and chronic intracerebroventricular (ICV) administration of W_7, a specific calmodulin inhibitor, on the development of morphine tolerance.

Materials and methods: this study was carried out on male wistar rats weighing 200-250 g. First, the cannula was placed in the lateral ventricle of rat's brain according to the Paxinos and Watson atlas by using the stereotaxic instrument. The animals were allowed to recover from surgery for one week prior to the initiation of experimental protocol. Morphine was injected intraperitoneally in the daily dose of 15mg/kg for 8 days. The development of tolerance to analgesic effects of morphine was measured by Tail-Flick test on days 1, 3, 5 and 8. W_7 (0.25, 0.5 and 1micromol/rat) was injected ICV daily10 minutes prior the morphine administration.

Results: chronic administration of morphine alone for 8 days induced tolerance to its antinociceptive effect. W_7 administration in dose of 0.25 micromol/rat for 8 days could not prevent the development of morphine tolerance but the higher doses of W_7 (0.5 and 1micromol/rat) significantly prevent the morphine tolerance. %MPE in W_7 treated rats at 8th day following W_7 injection (0.5 and 1 micomol/rat) was 60% and 65% respectively which significantly increased as compared to %MPE of (morphine+ DMSO) treated rats (20%). Moreover, W_7 injection in mentioned doses before intraperitoneal administration of single dose of morphine (5mg/kg) reduced the analgesics effect of morphine.

Conclusion: acute ICV administration of W_7 (specific calmodulin inhibitor) reduce the analgesics effect of morphine but chronic ICV injection of W_7 inhibited the development of morphine tolerance. These results indicate that calmodulin and its dependent pathways may play a role in the morphine tolerance processes.

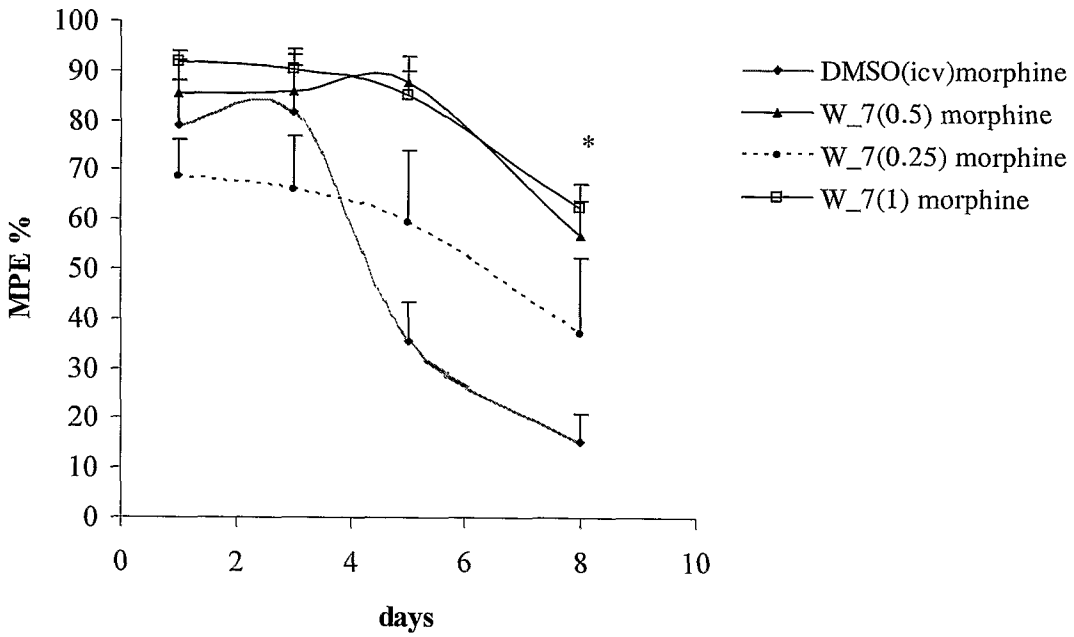


نمودارشماره۱: ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین در پی تجویز مزمن این دارو به مدت ۸ روز. %MPE =Maximal Possible Effect

* = اختلاف معنی دار بین %MPE روز اول با%MPE روز ۵ و ۸ در گروه دریافت کننده مورفین به تنهایی(همه P<۰/۰۵).

داده ها به صورت میانگین± خطای معیار میانگین نشان داده شده اند.

حداقل ۷ سر موش صحرائی در هر گروه (n =۹-۷)



نمودار شماره ۲ :اثر تزریق مزمن درون بطنی داروی W_7 بر روی تحمل به اثرات ضددردی مورفین در موش صحرائی.%MPE =Maximal Possible Effect

* = اختلاف معنی دار بین گروه های دریافت کننده دوزهای ۰/۵ و ۱ میکرومول به ازأ هر موش W_7 به همراه مورفین و گروه دریافت کننده مورفین + DMSO (همه P<۰/۰۵).

داده ها به صورت میانگین± خطای معیار میانگین نشان داده شده اند.

حداقل ۷ سر موش صحرائی در هر گروه (n =۹-۷)