مقاله پژوهشی
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد سوم، شماره چهارم، پاییز ۱۳۸۳

نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و گیرنده‌های اوپیوییدی بر اثرات ضددردی سایمتیدین در موش سوری

حسین میلادی‌گرجی[1*]، علی رشیدی‌پور[2]

دریافت: ۱۳۸۳/۳/۱۳ بازنگری: ۱۳۸۳/۸/۲۳ پذیرش: ۱۳۸۳/۹/۱۰

خلاصه

سابقه و هدف: مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سایمتیدین موجب عمل ضددردی به دنبال تزریق داخل بطن مغزی در موش صحرایی می‌شود و نیز عمل ضدالتهابی دارد اما مکانیسم عمل آ ن روشن نیست. هدف این مطالعه بررسی اثر ضددردی سایمتیدین به دنبال تزریق داخل صفاقی و تعیین نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و گیرنده اوپیوییدی در ایجاد این اثر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۱۷۰ سر موش سوری نر با وزن ۳۰-۲۵ گرم و از مدل Tail Flick به عنوان مدل سنجش درد حاد استفاده گردید. در این تجربه فعالیت ضددردی سایمتیدین (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و نقش گیرنده اوپیوییدی به وسیله نالوکسان (۲ میلی‌گرم در کیلوگرم) مورد مطالعه قرار گرفت. هم‌چنین نقش باز کننده و مسدود کننده کانال پتاسیم به وسیله مینوکسیدیل (۲میلی‌گرم در کیلوگرم) و گلی‌بنکلامید (۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) در فعالیت ضددردی سایمتیدین بررسی گردید. اثر سایمتیدین بر فعالیت ضددردی مرفین (۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. تزریق داروها به صورت داخل صفاقی بوده به جز نالوکسان که زیر جلدی است.

یافته‌ها: سایمتیدین به صورت داخل صفاقی اثر ضددردی داشت ($p<۰/۰۵$). نالوکسان (با میانگین ۳/۴۱) و گلی‌بنکلامید (با میانگین ۴/۲۲) واحد هر کدام به تنهایی موجب کاهش آستانه درد (مدت زمان تأخیر در کشیدن دم) در موش‌ها گردید ($p=۰/۰۰۰$) اما تأثیری بر ضددردی سایمتیدین نداشتند (به ترتیب با میانگین ۸/۰۲ و ۶/۸۴). مینوکسیدیل به تنهایی موجب افزایش آستانه درد گردید (با میانگین ۶/۳۴) ($p=۰/۰۰۳$) اما تاثیری بر اثر ضددردی سایمتیدین نداشت (با میانگین ۸/۱۴). هم‌چنین سایمتیدین به طور معنی‌داری اثر ضددردی مرفین را افزایش داد (با میانگین ۱۱/۹۴) ($p=۰/۰۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: سایمتیدین به صورت تزریق محیطی نیز اثر ضددردی دارد که احتمالاً این اثر از طریق گیرنده اوپیوییدی و کانال پتاسیمی حساس به ATP اعمال نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: ضددردی، سایمتیدین، گیرنده اوپیوییدی، کانال پتاسیمی حساس به ATP

[1*]- مربی و عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان (نویسندهٔ مسئول)
تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۳۲۰۸۰، فاکس: ۰۲۳۱-۳۳۳۱۵۵۱، پست الکترونیکی: Taherian99@yahoo.com
۲- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

مقدمه

در زمینه درد، تحقیق برای یافتن ترکیبات جدید ضددرد از دهه ۱۹۶۰ به سرعت و جدیت بیشتری شروع شده است که علت اصلی در این ارتباط دامنه وسیع آثار جانبی ضددردهای کنونی بوده که استفاده از آن‌ها را با محدودیت‌هایی روبرو کرده است. هم اکنون به طور عمده دو دسته اصلی از مواد ضد درد یعنی اوپیوییدها (شبه مخدرها) و داروهای ضددرد و ضدالتهاب غیراستروییدی (شبه آسپیرین) مورد استفاده‌اند که با وجود استفاده فراوان آثار نامطلوب آن‌ها نیز قابل توجه است [۱].

بنابراین باید تلاش نمود تا در حیوان و انسان به منظور تهیه داروهای ضددرد در حد داروهای مخدر جهت تسکین دردهای شدید مثل دردهای سوختگی، ارتوپدی، سرطان، درمان معتادین به مواد مخدر و غیره مورد بررسی بیشتری قرار گیرد [۱،۶]. بنابراین در راستای این هدف ترکیبات وابسته به آنتا گونیست گیرندهٔ H_2 هیستامین یعنی سایمتیدین را به عنوان داروی ضددرد قوی مطرح نموده‌اند [۹،۱۰].

مدارک موجود نشان می‌دهند که هیستامین و گیرنده H_2 در مغز میانجی پاسخ ضددرد می‌باشند [۳،۵]، اگرچه پاسخ‌های فارماکولوژیکی آنها پیچیده است و لیکن گزارش‌های متناقضی نیز وجود دارد که آنتاگونیست گیرنده‌های H_1 و H_2 هر دو موجب مهار ضد دردی حاصل از هیستامین می‌شوند [۹] و در مطالعه‌ای دیگر سایمتیدین اثر ضددردی فرم غیراوپیوییدیfoot shock - induced antinociception (FSIA) را کاهش داد که نشان می‌دهد هیستامین وگیرنده H_2 میانجی این فرم ضددردی می‌باشد [۷]، در حالی که در همین مطالعه مشاهده شد سایمتیدین موجب تقویت فرم اوپیوییدی FSIA (حساس به نالوکسان) [۷،۱۶] و زولانتیدین و رانیتیدین موجب مهار این فرم شدند [۸]. در عین حال در گزارشی دیگر آمده است سایمتیدین و رانیتیدین با تزریق مستقیم داخل مغزی موجب ضددردی در غیاب هیستامین اگزوژن می‌گردند [۹].

هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر اثر ضدالتهابی سایمتیدین به دنبال سوختگی مشاهده گردیده است [۱۹] ولیکن مکانیسم ضددردی این ترکیبات هنوز ناشناخته است. در مورد مکانیسم اثر سایمتیدین از طریق گیرنده‌های اوپیوییدی اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد، در برخی مطالعات مشاهده گردیده است که سایمتیدین تأثیری بر ضددردی مرفین ندارد [۱۸] اما بررسی‌های دیگر نشان داد که موجب تقویت اثر ضددردی مرفین می‌شود [۷].

در رابطه با نقش کانال‌های پتاسیمی، در بررسی‌های قبلی مشاهده شده است که گیرنده مو مرفینی باعث باز شدن کانال پتاسیمی حساس به ATP می‌شود و لازمه اثر ضددردی این گیرنده باز شدن کانال مذکور می‌باشد [۱۷] هم‌چنین نشان داده شد که کانال پتاسیمی حساس به ATP وابسته به Ca^{2+} بر خلاف حساس به ولتاژ نقش مهمی را در القای بی‌دردی مرکزی ایجاد شده به دنبال آنتی‌هیستامین H_1 دارند [۸]؛ بنابراین معتقدندکه کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP میانجی عمل ضددردی فوق نخاعی می‌باشند [۱۷].

لذا با توجه به این که در باره نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP بر ضددردی آنتاگونیست گیرنده H_2 اطلاعات چندانی در دسترس نیست و نیز در مورد مکانیسم اثر سایمتیدین از طریق گیرنده‌های اوپیوییدی اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد بنابراین در این مطالعه نقش این کانال و نیز گیرنده اوپیوییدی مورد بررسی قرار می‌گیرد. شاید با توجه به اثر ضددردی و ضدالتهابی آن بتوان داروی مناسب برای درمان دردهای محیطی ارایه نمود.

مواد و روش‌ها

۱- **حیوان‌ها:** در این طرح از ۱۷۰ سر موش سوری نر با وزن ۳۰- ۲۵ گرم استفاده شد که در قفس‌های مخصوص و تحت شرایط محیطی و درجه حرارت مطلوب تقریباً ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و با مصرف آزاد غذا و آب نگهداری می‌شدند.

۲- **روش تزریق داروها**: داروها بر اساس اهداف مورد نظر به صورت داخل صفاقی و نالوکسان به صورت زیر جلدی تزریق شد. دوز داروها و زمان تزریق بر اساس مطالعات قبلی [۱،۲،۴،۸،۱۱،۱۶] و نیز مطالعه مقدماتی (بر روی ۲۰ سر

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

موش) تعیین شدند. پودر گلی‌بنکلامید و مینوکسیدیل در الکل ولی پودر سایمتیدین، مرفین و نالوکسان در آب مقطر رقیق گردیدند. در گروه‌های کنترل از آب مقطر و نیز حلال (آب مقطر+ الکل) استفاده شد. سایمتیدین ۵ دقیقه بعد از گلی‌بن‌کلامید و نالوکسان بلافاصله بعد از مینوکسیدیل تزریق گردید. در تمامی گروه‌ها سنجش درد ۲۰ دقیقه پس از تزریق سایمتیدین انجام شد. پودر سایمتیدین از شرکت سهامی عام صنعتی کیمیدارو تهیه گردیده است (Changzhou Kangdali Pharma co,LTD Jiangsu, China)

۳- **روش ارزیابی درد: آزمون Tail Flick**: در این طرح از دستگاهTail Flick (ساخت شرکت پویای ارمغان مشهد) برای سنجش درد حاد مورد استفاده قرار گرفت. شدت نور مورد استفاده در این بررسی ۵۰ بود و از زمان ۱۳ ثانیه به عنوان زمان قطع نوردهی (Cut off time) استفاده گردید، یعنی چنان‌چه حیوان تا مدت ۱۳ ثانیه پس از شروع تابش نور سوزان دم خود را نمی‌کشید به منظور جلوگیری از آسیب بافتی محرک قطع می‌شد. ابتدا موش در داخل محفظه مخصوص نگهداری حیوان به صورت افقی قرار گرفت به طوری که دم موش آزادانه قادر به حرکت بود و سپس با تثبیت کردن دم در جایگاه مخصوص و ۲ دقیقه عادت، به وسیله تاباندن اشعه بر روی سطح شکمی یک سوم انتهایی دم، مدت زمان تأخیر در کشیدن دم سه مرتبه و با فواصل ۲ دقیقه پس از تزریق دارو اندازه‌گیری شد و میانگین آن به عنوان زمان تأخیر ثبت گردید [۱،۲].

۴- **طراحی تحقیق: آزمایش ۱: بررسی نقش مسدود کننده کانال پتاسیمی حساس به ATP**: در این تجربه۴ گروه ده‌تائی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت:

الف) گروه حلال الکل (هم حجم گلی‌بن‌کلامید یعنی ۲۵/ میلی‌لیتر) + آب مقطر (هم حجم دوز سایمتیدین مصرفی یعنی ۰/۲ میلی‌لیتر)

ب) گروه حلال + سایمتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

ج) گروه گلی‌بن‌کلامید (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + آب مقطر

د) گروه گلی‌بن‌کلامید + سایمتیدین

آزمایش ۲:.بررسی نقش بازکننده کانال پتاسیمی حساس به ATP: در این تجربه۴ گروه ده‌تائی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت.

الف) گروه حلال (الکل هم حجم مینوکسیدیل مصرفی یعنی ۰/۲ میلی‌لیتر) + آب مقطر (هم حجم سایمتیدین مصرفی یعنی ۰/۲ میلی‌لیتر)

ب) گروه حلال + سایمتیدین

ج) گروه مینوکسیدیل (۲میلی‌گرم بر کیلوگرم) + آب مقطر

د) گروه مینوکسیدیل + سایمتیدین

آزمایش ۳: بررسی نقش گیرنده اوپیوییدی: در این تجربه ۴ گروه ده‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت:

الف) گروه آب مقطر (هم حجم نالوکسان مصرفی یعنی ۰/۲۵میلی‌لیتر) + آب مقطر (هم حجم سایمتیدین مصرفی)

ب) گروه آب مقطر + سایمتیدین

ج) گروه نالوکسان(۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + آب مقطر

د) گروه نالوکسان + سایمتیدین

لازم به ذکر است در یک گروه ده‌تایی نیز نالوکسان (۰/۵میلی‌گرم برکیلوگرم) + آب مقطر (هم حجم سایمتیدین مصرفی) جهت بررسی اثر وابسته به دوز تزریق گردید.

آزمایش ۴: بررسی نقش سایمتیدین در ضددردی مورفین: در این تجربه از دوگروه ده‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت:

الف) گروه سایمتیدین + مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

ب) گروه آب مقطر (هم‌حجم سایمتیدین مصرفی) + مورفین

۵- **روش تجزیه وتحلیل داده‌ها**: داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. اطلاعات و زمان‌های ثبت شده توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) وتست توکی مقایسه شدند و سپس آزمون t یا آزمون ناپارامتریک من ویتنی نیز جهت تجزیه وتحلیل آماری استفاده گردید. اختلاف $p<0/05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

الف) نقش کانال‌های پتاسیمی: همان‌طوری که در جدول ۱- الف مشاهده می‌شود در آزمون آماری آنالیز

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

واریانس در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد. (p=۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل با هر سه گروه آزمایش اختلاف معنی‌داری دارد (p=۰/۰۵)، بنابراین گلی‌بنکلامید موجب کاهش آستانه درد (کاهش مدت زمان تأخیر در کشیدن دم) گردید. (گروه ۱ و ۲ و p=۰/۰۰۰۱) و سایمتیدین (گروه۳) موجب افزایش آستانه درد شده که در مقایسه با گروه کنترل (۱) اختلاف معنی‌دار است. (p=۰/۰۲) اما گلی‌بنکلامید (گروه ۴) تأثیر معنی‌داری بر آستانه درد دریافت کننده سایمتیدین نداشت. (گروه ۳و۴) اما بین گروه ۲ و ۴ اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱).

در جدول ۱- ب مشاهده گردیدکه در آزمون آماری آنالیز واریانس در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد. (p=۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل (۱) با هر سه گروه آزمایش اختلاف معنی‌داری دارد. بنابراین مینوکسیدیل موجب افزایش آستانه درد (افزایش مدت زمان تأخیر در کشیدن دم) گردید. (گروه ۱ و ۲ و p=۰/۰۰۳)و سایمتیدین (گروه۳) نیز موجب افزایش آستانه درد شده که نسبت به گروه کنترل (۱) اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱) ولی مینوکسیدیل (گروه ۴) مختصر اثر افزایشی بر آستانه درد در گروه دریافت کننده سایمتیدین داشته است (اثر تجمعی) اما این اختلاف نسبت به گروه ۳ معنی‌دار نیست ولی بین گروه ۲ و۴ اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۸).

جدول ۱ الف : مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در کشیدن دم در گروه‌های مختلف آزمایش و کنترل (نقش کانال پتاسیم- گلی بنکلامید)

	گروه‌ها	* میانگین± انحراف معیار	مقدار P
۱	حلال+ آب مقطر	۵/۹۱ ± ۰/۷۴	۰/۰۰۰۱
۲	گلی بن کلامید+ آب مقطر	۴/ ۲۲ ± ۰/۶۵	
۳	حلال+سایمتیدین	۶/۹۳ ±۱/ ۰۵	۰/۲۶۷
۴	گلی بن کلامید +سایمتیدین	۶/۸۲ ± ۰/۷۳	

**** زمان برحسب ثانیه می‌باشد.***

جدول ۱ ب: مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در کشیدن دم در گروه‌های مختلف آزمایش و کنترل (نقش کانال پتاسیم- مینوکسیدیل)

	گروه‌ها	* میانگین± انحراف معیار	مقدار P
۱	حلال+آب مقطر	۵/۱۰± ۰/۷۹	۰/۰۰۳
۲	مینوکسیدیل+ آب مقطر	۶/۳۴ ± ۰/۸۷	
۳	حلال +سایمتیدین	۷/۴۶ ± ۱/۳۱	۰/۲۹۷
۴	مینوکسیدیل +سایمتیدین	۸/۱۴ ± ۱/۵۳	

**** زمان برحسب ثانیه می‌باشد.***

ب) نقش گیرنده اوپیوییدی: همان‌طوری که در جدول ۲- الف مشاهده می‌شود در آزمون آماری آنالیز واریانس در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد (p=۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل با هر سه گروه آزمایش اختلاف معنی‌داری دارد (p=۰/۰۰۰) بنابراین نالوکسان موجب کاهش آستانه درد (کاهش مدت زمان تأخیر در کشیدن دم) گردید. (گروه ۱و۲ و p=۰/۰۰۰۱) و سایمتیدین (گروه۳) موجب افزایش آستانه درد شده که در مقایسه با گروه کنترل (۱) اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱). اما نالوکسان (گروه ۴) تأثیر معنی‌داری بر آستانه درد دریافت کننده سایمتیدین نداشته است (گروه ۳ و ۴) ولی بین گروه ۲ و ۴ اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱). لازم به ذکر است که نالوکسان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

با دوز ۰/۵میلی‌گرم در هر کیلوگرم به تنهایی هیچ اثری بر آستانه درد در موش‌ها نداشت و نسبت به گروه کنترل (۱) اختلاف معنی‌دار نبود.

جدول ۲ الف: مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در کشیدن دم درگروه‌های مختلف آزمایش وکنترل (نقش گیرنده اوپیو ییدی-نالوکسان)

	گروه‌ها	میانگین±انحراف معیار*	مقدار P
۱	آب مقطر + آب مقطر	۵/۴۳ ± ۰/۸۹	۰/۰۰۰۱
۲	نالوکسان + آب مقطر	۳/۴۱± ۰/۵۰	
۳	آب مقطر+ سایمتیدین	۸/۲۰± ۱/۵۵	۰/۷۹۸
۴	نالوکسان + سایمتیدین	۸/۰۲ ± ۱/۴۴	
۵	نالوکسان + آب مقطر	۵/۴±۰/۷	۰/۷۸۵

**** زمان برحسب ثانیه می باشد.***

جدول ۲ ب: مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در کشیدن دم درگروههای مختلف آزمایش وکنترل (نقش گیرنده اوپیو ییدی-مورفین)

گروه‌ها	میانگین ±انحراف معیار *	مقدار P
آب مقطر+ مورفین	۹/۰۹ ± ۱/۳	۰/۰۰۰۱
سایمتیدین + مورفین	۱۱/۹۴ ± ۱/۲	

**** زمان برحسب ثانیه می‌باشد.***

در جدول ۲-ب مشاهده می‌گردد که سایمتیدین موجب افزایش معنی‌داری در زمان تأخیر موش‌های دریافت کننده مورفین گردیده است (p=۰/۰۰۰۱)

بحث

گزارش شده است که گیرنده‌های هیستامینی شناخته شده نمی‌توانند در اثرات ضددردی سایمتیدین نقشی داشته باشند و مکانیسم عمل این ترکیبات ناشناخته است [۹]؛ بنابراین در پژوهش حاضر نقش گیرنده‌های اوپیوئیدی و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در اثر ضددردی سایمتیدین مورد بررسی قرار گرفته است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سایمتیدین به صورت معنی‌داری باعث افزایش مدت زمان عقب کشیدن دم نسبت به گروه‌هایی گردید که حلال داروها را دریافت نمودند. لذا سایمتیدین موجب افزایش آستانه درد در موش‌های سوری گردید که نشان دهنده اثر ضددردی آن می‌باشد. نتایج این پژوهش منطبق با برخی گزارشات محققان دیگر می‌باشد، به عنوان مثال در مطالعه‌ای سایمتیدین به صورت تزریق داخل مغزی موجب اثر ضددردی گردید [۹]. در گزارش دیگر، سایمتیدین با دوز۱۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت معنی‌داری موجب تقویت اثر ضددردی فرم غیراوپیوییدی شنای مداوم در آب سرد (CCWS)[1]. و فرم اوپیوئیدی شنای متناوب در آب سرد[2] (ICWS) گردید [۱۶]. لازم به یاد آوری است که سایمتیدین به میزان بسیار اندکی از سد خونی مغز عبور می‌کند، لذا برای رسیدن به سطح فعال مغزی به منظور اثر ضددردی نیاز به دوز بالای تزریق محیطی (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دارد [۹]. هم‌چنین در مطالعه ما سایمتیدین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل

1- Continuous cold water swims
2- Intermitent cold water swims

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

صفاقی دارای اثر ضددردی قابل توجهی در موش سوری گردید که یافته حاضر با گزارش فوق هم‌خوانی ندارد.

همان‌طوری که در پژوهش حاضر مشاهده شد گلی‌بن‌کلامید (مسدود کننده کانال پتاسیم) توانسته است موجب کاهش معنی‌داری در مدت زمان عقب کشیدن دم در موش گردد یعنی موجب کاهش آستانه درد گردید ولیکن تأثیری بر ضددردی سایمتیدین نداشته است یعنی موجب تغییر معنی‌داری در آستانه درد در موش‌های دریافت کننده سایمتیدین نگردید. هم‌چنین مینوکسیدیل (باز کننده کانال پتاسیم) موجب افزایش مدت زمان تأخیر در عقب کشیدن دم گردید یعنی آستانه درد را افزایش داده است، ولیکن تأثیر معنی‌داری در آستانه درد در موش‌های دریافت کننده سایمتیدین نداشته است؛ بنابراین پژوهش حاضر نشان می‌دهد که کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP نقشی در ضددردی سایمتیدین ندارند، لذا در اینجا فرضیه مطرح شده در رابطه با عمل ضددردی سایمتیدین از طریق کانال پتاسیم مورد تأیید قرار نگرفت.

در این رابطه در مطالعات قبلی گزارشی دیده نشد، هرچند در یک مطالعه آمده است که کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در ضددردی حاصل از آنتی‌هیستامین H_1 نقش دارند [۸] و درگزارشی دیگر بیان شده است که سایمتیدین موجب مهار تشکیل خیز در آسیب حرارتی می‌شود و نیز باعث کاهش ورود سدیم و خروج پتاسیم ازغشاء سلول می‌گردد [۱۹]، بنابراین سایمتیدین دارای نقش محافظتی (تثبیت کنندگی) بر روی غشای سلول می‌باشد.

در رابطه با گیرنده اوپیوییدی، همان‌طوری که مشاهده گردید نالوکسان با دوز ۰/۵ میلی‌گرم برکیلوگرم تأثیری بر آستانه درد نداشت ولیکن دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانسته است موجب کاهش معنی‌داری در مدت زمان تأخیر در عقب کشیدن دم گردد یعنی موجب کاهش آستانه درد در موش‌ها گردید ولیکن تأثیر معنی‌داری بر ضددردی سایمتیدین نداشت، یعنی دوز بالای نالوکسان هم نتوانسته است موجب کاهش ضد دردی سایمتیدین گردد. بنابراین اثر ضد دردی سایمتیدین از طریق گیرنده اوپیوئیدی نمی‌باشد. لذا فرضیه مطرح شده در رابطه با نقش گیرنده اوپیوییدی بر ضددردی سایمتیدین مورد تائید قرار نگرفت.

بیان شده است که سایمتیدین و یکی از مشتقات آن (ایمپروگان) به صورت ضعیف بر گیرنده مو اوپیوییدی عمل می نماید (اثر غیر مهاری برگیرنده) و اثر ضددردی ایمپروگان با دوز بالای نالترکسون تحت تأثیر قرار نگرفته است؛ بنابراین مکانیسم ضددردی اوپیوئیدی بعید به نظر می‌رسد که مسئول ضددردی این ترکیبات باشد [۹]، در مطالعه‌ای دیگر گزارش شده است که سایمتیدین و مشتقات وابسته موجب اثر ضددردی شبه مورفینی در موش‌های فاقد گیرنده اوپیوییدی شدند و پیشنهاد گردید که اثر ضددردی آنها در CNS از طریق مکانیسم‌های غیراوپیوییدی است [۱۳].

بر اساس مطالعات قبلی تزریق مورفین به صورت داخل مغزی موجب افزایش آزادسازی هیستامین و فعال شدن گیرنده H_2 در ناحیه مغزی می‌گردد [۱۱،۲۰]. درباره اهمیت گیرنده H_2 در ضددردی مورفین هنوز گزارشات متناقضی وجود دارد. مثلاً سایمتیدین موجب تقویت یا مهار یا بدون هیچ‌گونه اثری بر عمل ضددردی مورفین می‌شود [۷].

گزارش شده است اثرات سیستمیک مورفین می‌تواند به وسیله تزریق سیستمیک یا تزریق در ماده خاکستری دور نخاع (PAG) آنتاگونیست هیستامینی به خصوص از نوع H_2 کاهش یابد [۱۲].

درمطالعه دیگری نیز ملاحظه شد که هیستامین موجب آزاد سازی ACTH و بتااندروفین از طریق تحریک گیرنده‌های H_1 یا H_2 پس سیناپسی مرکزی می‌گردد و با تزریق داخل بطنی آگونیست گیرنده H_1 یا H_2 موجب افزایش معنی‌داری در سطح بتااندروفین پلاسمایی گردید. البته اشاره شد که اثر هیستامین غیرمستقیم است و ممکن است فاکتورهای تنظیم کننده هیپوتالاموسی مثل CRH، آرژینین وازوپرسین یا اوکسی‌توسین در این امر دخالت داشته باشند [۱۴].

در پژوهش حاضرنیزمشاهده گردید سایمتیدین به صورت معنی‌داری موجب تقویت اثر ضددردی مورفین گردید. این نتایج منطبق با برخی گزارش دیگر محققان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

می‌باشد. در همین رابطه در مطا لعه‌ای آمده است که تزریق داخل بطن مغزی و محیطی سایمتیدین موجب تقویت اثر ضد دردی مورفین سیستمیک گردید که به دلیل افزایش سطح مورفین مغزی و احتمالاً پلاسمایی و هم‌چنین مهار متابولیسم مورفین می‌باشد [۷]. لذا همان‌طور که ملاحظه گردید در این پژوهش سایمتیدین از طریق گیرنده اوپیوییدی عمل نکرده ولی با توجه به افزایش بتا اندورفین مغزی بدنبال سایمتیدین [۷] احتمال می‌رود که گیرنده‌های دیگری نیز دخیل باشد که نیاز به تحقیق بیشتری دارد. در این رابطه در مطالعه‌ای دیگری گزارش شده است که تزریق زیر جلدی آنتی هیستامین‌های گیرنده H_1 وH_2 همراه با مورفین، تنها رانیتیدین موجب بلوک ضددردی مورفین شده است، بنابراین امکان دارد که پیوند احتمالی آن‌ها با گیرنده اوپیوییدی و نیز تسهیل آن‌ها در عبور از سد خونی مغزی مطرح باشد [۱۵].

در مجموع نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که سایمتیدین دارای خواص ضددردی می‌باشد ولیکن از طریق گیرنده اوپیوییدی و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP عمل نمی‌کند و احتمالاً از طریق افزایش سطح مورفین مغزی و پلاسمایی و یا گیرنده‌های دیگری موجب اثر ضددردی می‌شود. به طور کلی می‌توان گفت که سایمتیدین یک ضددرد جدید غیراوپیوییدی است که وابسته به گیرنده هیستامینی نیست.

تشکر و قدردانی

در اینجا لازم است از تمامی همکاران عزیز که در این طرح ما را یاری نمودند صمیمانه سپاسگزاری نماییم. (دکترقربانی، دکتر وفایی، دکترطاهریان، دکتر امامی ابرقویی، جراحی، صادقی، رجبی) هم‌چنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه جهت تأمین اعتبار این طرح تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

[۱] احمدیانی ا، سمنانیان‌حسینی ج: بررسی اثرات ضد دردی عصاره میوه گیاه سنجد در دو نوع درد حاد ومزمن مجله پزشکی کوثر، شماره ۳ (۱) ۷۷، صفحات: ۶-۲۵.

[۲] احمدیانی ا، جسمانی طو، جوان م: نقش کانال پتاسیم وابسته به ATP ر بی دردی، تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مورفین مجله فیزیولوژی فارماکولوژی، جلد ۳ شماره ۲، ۱۳۷۸، صفحات: ۱۱۰-۱۰۹.

[۳] تمدن فرد ا، اعظم پارسا ا ر، بهجت ب: اثرات تزریق داخل بطن مغزی سایمتیدین و هیستامین بر روی پاسخ درد در خرگوش خلاصه مقالات پانزدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی، شیراز، ۱۷-۱۴ آبان ۱۳۸۰، صفحه: ۱۶۴.

[۴] رضایت س‌م، گودرزی ا، زرین‌دست م‌ر، جهانگیری ب: وابستگی اثر آنالرژیک استرس سرما به داروهای موثر در کانال پتاسیم در موش سفید کوچک. خلاصه مقالات پانزدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی، شیراز، ۱۷-۱۴ آبان ۱۳۸۰، صفحه: ۲۶۵.

[۵] مجتهدین ع، تمدن‌فرد: اثرات محیطی سایمتیدین بر رفتار درد فرمالینی در موش‌های سوری، خلاصه مقالات شانزدهمین کنگره فیزیولوژی ومارفاکولوژی، ۱۹-۲۳ اردیبهشت ماه ۱۳۸۲. دانشگاه تربیت مدرس، صفحه: ۱۲۳

[۶] واعظ مهدوی م‌ر: دیباچه‌ای بر روش شناسی مطالعات و پژوهش‌های درد. چاپ اول، تهران، مرکز چاپ و انتشارات دانشگاه شاهد، تهران، ۱۳۷۴، صفحات: ۸ و۲-۱.

[7] Gogas KR, Hough LB, Eberle NB, Lyon RA, Glick SD, Ward SJ, Young RC, Parsons ME: A role for histamine and H2 -receptors in opioid antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*., 1989; 250(2): 476-84.

[8] Galeotti N, Ghelardini C, Bartolini A: The role of Potassium Channels in antihistamine analgesia. *Neuropharmacology*, 1999; 38(12): 1893-901.

[9] Hough LB, Nalwalk JW, Li BY, Leurs R, Menge WM, Timmerman H, Carlile ME, Cioffi C, Wentland: Novel qulitative structure Activity reletionships for the antinociceptive action of

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

H2 antagonists, H3 antagonists and derivatives, *J Pharmacol Exp ther.,* 1997; 283(3): 1534-43.

[10]Hough LB, Nalwalk JW, Leurs R, Menge WM, Timmerman H: Antinociceeptive activity of derivatives of improgan and burimamide. *Phacol Biochem Behave*., 2000; 65(1): 61-6.

[11] Hough LB, Nalwalk JW: Inhibition of Morphin antinociception by centrally adminisered histamine H2 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.,* 1992; 215(1): 69-74.

[12] Hough LB, Nalwalk JW, Modulation of morphine antinociception by antagonism of H2 receptors in the PAG, *Brain Res.,* 1992; 588(1): 58-66.

[13] Hough LB, Nalwalk JW, Chen Y, Schulder A, Zhu Y, Zhang J, Menge WM, Leurs R, Timmerman H, Pinter JE: Improgan a cimetidine analog induces morphine- like antinociception in opioid receptor knockout mice. *Brain Res.,* 2000; 13: 880 (1-2) 102-8.

[14] Kjaer A, Knigge U, Plotsky PM, Bach FW, Warberg J: Histamine H1 and H2 receptor activation stimulates ACTH and endorphin secretion by increasing corticotrophin-releasing hormone the hypophyseal portal blood, *Neuroendocrinology,* 1992; 56(6): 851-5.

[15] Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P: H1 and H2 histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice. *Methods find Exp Clin Pharmacol.,* 1990; 12(10): 671-8.

[16] Robertson JA: Potentiation of opioid and non opioid forms of swim analgesia by cimetidine. *Phamacol Biochem Behav.,* 1988; 31(1): 107-12.

[17] Raffa RB, Martinez RP: The glibenclamide shift of centrally acting antinociceptive agents in Mice. *Brain Res*., 1995; 677(2) 277-82.

[18] Wong CL: The involvement of histamine receptors in morphine- induced increased naloxan potency in Mice. *Methods Find Exp Clin Pharmaco.,* 1985; 7(2): 69-74.

[19] Yoshioka T, Monafo WW, Ayvazian VH, Deitz F, Flynn D: Cimetidine inhibbits burn edema formation. *AM J Surg*., 1978; 136(6): 681-85.

[20] Yaksh TL, Malmberg AB: Central pharmacology of nociceptive transmission In: Text book of pain, Wall PD Melzack R Churchill livingstone.london. 1994; pp: 180-1.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]

The Role of ATP-Sensitive Potassium Channels and Opioid Receptors on Cimetidine Antinociception in Mouse

H. Miladi Gorgi MSc[1*], **A. Rashidy-pour** PhD[2]

1- Instructor, Dept. of Physiology Faculty of Medicine University of Medical Sciences, Samnan, Iran

2- Associated Professor, Dept. of Physiology Faculty of Medicine University of Medical Sciences, Samnan, Iran

Background: Recent studies have shown that cimetidine (CIM) induces antinociception after intracerebroventricular administration in mouse. It also has an anti-inflammatory effect, but the underlying mechanism of CIM effect is not clear. This study was designed to evaluate antinociception effect of CIM by intraperitoneal injection (ip) and the role of ATP- sensitive potassium channels and opioid receptors.

Materials and Methods: In this study 170 male mice (25-30g) were used. Tail flick model applied for evaluation the acute pain. The antinociception effect of CIM was studied by ip injection of 50 mg/kg and the role of opioid receptors was evaluated by subcutaneous administration of 2 mg/kg naloxone. The role of closing and opening effect of potassium channel in the antinociceptive effect of CIM were assessed by ip injection of minoxidil (2mg/kg) and glybenclamide (5mg/kg). The effect of CIM on the antinociceptive effect of morphine (5mg/kg) was also evaluated.

Results: Our results showed that ip administration of CIM induces antinociception in Mice ($p<0/05$). Both Naloxone (mean 3.41) and Glybenclamide (mean 4.22) decreased the threshold of pain in mice ($p=0.000$), and minoxidil (mean 6.34) induced antinociception ($p=0.003$). However none of them had a significant effect on CIM antinociception (with the mean 8.14) .Also antinociceptive effect of morphine was significantly potentiated in CIM treated group ($p<0001$).

Conclusion: Peripheral antinoceptive effects of CIM is not related to opioid receptor and ATP sensitive potassium Channels .

Key words: Antinociception, Cimetidine, Opioid receptor, ATP-Sensitive Ptassium channels

CorrespondingauthorTel:(0231)3332080,Fax:0231-3331551,E-mail:Taherian99@yahoo.com

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(4): 207-215

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-04]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.4.8.5]