# بررسی اثرات ضد دردی مهارگر انتخابی نیتریک اکساید سنتاز القایی به تنهایی و همراه با ایمی پرامین در موش سوری با عصب سیاتیک بسته شده به روش صفحه داغ


- کاوه تبریزیان[۱]
- پوریا تبریزیان[۲]
- علی رستمی شکروی[۳]
- محمد رضا جعفری[٤]



## چکیده

مقدمه و هدف: مکانیسم های دخیل در ایجاد دردهای نوروپاتیک به خوبی شناخته نشده است. با توجه به کاهش اثر بخشی اپیوئید ها در کنترل دردهای نوروپاتیک، این مطالعه به منظور بررسی اثر مهار گر انتخابی نیتریک اکساید سنتاز القایی (آمینوگوانیدین) به تنهایی و در مصرف توام با ایمی پرامین در مدل عصب سیاتیک بسته شده در موش سوری به روش صفحه داغ صورت پذیرفت.

## مواد و روش‌ها

تعداد ۶۴ سر موش سوری نر به صورت تصادفی در گروه‌های ۸تایی دریافت کننده آمینوگوانیدین، ایمی پرامین، سالین و آمینوگوانیدین به همراه ایمی پرامین تقسیم و تحت مطالعه قرارگرفتند. در روز آزمون (۱۴ روز بعد از بستن عصب سیاتیک)، در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه تجویز ترکیبات مورد نظر به صورت داخل صفاقی انجام شد. بررسی اثر ضد دردی با استفاده از آزمون صفحه داغ در زمان‌های قبل از تزریق ، ۳۰ ، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق انجام شد.

## یافته ها

پس از گذشت ۱۴ روز از بستن عصب سیاتیک، میزان حساسیت به درد و تحریک پذیری حیوان بالا رفت. آمینوگوانیدین که خود در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده اثر ضددردی مناسبی را در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم ایجاد نموده، در مصرف توأم با ایمی پرامین نیز اثر ضددردی آن را افزایش داده است.

## نتیجه گیری

نتایج به دست آمده، احتمال دخالت نیتریک اکساید سنتاز القایی در ایجاد درد نوروپاتی و هایپرآلژزی حرارتی را قوت می بخشد. انجام مطالعات بیشتر در مورد سایر مکانیسمهای مرتبط با درد نوروپاتیک ضرورت دارد.



## کلمات کلیدی

درد نوروپاتیک، نیتریک اکساید سنتاز القایی، عصب سیاتیک، ایمی پرامین، صفحه داغ



۱. استادیار فارماکولوژی و سم شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

*Email: k tabrizian2010@yahoo.com*

۲. دانشجوی پزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۳. استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۴. دانشیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران




Archive of SID

www.SID.ir

## مقدمه و هدف

درد عمدتاً یک مکانیسم حفاظتی برای بدن می‌باشد که در جهت حذف محرک دردزا در پاسخ به آسیب بافتی ایجاد می‌شود (۱). درد نوروپاتی ناشی از جراحت یا اختلال در سیستم عصبی مرکزی و یا محیطی، اغلب شدید و ناتوان کننده است و می‌تواند کیفیت زندگی را به شدت کاهش دهد (۳و۲). کنترل دردهای نوروپاتیک همواره به عنوان یکی از مسائل مهم در دارو درمانی سندرم‌های درد مطرح بوده است. با توجه به کاهش اثر بخشی اپیوئید ها در کنترل دردهای نوروپاتیک، استفاده از داروهایی از قبیل ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای، کاربامازپین و گاباپنتن رو به افزایش است (۵-۳). یکی از مدل‌های حیوانی که به صورت گسترده جهت بررسی درد نوروپاتی محیطی مورد بررسی قرار گرفته، یک انسداد متوسط مداوم عصب سیاتیک است که به تغییراتی از قبیل تغییرات وضعیتی، تغییر در پوست و بافت ناخن و افزایش حساسیت به درد مکانیکی و حرارتی منجر گردیده است (۶). این افزایش حساسیت در طی چندین روز پس از آسیب، پیشرفت نموده و می‌تواند درد مزمن ایجاد نماید (۷). عقیده دانشمندان بر این است که این مدل می‌تواند مقلد بسیاری از ویژگی‌های مهم درد نوروژنیک در بیماران پس از آسیب عصب محیطی باشد (۸). پیشرفت درد نوروپاتی منجر به افزایشی در فعالیت خودبخودی اعصاب آسیب دیده می‌گردد که ممکن است به ازدیاد تحریک نورون‌ها در طناب نخاعی بیانجامد. این پدیده از لحاظ رفتاری به هایپرآلژزی شهرت دارد (۹). آسیب عصب سیاتیک ممکن است مراحل مختلف سلولی و داخل سلولی مشابه با مکانیزمهای مربوط به هایپر آلژزی حرارتی و تحمل به مورفین را آغاز نماید که شامل فعال شدن رسپتورهای NMDA۱ طناب نخاعی می‌باشد و منجر به افزایش غلظت کلسیم داخل و در نتیجه فعال شدن داخل سلولی پروتئین کیناز C و یا نیتریک اکساید می‌گردد (۱۲-۱۰). نیتریک اکساید یک واسطه مولکولی کوچک ، گازی و لیپوفیل می‌باشد که به آسانی از خلال غشاهای سلولی عبور می نماید. نیتریک اکساید به وسیله آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) از L- آرژینین ایجاد می‌شود.

سه ایزوفرم متعدد از نیتریک اکساید سنتاز شناسایی گردیده است: نیتریک اکساید سنتاز نورونی، نیتریک اکساید سنتاز القایی و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (۱۴و۱۳). نتایج برخی از مطالعات بیانگر نقش نیتریک اکساید در کاهش آستانه درد و القا درد نوروپاتی می‌باشد (۱۱). بنابر این با توجه به نقش نیتریک اکساید سنتاز القایی به عنوان واسطه‌ای التهابی که بسیاری از اثرات بیولوژیکی را در پستانداران موجب می‌شود، بر آن شدیم تا تاثیر دوزهای مختلف مهارگر انتخابی نیتریک اکساید سنتاز القایی (آمینوگوانیدین) را به روش داخل صفاقی بر روی درد ناشی از آزمون صفحه داغ در موش سوری نر بررسی نموده و نقش احتمالی نیتریک اکساید سنتاز القایی را در این مدل درد نوروپاتیک ارزیابی نمائیم.

## مواد و روش‌ها

موش‌های آزمایشگاهی سوری نر با وزن ۲۵-۲۰ گرم در موقعیت نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شرایط دمایی ۲۵-۲۲ درجه سانتیگراد و رطوبت مناسب قرار گرفتند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و از این لحاظ محدودیتی برای آنها وجود نداشت. تمامی بررسی‌ها در طی چرخه روشنایی صورت گرفته است. رعایت نکات اخلاقی با توجه به استانداردهای پذیرفته شده بین المللی در مورد کلیه حیوانات جهت به حداقل رساندن آزار به حیوانات صورت پذیرفته است. تعداد ۶۴ سر موش سوری نر به صورت تصادفی در ۸ گروه ۸تایی (۳ گروه دریافت کننده مهارگر انتخابی نیتریک اکساید سنتاز القایی در دوزهای مختلف (۱۰۰و ۵۰ ،۲۵ میلی گرم بر کیلو گرم) ، گروه دریافت کننده ایمی پرامین (۴۰ میلی گرم بر کیلو گرم) ، گروه کنترل دریافت کننده سالین، ۳ گروه دریافت کننده دوزهای مختلف مهارگر انتخابی نیتریک اکساید سنتاز القایی به همراه ایمی پرامین) تقسیم و در قفس‌های تمیز و تحت شرایط استاندارد نگهداری شدند. حیوانات مورد مطالعه در هر گروه، تحت جراحی قرار گرفتند. ابتدا حیوانات توسط مخلوطی از کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) از طریق داخل صفاقی بیهوش شدند و در نهایت با کمک سیم مسی نازک دور تا دور عصب سیاتیک محکم بسته شد تا فشار روی عصب ایجاد گردد، سپس پوست حیوان بخیه زده شد و شرایط مناسب دمایی ایجاد گردید تا حیوان به هوش آید. حیوانات در هر گروه پس از جراحی و به هوش آمدن کامل به مدت ۱۴ روز در شرایط متعارف قرار گرفتند و از نظر آب و غذا محدودیتی نداشتند. حیوان در طی این ۱۴ روز، روی پای جراحی شده

1. N-methyl-D-aspartate



Archive of SID
www.SID.ir

تکیه نمی‌کرد و آن را روی زمین می‌کشید.

در روز آزمون (۱۴ روز بعد از بستن عصب سیاتیک)، در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه تجویز ترکیبات مورد نظر به صورت داخل صفاقی انجام شد. حجم تزریق ۰/۱ سی سی به ازای ۱۰ گرم وزن موش در نظر گرفته شده است. جهت بررسی اثر ضد دردی از آزمون صفحه داغ با درجه حرارت ۰/۲± ۵۵ درجه سانتی گراد و زمان ختم آزمایش ۴۵ ثانیه استفاده گردید. بررسی اثر ضد دردی در زمان‌های قبل از تزریق ، ۳۰ ، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق انجام شد. معیار پاسخ حیوان در این مطالعه، لیسیدن دست‌های جلویی ، برداشتن و لرزاندن پا یا پرش حیوان در نظر گرفته شده است. با توجه به حلالیت ترکیبات مورد بررسی در نرمال سالین، از نرمال سالین جهت حل نمودن کلیه ترکیبات مورد مطالعه استفاده شده است.

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نرم افزار Graphpad Prism 4.0 به کار گرفته شد. آزمون آماری مورد استفاده آنالیز واریانس یک طرفه one-way-ANOVA بوده است. در مواردی که اختلاف آماری معنی داری بین داده‌های مورد مقایسه مشاهده شده است، برای سنجش اختلاف بین گروه‌ها Post-hoc Test مناسب (Newman-keuls) استفاده گردیده است. P<0.05 بعنوان معیار معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شده است.

## یافته ها

در بخشی از مطالعه اولیه انجام شده، افزایش معنی‌داری در حساسیت حیوانات گروه کنترل به درد در موش‌های با عصب بسته شده نسبت به موش‌های سالم مشاهده گردید . اختلاف آماری معنی‌داری در بین تمامی گروه‌های مورد مطالعه در زمان قبل از تزریق مشاهده نمی‌شود. دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم آمینوگوانیدین در زمان‌های ۳۰ (p< 0.05) و ۶۰ (p< 0.05) دقیقه پس از تزریق به صورت معنی‌داری باعث افزایش آستانه درد حیوانات مورد بررسی گردیده است. دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم آمینو گوانیدین، در زمان‌های ۳۰ و۶۰ دقیقه (p< 0.01) پس از تزریق، باعث بروز تاخیر معنی‌داری در پاسخگویی حیوانات نسبت به محرک حرارتی در مقایسه با گروه کنترل گردیده است که تا ۹۰ دقیقه پس از تزریق نیز ادامه داشته است (p< 0.05). ایمی پرامین، در تمامی زمان‌های مورد بررسی اختلاف آماری معنی‌داری را با گروه کنترل منفی نشان می‌دهد که بیانگر اثر ضد دردی مناسب آن در مدل درد نوروپاتیک می‌باشد (جدول ۱).

| Time / Treatment | Pre-injection | 30 (min) After injection | 60 (min) After injection | 90 (min) After injection | 120 (min) After injection |
|---|---|---|---|---|---|
| Control (Saline) | 7.3±0.29 | 7.2±0.26 | 7.4±0.31 | 7.3±0.44 | 7.3±0.45 |
| Imipramine (40 mg/kg) | 8.3±0.43 | 19.4±1.04*** | 16.1±0.73*** | 11.3±0.62** | 9.9±0.46** |
| Aminoguanidine (25 mg/kg) | 7.7±0.29 | 8.7±0.67 | 8.6±0.75 | 8.8±1.12 | 8.7±0.61 |
| Aminoguanidine (50 mg/kg) | 8.1±0.35 | 9.6±0.42* | 9.4±0.31* | 8.8±0.49 | 8.1±0.79 |
| Aminoguanidine (100 mg/kg) | 9.2±0.58 | 10.6±0.56** | 10.6±0.42** | 10.1±0.69* | 8.6±0.25 |

**جدول ۱: بررسی اثر ضد دردی آمینوگوانیدین در دوزهای مختلف بر مدل درد نوروپاتیک در آزمون صفحه داغ نتایج بصورت Mean ± S.E.M گزارش شده است. اثر ضد دردی ترکیبات در مقایسه با گروه کنترل (سالین) بیان گردیده است. ( n=8 , *** p<0.001 , ** p<0.01 , * p< 0.05).**



www.SID.ir

در مطالعــه اثــر ضد دردی تــوأم آمینو گوانیدیــن در دوزهای مختلــف به همراه ایمی پرامین به روش صفحه داغ، زمان ۱۵ دقیقه پــس از تزریق آمینــو گوانیدین و قبــل از تزریق ایمی پرامین، زمان قبل از تزریق در نظر گرفته شــده اســت (جدول ۲). گروه دریافت کننــده دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم آمینو گوانیدیــن به همراه ایمی پرامین، در زمان قبل از تزریق ایمی پرامین، اختلاف آماری معنی‌داری با گروه کنترل منفی نشــان می‌دهــد ($p< 0.05$). اختــلاف آماری معنی‌داری بین ســایر گروه‌هــای مورد مطالعه در زمان قبــل از تزریق ایمی پرامین، مشــاهده نمی‌شــود. گروه دریافت کننده ایمی پرامین و سایر گروه‌هــای دریافت کننده دوزهــای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بــر کیلوگرم آمینو گوانیدین به همراه ایمی پرامین، در زمان۳۰ دقیقه پس از تزریق ایمــی پرامین، اختلاف آماری معنی‌داری بــا گروه کنترل منفی نشــان می‌دهند که تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نیز این اثر ضد دردی به وضوح مشاهده می‌شود. تجویز توام آمینوگوانیدین در تمامی دوزهای مورد بررســی به همراه ایمی پرامین، اثــر ضد دردی ایمی پرامین را در مدل نوروپاتی ایجاد شــده به طور معنــی‌داری افزایش داده اســت که تا ۹۰ دقیقه پس از تزریق نیز به وضوح قابل مشاهده است.

| Time / Treatment | Pre-imipramine injection | 30 (min) After imipramine injection | 60 (min) After imipramine injection | 90 (min) After imipramine injection | 120 (min) After imipramine injection |
|---|---|---|---|---|---|
| Control (Saline) | 7.3±0.29 | 7.2±0.26 | 8.1±0.62 | 7.6±0.59 | 7.6±0.43 |
| Imipramine (40 mg/kg) | 8.3±0.43 | 19.4±1.04*** | 16.1±0.73*** | 10.4±0.47** | 9.3±0.56* |
| AG (25 mg/kg) + Imipramine (40 mg/kg) | 8.2±0.41 | 22.5±1.14*** # | 18.5±0.89*** # | 10.2±0.68** | 9.1±0.46* |
| AG (50 mg/kg) + Imipramine (40 mg/kg) | 8.8±0.32 | 25.4±1.16*** ### | 21.6±0.63*** ## | 12.4±0.48*** # | 10.2±0.52** |
| AG (100 mg/kg) + Imipramine (40 mg/kg) | 9.4±0.59* | 30.4±0.85*** ### | 23.5±0.55*** ## | 15.7±0.47*** ### | 10.5±0.27*** |

**جدول ۲: بررسی اثر ضد دردی آمینوگوانیدین به همراه ایمی پرامین در مدل درد نوروپاتیک در آزمون صفحه داغ**

نتایج بصورت Mean ± S.E.M گزارش شده است. زمان ۱۵ دقیقه بعد از تزریق آمینوگوانیدین و قبل از تزریق ایمی پرامین به عنوان زمان قبل از تزریق در نظر گرفته شده است. اثر ضد دردی ترکیبــات در مقایســه با گروه کنترل ( نرمال ســالین) (*p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001) و گــروه دریافت کننده ایمی پرامین
(#p< 0.05, ### p<0.001) (n=8) بیان گردیده است.

## بحث و نتیجه گیری

براســاس مطالعات انجام شــده، اختلالات وابســته به درد به صورت ماکزیمم تا ۱۴ روز بعد از بستن عصب ایجاد می‌شوند. چهــارده روز بعد از بســتن عصب ســیاتیک، موش‌های مورد بررسی پاســخی اغراق‌آمیز به محرک حرارتی در تست Hot-plate نشان داده‌اند (۱۹-۱۵). در طی این مطالعه نیز، ۱۴ روز بعد از بستن عصب سیاتیک، میزان حساسیت به درد و تحریک پذیری حیوان بالا رفته است.

در مطالعه حاضر، ایمی پرامین در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده، اثر ضددردی را القاء نموده است. براساس مطالعات انجام شــده در گذشــته، ضدافســردگی‌های ســه حلقه‌ای به تنهایی یا همراه با ســایر داروها در درمــان دردهای نوروپاتی بــکار رفته‌انــد. داروهای ضدافســردگی ســه حلقــه‌ای دارای اثرات ضددردی در ســندرم‌های مختلف درد مزمن می‌باشــند که از ویژگی‌های ضدافســردگی آنها قابل تمییز و تشــخیص



www.SID.ir

است (۲۰ و۶). دخالت سیستم اپیوئیدی در اثرات ضددردی ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای گزارش شده است (۲۱). مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی درد نوروپاتی به خوبی شناخته نشده است. با این وجود، به نظر می‌رسد که فعالیت خودبخودی در نورون‌های حسی آسیب دیده در این مسأله نقش داشته باشد. سیستم عصبی سمپاتیک در این مسأله نقش دارد (۲۲ و۶ و۵). بنابراین، در مطالعه حاضر نیز با توجه به افزایش در پاسخ دهی به ایمی پرامین در حیوانات با عصب سیاتیک بسته شده، احتمالاً ایمی پرامین از طریق مکانیسمی مشابه با آنچه که ذکر شد، هایپرآلژزی ایجاد شده را معکوس ساخته است.

رهاسازی نیتریک اکساید نیز سیستم تسهیلی درد را آغاز نموده و منجر به افزایش پاسخ درد می‌گردد (۱۱). تولید بیش از حد نیتریک اکساید، ممکن است در بیماری‌های تخریب کننده عصب و شوک سپتیک مهم باشد (۲۳). آمینوگوانیدین، مهارگر انتخابی نیتریک اکساید سنتاز القایی است (۲۴). مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که مهارگران نیتریک اکساید سنتاز، پاسخهای درد را مهار می‌نمایند (۲۹-۲۵). در مورد نقش مهارگران نیتریک اکساید سنتاز در ایجاد اثر ضددردی در موش‌های سالم نیز شواهد متناقضی وجود دارد که به احتمال زیاد بیشتر به دوز مصرفی و نوع داروی بکار رفته مربوط می‌باشد (۳۱ و ۳۰). درد نوروپاتی ناشی از آسیب عصب محیطی، اغلب در ارتباط با التهاب موضعی و بیان بیش از حد نیتریک اکساید سنتاز القایی (i NOS) به مانند بسیاری از سیتوکین‌های التهابی در سلولهای شوان و ماکروفاژهای تازه موضعی است که بیانگر نقش محوری نیتریک اکساید در تحریک پذیری بیش از حد و احساس درد می‌باشد (۳۲). شواهد حاکی از آن است که نیتریک اکساید سنتاز، نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی آسیب مزمن عصبی ایفا می‌کند (۳۳). نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که دوزهای بالای مهارگران NOS، جهت مهار هایپرآلژزی حرارتی القایی ناشی از تزریق داخل نخاعی NMDA مورد نیاز است (۲۶). درمطالعه حاضر، آمینوگوانیدین در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده اثر ضددردی ایجاد نموده است که تأییدی بر مطالب ذکر شده می‌باشد و احتمالاً بیانگر نقش محوری نیتریک اکساید ناشی از نیتریک اکساید سنتاز القایی در تحریک پذیری بیش از حد و احساس درد می‌باشد. آمینوگوانیدین، در هر سه دوز به کار رفته در مطالعه حاضر در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده اثر ضددردی ایمی پرامین را افزایش داده است که با توجه به نقش آنتاگونیستی ایمی پرامین بر روی رسپتور NMDA و همچنین نقش آمینوگوانیدین در مهار نیتریک اکساید سنتاز القایی و کاهش تولید نیتریک اکساید، احتمال دخالت رسپتورهای NMDA و نیتریک اکساید سنتاز القایی در ایجاد درد و هیپرآلژزی حرارتی ایجاد شده وجود دارد.

## منابع


1. Guyton AC, Hall JE. Text book of medical physiology. Philadelphia: 2000: 552-63.
2. Moalem G, Xu K, Yu L. T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. Neuroscience. 2004; 129: 767-77.
3. Wilson M. Overcoming the challenges of neuropathic pain. Nurs Stand. 2002; 16: 47-53.
4. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs and several mechanisms. Clinic J Pain. 2002; 18: 343-9.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
6. Sahebgharani M, Zarrindast MR. Effect of α-adrenoceptor agents on imipramine-induced antinociception in nerve-ligated mice. Eur Neuro Psychopharmacol. 2001; 11: 99-104.
7. Eaton M. Common animal models for spasticity and pain. J Rehab Res Develop. 2003; 40: 41-54.
8. Franek M, Vaculin S, Rokyta R. GABA-B receptor agonist baclofen has non-specific antinociceptive effect in the model of peripheral neuropathy in the rat. Physiol Res. 2004; 53: 351-5.
9. Christensen D, Idanpaan-Heikkila JJ, Guilbaud G, Kayser V. The antinociceptive effect of combined systemic administration of morphine and the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 in a rat model of peripheral neuropathy. Br J Pharmacol. 1998; 125: 1641-50.
10. Buccafusco JJ, Terry AV, Shuster L. Spinal NMDA receptor - nitric oxide mediation of the expression of morphine withdrawal symptoms in the rat. Brain Res. 1995; 679: 189-99.
11. Lin CR, Chuang YC, Cheng JT, Wang CJ, Yang LC. Intrathecal clonidine decreases spinal




Archive of SID

www.SID.ir

nitric oxide release in a rat model of complete freund's adjuvant induced inflammatory pain. Inflammation. 2002; 26: 161-6.
12. Lyden P, Wahlgren NG. Mechanisms of action of neuroprotectants in stroke. J Stroke Cerebrovas Dis. 2000; 9: 9-14.
13. Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F. Novel effects of nitric oxide. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001; 41: 203-36.
14. Thomas G, Ramwell PW. Nitric oxide, donors and inhibitors. In katzung,s, Basic and Clinical Pharmacology. New York: McGraw-Hill; 2004.
15. Yamamoto T, Ohtori S, Chiba T. Effects of pre-emptively administered nociceptin on the development of thermal hyperalgesia induced by two models of experimental mononeuropathy in the rat. Brain Res. 2000; 871: 192-200.
16. Hogan QH, Mccallum JB, Sarantopoulos C, Aason M, Mynlieff M, Kwok W, et al. Painful neuropathy decreases membrane calcium current in mammalian primary afferent neurons. Pain. 2000; 86: 43-53.
17. Zarrindast MR, Valizadeh S, Sahebgharani M. GABAB receptor mechanism and imipramine-induced antinociception in ligated and non-ligated mice. Eur J Pharmacol. 2000; 407: 65-72.
18. Karimi GR, Tabrizian k, Rezaee R. Evaluation of the analgesic effect of dextromethorphan and its interaction with nitric oxide on sciatic nerve ligated rats. J Acupunct Meridian Stud. 2010; 3: 38-42.
19. Xu M, Bruchas MR, Ippolito DL, Gendron L, Chavkin C. Sciatic nerve ligation-induced proliferation of spinal cord astrocytes is mediated by opioid activation of p38 mitogen-activated protein kinase. J Neurosci. 2007; 27: 2570-81.
20. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Therapeutic outcome in neuropathic Pain: relationship to evidence of nervous system lesion. Eur J Neurol. 2004; 11: 545-53.
21. Bhargava VK, Saha L. Cholinergic mechanism in imipramine and morphine antinociception. Ind J Pharmacol. 2001; 33: 212-4.
22. Fishman SM, Teichera D. Challenges and choices in drug therapy for chronic pain. Clev Clinic J Med. 2003; 70: 119-37.
23. Ruiter JD. Narcotic analgesics; "nuclear modified" morphine. Principles Drug Act. 2000; 2: 1-13.
24. Osborne MG, Coderre TJ. Effects of intrathecal administration of nitric oxide synthase inhibitors on carrageenan-induced thermal hyperalgesia. Br J Pharmacol. 1999; 126: 1840-6.
25. Ferreira J, Santos ARS, Calixto JB. The role of systemic, spinal and supraspinal L-arginine–nitric oxide–cGMP pathway in thermal hyperalgesia caused by intrathecal injection of glutamate in mice. Neuropharmacology. 1999; 38: 835-42.
26. Larson AA, Kovacs KJ, Cooper JC, Kitto KF. Transient changes in the synthesis of nitric oxide result in long-term as well as short-term changes in acetic acid-induced writhing in mice. Pain. 2000; 86: 103-11.
27. Glutekin H, Ahmedov V. The roles of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. Yakugaku Zasshi. 2006; 126: 117-21.
28. Tanabe M, Nagatani Y, Saitoh K, Takasu K, Ono H. Pharmacolog ical assessments of nitric oxide synth ase isoform s and downstream diversity of NO signaling in the maintenance of ther mal and mechanic al hypersensitivity af ter peripheral nerve injury in mice. Neuropharmacology. 2009; 56: 702-8.
29. Hosseini M, Taiarani Z, Hadjzadeh MA, Salehabadi S, Tehranipour M, Alaei HA. Different responses of nitric oxide synthase inhibition on morphine-induced antinociception in male and female rats. Pathophysiology. 2010.
30. Lipton SA, Stamler JS. Actions of redox-related congeners of nitric oxide at the NMDA receptor. Neuropharmacology. 1994; 33: 1229-33.
31. Machelska H, Ocki RP, Ocka BP. Inhibition of nitric oxide synthase enhances antinociception mediated by mu, delta and kappa opioid receptors in acute and prolonged pain in the rat Spinal cord. J Pharmacol Exp Ther. 1997; 282: 977-84.
32. Fujita T, Kamisaki Y, Yonehara N. Nitric



Archive of SID
www.SID.ir

oxide- induced increase of excitatory amino acid levels in the trigeminal nucleus caudalis of the rat with tactile hypersensitivity evoked by the loose-ligation of the inferior alveolar nerves. J Neurochem. 2004; 91: 558-67.

33. Wu WP, Hao JX, Ongini E, Impagnatiello F, Presotto C, Hallin ZW, et al. A nitric xoide (NO)-releasing derivative of gabapentin, NCX 8001, alleviates neuropathic Pain-like behavior after spinal cord and peripheral nerve injury. Br J Pharmacol. 2004; 141: 65-74.

## Evaluation of antinociceptive effects of a selective iNOS inhibitor and imipramine in sciatic nerve-ligated mice by hot-plate test

Kaveh Tabrizian[1], Pouria Tabrizian[2], Ali Rostami Shokravi[2] and Mohammad Reza Jafari[2]

### Abstract

**Introduction:** The underlying mechanisms of neuropathic pain are poorly understood. Because of limited efficacy of opioids in this pain state, this study was designed to evaluate the influence of selective inducible nitric oxide synthase inhibitor (Aminoguanidine) alone and on combination with imipramine on sciatic nerve- ligated mice by hot-plate test.

**Materials and Methods:** This work was accomplished on sixty four (64) male mice that were divided randomly in aminoguanidine, imipramine, saline, aminoguanidine-imipramine received groups (eight mice in each). All drugs were dissolved in saline and were injected intraperitoneally (i.p). Pain sensitivity was assessed on day 14 after sciatic nerve ligation, using the hot-plate test before and following drug administrations for two hours.

**Results:** Significant sensitivity and hyperalgesia were observed following the sciatic nerve ligation, 14 days after surgery. Administration of aminoguanidine (50 and 100 mg/kg, i.p) induced significant analgesia compared to control animals. Latency periods after co-administrations of aminoguanidine and imipramine increased significantly compared to imipramine-treated animals.

**Conclusion:** Findings of this study revealed that inducible nitric oxide synthase may play an important role in the development of such sciatic nerve ligated-evoked pathological pain conditions. However, further studies with more underlying mechanisms of neuropathic pain are recommended.

**Keywords:**
Neuropathic pain, inducible nitric oxide synthase, Sciatic nerve, Imipramine, Hot-plate

1Faculty of Pharmacy, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran
E-mail: k tabrizian2010@yahoo.com
2Department of Physiology and Pharmacology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran



Archive of SID
www.SID.ir