

بررسی تداخل اثر بی دردی حاصل از JWH133 و دوزهای معمول و بسیار ناچیز سلوکسیب در موش سوری

دکتر زهرا قهرمانی^۱، دکتر سوده رضائی کلج^۲، دکتر محمدرضا زرین دست^۳، دکتر بیژن جهانگیری^۴

دکتر محمدرضا جعفری^۴

نویسنده مسئول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی jafarimrj@yahoo.com

دریافت: ۸۸/۶/۹ پذیرش: ۸۸/۶/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: JWH133 به عنوان آگونیست گیرنده کانابینوئیدی-۲ شناخته شده است که واجد اثر ضد درد است. سلوکسیب (یک مهار کننده اختصاصی آنزیم سیکلوکسیژناز ۲) به عنوان یک داروی ضد درد، کاربرد بالینی دارد و احتمالاً در مسیر سیکلوکسیژناز به همراه اثر بی دردی کانابینوئیدها دخالت می نماید. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر سلوکسیب با دوز معمول و ناچیز بر بی دردی حاصل از JWH133 بوده است.

روش بررسی: در این مطالعه تداخل احتمالی تزریق دوز معمول (۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و بسیار ناچیز (۲۵ و ۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم) سلوکسیب بر روی اثر بی دردی حاصل از تزریق داخل صفاقی JWH133 با استفاده از آزمون فرمالین در موش سوری بررسی شده است. **یافته ها:** JWH133 فقط در مرحله یک آزمون فرمالین، اثر بی دردی نشان داد. دوز معمول (۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و دوز بسیار ناچیز سلوکسیب (۲۵ تا ۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم) اثر بی دردی JWH133 را تقویت نمود. **نتیجه گیری:** به نظر می رسد که سلوکسیب اثر بی دردی حاصل از JWH133 را تحت تاثیر قرار داده است و در ضمن دوز معمول سلوکسیب در تضاد با دوز بسیار ناچیز این دارو در آزمون فرمالین در موش سوری تاثیر گذار بوده است.

واژگان کلیدی: JWH133، بی دردی، سلوکسیب، دوز ناچیز و موش سوری

مقدمه

اشاره نمود (۱). کانابینوئیدهای درون زاد واجد اثر بی دردی هستند که این اثر از نظر قدرت و میزان تاثیر، قابل مقایسه با اوپیوئیدها می باشد. حداقل بخشی از تاثیر

سیستم کانابینوئیدی درون زاد در تعدادی از فرایندهای فیزیولوژیک نقش دارد از جمله آنها می توان به درک حس درد، تعدیل رهاسازی میانجی های عصبی، یادگیری و حافظه

۱- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- پزشک عمومی، دانشجوی تخصصی اعصاب داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۳- دکترای تخصصی فارماکولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- دکترای تخصصی فارماکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

روش بررسی

حیوان آزمایشگاهی: در این تحقیق موش‌های سوری نر در محدوده‌ی وزنی ۲۹/۹-۲۰/۴ گرم مورد استفاده قرار گرفت. موش‌ها در گروه‌های ۷ تایی در قفس‌های پلاستیکی مخصوص (Plexiglas) با دوره‌های ۱۲ ساعته‌ی روشنایی و تاریکی با درجه‌ی حرارت 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد پرورش داده شدند. به آنها آب و غذای استاندارد داده شد. هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفت و تمام مراحل انجام شده منطبق بر روش‌های مصوب برای استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی بود.

JWH133 و سلوکوسیب از شرکت سیگما-آلدریچ خریداری شدند. امولسیون JWH133 با استفاده از حامل ۵٪ روغن سویا و دی‌متیل سولفاکساید [Dimethylsulfoxide, (DMSO)]، در سرم نمکی تهیه شد و سوسپانسیون سلوکوسیب در سرم نمکی آماده گردید، تمام داروها به جز فرمالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. هفت موش در هر گروه آزمایش استفاده شد. آزمایشاتی که تزریقات متعدد داخل صفاقی انجام می‌شد، دوزها طوری تنظیم شده بود که هر حیوان حداکثر، حجمی معادل ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم دریافت نماید. در یک سری از آزمایشات، موش‌ها در گروه شاهد، ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم سرم فیزیولوژی یا حامل JWH133 به صورت داخل صفاقی دریافت و بقیه‌ی موش‌ها ۲۵ دقیقه قبل از آزمون نرمال ۰/۰۱، ۰/۱ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم JWH133، به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در سری دیگری از آزمایشات داروی سلوکوسیب را بر روی موش‌ها با دوزهای معمول ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به صورت داخل صفاقی و دوزهای بسیار پایین ۲۵ و ۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم، به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون فرمالین همراه با حامل JWH133 یا ۰/۰۱، ۰/۱ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از JWH133، به صورت داخل صفاقی، ۲۵ دقیقه قبل از آزمون

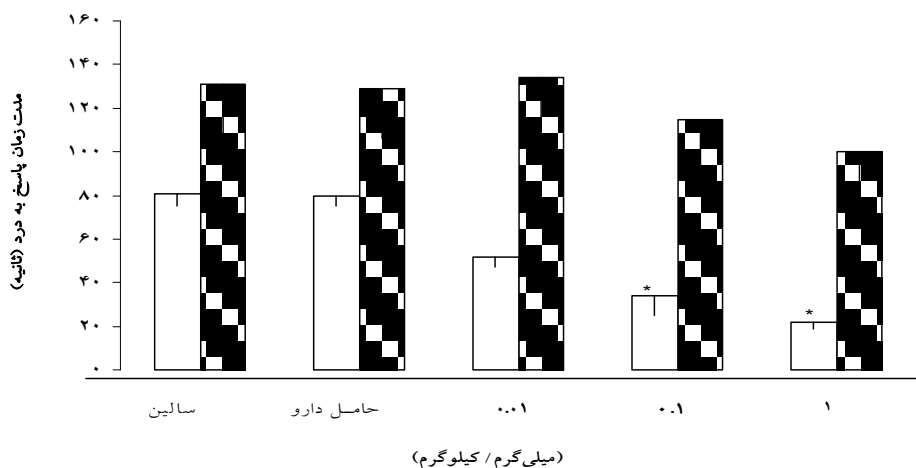
بی‌دردی کانابینوئیدهای درون زاد به تتراهیدروکانابینول [Tetrahydrocannabinol(THC)] نسبت داده می‌شود، زیرا اثر بی‌دردی حاصل از THC در مدل‌های مختلف حیوانی آزمایش شده است (۴-۲). مکانیسم بی‌دردی حاصل از کانابینوئیدهای درون زاد هنوز به خوبی شناخته نشده است، منتها براساس مشاهدات آزمایشگاهی به نظر می‌رسد که این مکانیسم متفاوت از مکانیسم بی‌دردی حاصل از اپیوئیدهاست (۵). در سطح مولکولی، THC، اثر بی‌دردی خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های ویژه‌ی متصل به پروتئین جی اعمال می‌کند که به عنوان گیرنده‌های کانابینوئیدی ۱ (CB_1)، که عمدتاً در مغز (۶) و گیرنده‌های CB_2 ، که عمدتاً در محیط یافت می‌گردند (۷) شناخته می‌شود. آگونیست‌های اختصاصی هر دو گیرنده (CB_1 و CB_2) شناخته شده است. آگونیست‌های متعددی برای گیرنده‌ی CB_2 ساخته شده که در میان آنها JWH133 تمایل زیادی به این گیرنده دارد (۸).

برای آزمودن اثر بی‌دردی، از آزمون استاندارد تزریق فرمالین زیرجلدی استفاده شد که توسط دنیس و دوبویسون (Deniz, Dubuisson) در سال ۱۹۷۷ ابداع شد و سپس توسط تی‌جولسن (Tjolsen) در سال ۱۹۹۲ اصلاح گردید (۹، ۱۰). از آنجایی که حداقل بخشی از مکانیسم بی‌دردی حاصل از THC از طریق مسیر سیکلوکسیژناز (COX) است (۱۲ و ۱۱)، از طرف دیگر دوزهای معمول سلوکوسیب (یک آنتاگونیست انتخابی COXII) اثرات متضادی در مقایسه با دوزهای بسیار پایین آن در یادگیری وابسته به مورفین داشته‌اند (۱۳). مطالعه‌ی حاضر به دنبال دهدف بود. هدف اول بررسی اثر سلوکوسیب بر بی‌دردی حاصل از JWH133 و هدف دوم مقایسه‌ی اثرات دو طیف دوز سلوکوسیب شامل دوزهای معمول (میلی‌گرم در کیلوگرم) و دوزهای بسیار ناچیز (نانوگرم در کیلوگرم) بر بی‌دردی حاصل از JWH133 بود.

عنوان پاسخ درد در نظر گرفته شد. میانگین مجموع مدت زمان لیس زدن و یا گاز گرفتن یا مابین زمان‌های صفر تا ۵ دقیقه‌ی اول به‌عنوان مرحله اول و ۱۵ تا ۵۰ دقیقه‌ی دوم به‌عنوان مرحله دوم را، پاسخ درد پس از تزریق فرمالین در نظر گرفتیم. آنالیز واریانس (آنوا) یکطرفه و بدنال آن آزمون تکمیلی نیومن کول (Newman-Keuls) برای ارزیابی بی‌دردی حاصل از یک دارو استفاده شد. آنالیز واریانس دوطرفه و بدنال آن آزمون تکمیلی شیفته (Scheffe) برای کشف اثر سینرژیسم (synergism) یا آنتاگونیسم میان دوزهای مختلف سلوکوکسیب و JWH133 مورد استفاده قرار گرفت. تفاوت بین میانگین گروه‌ها از لحاظ آماری زمانی با اهمیت تلقی شد که حداقل $P < 0.05$ بدست آمد.

نتایج

اثر تجویز آگونیست CB_1 بر درک درد در آزمون فرمالین: نمودار ۱ نمایانگر اثر دوزهای مختلف JWH133 در موش‌ها در هر دو مرحله‌ی یک و دو آزمون فرمالین می‌باشد.



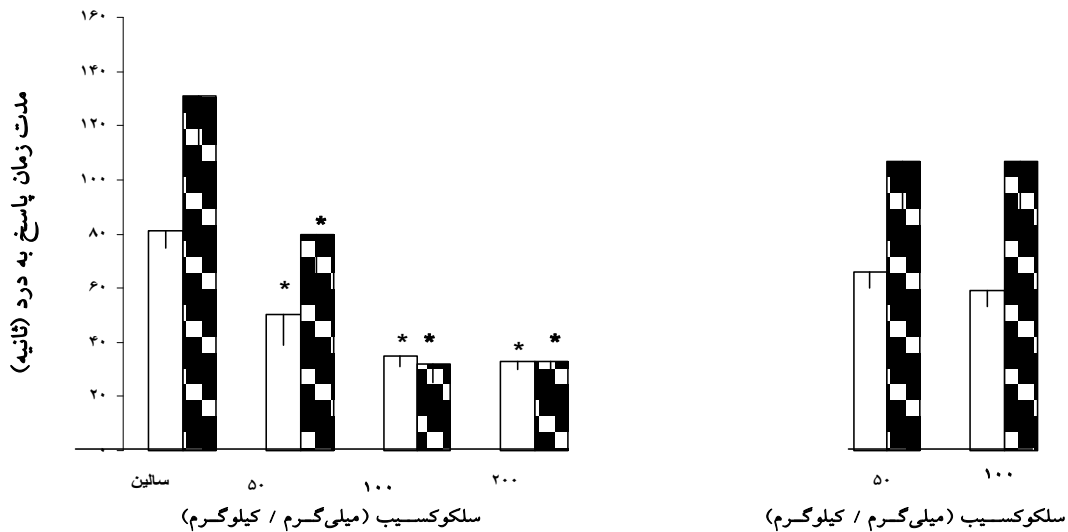
نمودار ۱: تاثیر تجویز دوزهای مختلف JWH133 بر مدت پاسخ درد در آزمون فرمالین در مقایسه با گروه شاهد. ستون‌های سمت چپ نمایانگر مرحله‌ی اول و ستون‌های سمت راست نمایانگر مرحله‌ی دوم آزمون فرمالین می‌باشد. هر ستون بیان‌گر میانگین \pm خطای استاندارد ۷ حیوان می‌باشد. ($P < 0.05$) * گروه شاهد دریافت‌کننده‌ی حامل دارو بود.

فرمالین تجویز کردند. در آزمون درد به روش فرمالین، تزریق فرمالین منجر به یک پاسخ دو مرحله‌ای می‌گردد، که در بر دارنده‌ی پاسخ‌های رفتاری (۹) و الکتروفیزیولوژیک (۱۴) می‌باشد، مرحله‌ی اول یک پاسخ مربوط به حجم داروی تزریق شده می‌باشد و مرحله‌ی دوم با حساسیت نورن‌های مرتبط با درد در هر دو سطح گیرنده و شاخ خلفی نخاع مرتبط است (مرحله‌ی ۱ و ۲ آزمون فرمالین) (۱۰). به موش‌ها حداقل ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین و شروع آزمون فرصت داده شد تا با محیط آزمایشگاه تطابق یابند. سپس حجمی معادل ۲۵ واحد از فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای عقبی سمت راست حیوان با استفاده از سرنگ انسولین تزریق شد. بلافاصله پس از تزریق فرمالین موش‌ها تک تک داخل یک استوانه‌ی پلاستیکی بر روی یک سطح شیشه‌ای صاف گذاشته شده، یک آئینه با زاویه‌ی ۴۵ درجه زیر استوانه تعبیه شده بود که امکان مشاهده‌ی دقیق کف پای موش‌ها را فراهم می‌آورد. پاسخ درد، بلافاصله پس از تزریق فرمالین برای یک محدوده‌ی زمانی ۵۰ دقیقه‌ای ارزیابی شد. مجموع مدت نرمان لیس زدن یا گاز گرفتن پای مزبور به

کیلوگرم دارو به دست آمد. اما دارو هیچ‌گونه اثر ضد درد بارز در مرحله‌ی دوم آزمون فرمالین نشان نداد ($F(4,30)=0.385$ ، $P=0.818$).

اثرات سلوکسیب بردرک درد در آزمون فرمالین: شکل ۲ نمایانگر اثر دوزهای معمول (میلی‌گرم در کیلوگرم) و بسیار کم ULD (نانوگرم در کیلوگرم) سلوکسیب بر روی آزمون فرمالین در هر دو مرحله‌ی یک و دو در آزمون فرمالین می‌باشد.

حامل JWH133 هیچ‌گونه اثر بی‌دردی در مرحله‌ی یک و دو نشان نداد ($P>0.05$). آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق JWH133 با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی یک پاسخ بی‌دردی وابسته به دوز را فقط در مرحله اول دارد. بر اساس تست آن‌دا ($FC(4,30)=17.14$ ، $P<0.0001$) بر اساس تست نیومن کنت ($P<0.05$) حداکثر پاسخ با دوز یک میلی‌گرم بر



نمودار ۲: تاثیر تجویز دوزهای مختلف سلوکسیب بر مدت پاسخ درد در مقایسه با گروه شاهد. ستون‌های سمت چپ نمایانگر مرحله‌ی اول و ستون‌های سمت راست نمایانگر مرحله‌ی دوم آزمون فرمالین می‌باشد. هر ستون بیان‌گر میانگین \pm خطای استاندارد ۷ حیوان می‌باشد. ($P<0.05$) * گروه شاهد دریافت‌کننده سرم نمکی بود.

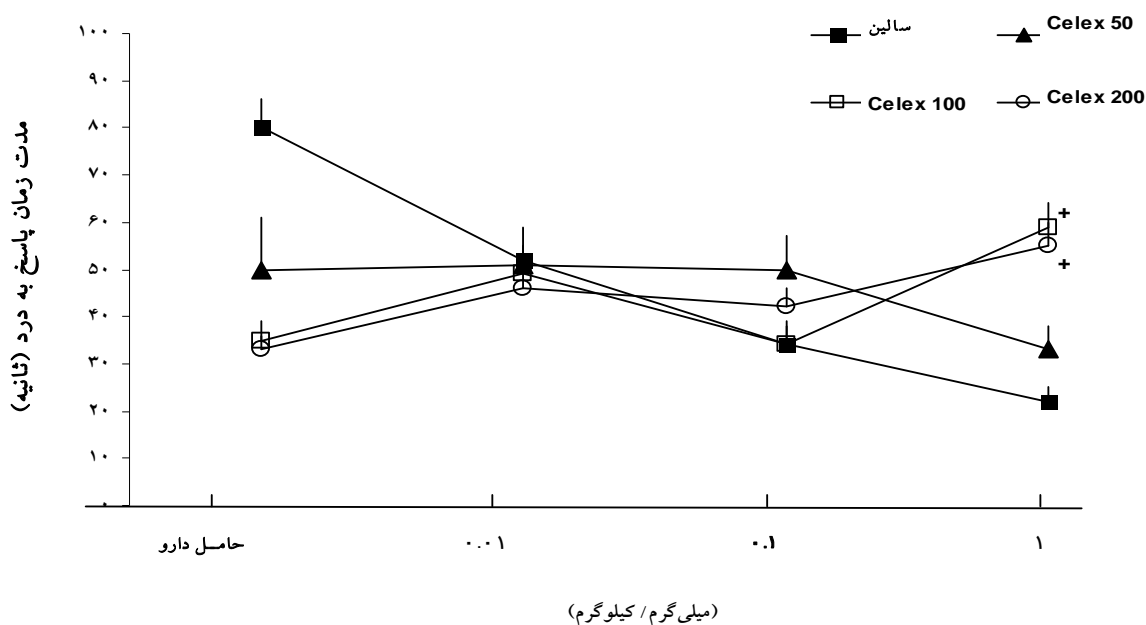
آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق داخل صفاقی دوزهای ۲۵ و ۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم سلوکسیب هیچ‌گونه اثر بی‌دردی در هر دو مرحله نشان نداد: برای مرحله‌ی اول $P=0.065$ و برای مرحله‌ی دوم $P=0.797$ بود.

اثرات سلوکسیب در دوزهای میلی‌گرم بر کیلوگرم و نانوگرم بر کیلوگرم بر روی بی‌دردی حاصل از JWH133

آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق داخل صفاقی دوزهای معمول سلوکسیب (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث القای یک اثر بی‌دردی در هر دو مرحله‌ی اول و دوم آزمون گردید، در مرحله‌ی اول آزمون ($P<0.0001$) و ($P<0.05$) بر اساس آزمون نیومن-کول) در مرحله‌ی دوم آزمون ($P<0.0001$) و ($P<0.05$) بر اساس آزمون نیومن-کول)

در مرحله‌ی اول آزمون فرمالین: آنالیز واریانس دوپرفه نشان داد که در مرحله‌ی اول اثر بی‌دردی JWH133 تحت تاثیر دوز معمول سلوکسیب قرار می‌گیرد. برای دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P < 0/0001$) برای دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و برای دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (نمودار ۳). ($P = 0/017$) وجود دارد (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و بیشترین دوز مؤثر JWH133 (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) وجود دارد ($P = 0/017$) (نمودار ۳).

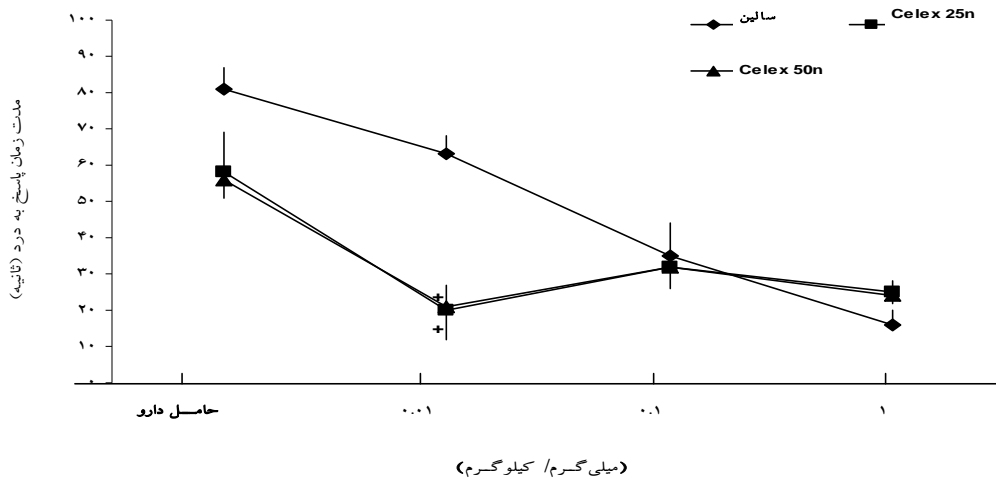
در مرحله‌ی اول آزمون فرمالین: آنالیز واریانس دوپرفه نشان داد که در مرحله‌ی اول اثر بی‌دردی JWH133 تحت تاثیر دوز معمول سلوکسیب قرار می‌گیرد. برای دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P < 0/0001$) برای دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و برای دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (نمودار ۳). ($P = 0/017$) وجود دارد (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و بیشترین دوز مؤثر JWH133 (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) وجود دارد ($P = 0/017$) (نمودار ۳).



نمودار ۳: تاثیر تجویز دوزهای معمول (میلی‌گرم بر کیلوگرم) سلوکسیب (۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر بی‌دردی حاصل از تزریق JWH133 در موش سوری در مرحله‌ی ۱ آزمون فرمالین. هر ستون بیان‌گر میانگین \pm خطای استاندارد ۷ حیوان می‌باشد. ($P < 0/05$) (+ = مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم JWH133 صورت گرفت).

از طرف دیگر آنالیز واریانس دوپرفه نشان داد که اثر بی‌دردی حاصل از تزریق داخل صفاقی JWH133 تحت تاثیر دوزهای بسیار ناچیز، نانوگرم بر کیلوگرم (ng/kg) سلوکسیب (۲۵ و ۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم) قرار می‌گیرد. آزمون تکمیلی شف نشان داد که یک تداخل اثر هم افزایی بودند. ($P = 0/04$ و $P = 0/02$) (نمودار ۴).

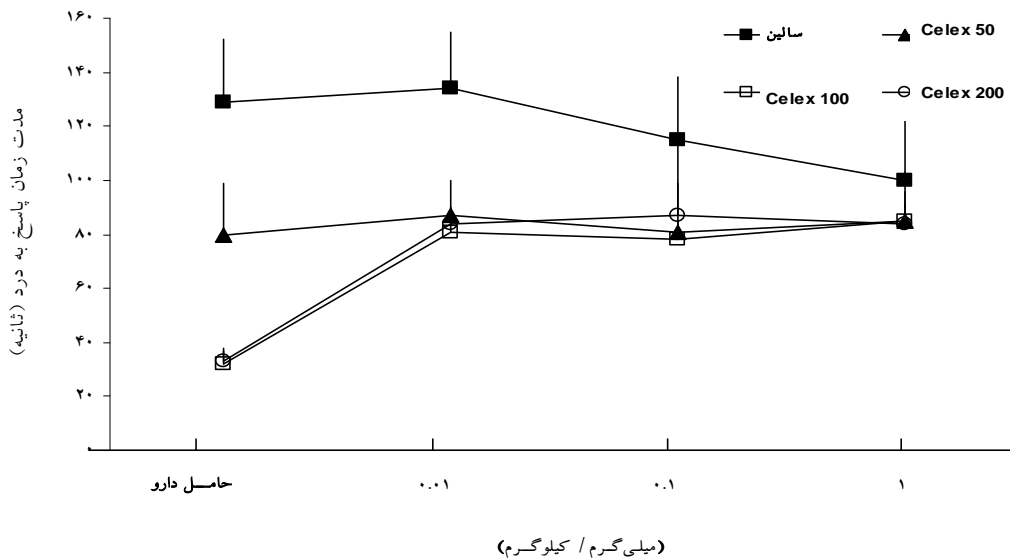
از طرف دیگر آنالیز واریانس دوپرفه نشان داد که اثر بی‌دردی حاصل از تزریق داخل صفاقی JWH133 تحت تاثیر دوزهای بسیار ناچیز، نانوگرم بر کیلوگرم (ng/kg) سلوکسیب (۲۵ و ۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم) قرار می‌گیرد. آزمون تکمیلی شف نشان داد که یک تداخل اثر هم افزایی بودند. ($P = 0/04$ و $P = 0/02$) (نمودار ۴).



نمودار ۴: تاثیر تجویز دوزهای بسیار ناچیز سلوکوسیب (۲۵ و ۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم) بر بی‌دردی حاصل از تزریق JWH133 در موش سوری در مرحله ۱ آزمون فرمالین. هر ستون بیان‌گر میانگین \pm خطای استاندارد ۷ حیوان می‌باشد. ($P < 0.05$) (مقایسه با گروه دریافت‌کننده ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم JWH133 صورت گرفت).

هم افزایی و یا آنتاگونیستی میان JWH133 و سلوکوسیب در مرحله‌ی دوم آزمون فرمالین دیده نشد (نمودار ۵).

اثرات سلوکوسیب بر روی بی‌دردی حاصل از JWH133 در مرحله‌ی دوم آزمون فرمالین: براساس آزمون تکمیلی شیفته هیچ نوع تداخل اثر



نمودار ۵: تاثیر تجویز دوزهای معمول (میلی‌گرم بر کیلوگرم) سلوکوسیب (۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر بی‌دردی حاصل از تزریق JWH133 در موش سوری در مرحله‌ی ۲ آزمون فرمالین. هر ستون بیان‌گر میانگین \pm خطای استاندارد ۷ حیوان می‌باشد.

بحث

میزان گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است (۳۰-۲۸). چن و همکاران نشان دادند که غلظت‌های نانومول آگونیست‌های اویپوئیدی زمان پتانسیل عمل را افزایش می‌دهند در حالی که غلظت‌های میکرومول دارو اثراتی مخالف داشته‌اند (۳۱). اولیو مدمنت نشان داده‌اند که تزریق غلظت‌های نانومول مرفین موجب افزایش رهاسازی انکفالین شده است در حالی که تجویز غلظت‌های میلی‌مول موجب کاهش رهاسازی آن شده است (۳۲). بنابراین اگرچه نتایج مطالعه‌ی حاضر در مورد تاثیر متضاد دوزهای معمول و دوز بسیار ناچیز یک دارو (نانوگرم بر کیلوگرم)، یافته‌ی جدیدی نبود، ولی اولین مطالعه‌ای بود که اثرات متضاد دوز معمول یک مهار کننده‌ی سیکلواکسیژناز ۲ (سلوکسیب) در مقایسه با دوز نانوگرم بر کیلوگرم آن را بر بی‌دردی حاصل از تحریک گیرنده‌های کانابینوئیدی (CB_1) نشان داد. کانابینوئیدها به عنوان داروهای ضددرد خواص فارماکولوژیک مشابه‌ای با اویپوئیدها دارند. ترکیب اویپوئیدها و NSAID ها موجب ایجاد یک تداخل هم‌افزایی در بی‌دردی شده است که این موضوع امکان کاهش دوز هر دو دارو و در نتیجه، کاهش عوارض جانبی آنها در مقایسه با زمانی که به تنهایی استفاده می‌شوند را فراهم می‌کند (۳۳ و ۳۴). این در حالی است که نتایج مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد که اثر بی‌دردی حاصل از کانابینوئیدها به وسیله‌ی دوز معمول سلوکسیب مهار می‌گردد. در حالی که هر دوی این داروها در دوز به کار رفته به تنهایی واجد اثر بی‌دردی می‌باشند. از طرف دیگر دوزهای بسیار ناچیز سلوکسیب در آزمون فرمالین در موش سوری یک تداخل هم‌افزایی با JWH133 نشان داده است، در حالی که این دو دارو در دوزهای بسیار ناچیز به تنهایی اثر بی‌دردی از خود نشان نمی‌دهند.

نتیجه‌گیری

بنابراین اگر به دنبال تاثیر هم‌افزایی سلوکسیب

نتایج مطالعه‌ی حاضر، تاثیر بی‌دردی JWH133 (آگونیست اختصاصی گیرنده‌ی CB_1) در آزمون فرمالین در موش سوری را نشان داد که این نتیجه منطبق با مطالعات انجام شده قبلی می‌باشد (۱۵). نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که تزریق یک مهار کننده‌ی اختصاصی آنزیم COXII (سلوکسیب) اثر بی‌دردی حاصل از JWH133 را مهار می‌کند. در این ارتباط یک اختلاف نظر وجود دارد، برخی تحقیقات یک اثر هم‌افزایی در بی‌دردی حاصل از تجویز هم‌زمان داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) و کانابینوئیدها را گزارش نموده‌اند (۱۶ و ۱۷) در حالی که برخی مطالعات دیگر یک تاثیر آنتاگونیستی اثر بی‌دردی را گزارش کرده‌اند (۲۰-۱۸). ممکن است این اختلاف نتیجه، میان مطالعه‌ی حاضر و مطالعاتی که تقویت اثر بی‌دردی را گزارش کرده‌اند ناشی از کاربرد NSAID غیر اختصاصی همچون ایندومتاسین در آن مطالعات باشد در حالی که در مطالعه‌ی حاضر یک مهار کننده‌ی انتخابی COXII (celecoxib) مورد استفاده قرار گرفته است همچنین ممکن است تفاوت جنس و گونه‌ی حیوان به کار رفته در این دو مطالعه دخالت داشته باشد. از طرف دیگر مطالعات پیشین نشان داده‌اند که کانابینوئیدها رهاسازی آراشیدونیک اسید درون زاد را تحریک و سنتز پروستاگلاندین‌ها را القاء می‌نمایند (۲۵-۲۱) که این موضوع می‌تواند توجیه کننده‌ی تداخل آنتاگونیستی میان تاثیر بی‌دردی دوزهای معمول JWH133 و سلوکسیب (میلی‌گرم در کیلوگرم) باشد. براساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، دوزهای معمول سلوکسیب و دوزهای بسیار کم آن بر بی‌دردی حاصل از JWH133 در مرحله‌ی یک، تاثیر متضاد نشان دادند که این اثر مطابق با نتایج مطالعات متعدد دیگری است که نشان داده‌اند اثر دوزهای معمول برخی داروها متضاد دوزهای بسیار کم آنها می‌باشد (۲۷ و ۲۶) اویپوئیدها از جمله داروهایی هستند که فارماکولوژی دوزهای بسیار کم آنها به

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از نتایج یک پایان نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی می‌باشد که از طرف معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان به صورت طرح مصوب مورد حمایت مالی قرار گرفته است که بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را ابراز می‌دارند.

وکانابینوئیدها به عنوان یک کاربرد هم‌زمان بالینی باشیم، لازم است به نتایج حاصل از دوزهای مختلف دارو توجه داشته باشیم که این امر محتاج انجام مطالعات بیشتر در گونه‌های دیگر حیوانی و روش‌های دیگر ارزیابی درد و نیز مطالعات بالینی کنترل شده می‌باشد.

منابع

- 1- Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005; 40: 2-14.
- 2- Dogrul A, Gul H, Akar A, Yildiz O, Bilgin F, Guzeldemir E. Topical cannabinoid antinociception: synergy with spinal sites. *Pain*. 2003; 105: 11-6.
- 3- Yesilyurt O, Dogrul A, Gul H, et al. Topical cannabinoid enhances topical morphine antinociception. *Pain*. 2003; 105: 303-8.
- 4- Yeşilyurt O, Dogrul A. Lack of cross-tolerance to the antinociceptive effects of systemic and topical cannabinoids in morphine-tolerant mice. *Neurosci Lett*. 2004; 371: 122-7.
- 5- Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1986; 38: 151-78.
- 6- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561-4.
- 7- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M.

- Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365: 61-5.
- 8- Huffman JW, Liddle J, Yu S, et al. 3-(1',1'-Dimethylbutyl)-1-deoxy-delta8-THC and related compounds: synthesis of selective ligands for the CB2 receptor. *Bioorg Med Chem*. 1999; 7: 2905-14.
- 9- Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 1977; 4: 161-74.
- 10- Tjølsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*. 1992; 51: 5-17.
- 11- Hunter SA, Burstein S, Renzulli L. Effects of cannabinoids on the activities of mouse brain lipases. *Neurochem Res*. 1986; 11: 1273-88.
- 12- Hunter SA, Burstein SH. Receptor mediation in cannabinoid stimulated arachidonic acid mobilization and anandamide synthesis. *Life Sci*. 1997; 60: 1563-73.
- 13- Khalilzadeh A, Tayebi Meybodi K, Vakili Zarch A, Zarrindast MR, Djahanguiri B. Discrepancy between effects of milligram and

nanogram doses of a COX-2 inhibitor (celecoxib) on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Brain Res Bull.* 2005; 67: 443-7.

14- Dickenson AH, Sullivan AF. Peripheral origins and central modulation of subcutaneous formalin-induced activity of rat dorsal horn neurons. *Neurosci Lett.* 1987; 83: 207-11.

15- Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, et al. CB2 cannabinoid receptor mediation of antinociception. *Pain.* 2006; 122: 36-42.

16- Gühring H, Hamza M, Sergejeva M, et al. A role for endocannabinoids in indomethacin-induced spinal antinociception. *Eur J Pharmacol.* 2002; 454: 153-63.

17- Guindon J, De Léan A, Beaulieu P. Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain. *Pain.* 2006; 121: 85-93.

18- Yamaguchi T, Shoyama Y, Watanabe S, Yamamoto T. Behavioral suppression induced by cannabinoids is due to activation of the arachidonic acid cascade in rats. *Brain Res.* 2001; 889: 149-54.

19- Anikwue R, Huffman JW, Martin ZL, Welch SP. Decrease in efficacy and potency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by chronic delta(9)-tetrahydrocannabinol administration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303: 340-6.

20- Guindon J, Beaulieu P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a

model of neuropathic pain. *Neuropharmacology.* 2006; 50: 814-23.

21- Burstein S, Hunter SA. Prostaglandins and cannabis-VIII. Elevation of phospholipase activity by cannabinoids in whole cells and subcellular preparations. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21: 240-8S.

22- Burstein S, Hunter SA, Ozman K. Prostaglandins and cannabis. XII. The effect of cannabinoid on the synthesis of prostaglandins by human lung fibroblast. *Mol Pharmacol.* 1983; 23: 121-6.

23- Bhattacharya SK. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) increases brain prostaglandins in the rat. *Psychopharmacology.* 1986; 90: 499-502.

24- Laviolette M, Belanger J. Role of prostaglandins in marijuana-induced bronchodilation. *Respiration.* 1986; 49: 10-5.

25- Hunter SA, Audette CA, Burstein S. Elevation of brain prostaglandin E2 levels in rodents by delta-1-tetrahydrocannabinol. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1991; 43: 185-90.

26- Shen KF, Crain SM. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res.* 1997; 757: 176-90.

27- Jonas W, Lin Y, Tortella F. Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low dose glutamate. *Neuroreport.* 2001; 12: 335-9.

28- Crain SM, Shen KF. Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby

increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic co-treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 10540-4.

29- Crain SM, Shen KF. Acute thermal hyperalgesia elicited by low- dose morphine in normal mice is blocked by ultra-low dose naltrexone, unmasking potent opioid analgesia. *Brain Res*. 2001; 888: 75-82.

30- Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300: 588-96.

31- Chen GG, Chalazonitis A, Shen KF, Crain SM. Inhibitor of cyclic AMP-dependent protein kinase blocks opioid-induced prolongation of the

action potential of mouse sensory ganglion neurons in dissociated cell cultures. *Brain Res*. 1988; 462: 372-7.

32- Olive MF, Maidment NT. Opioid regulation of pallidal enkephalin release: bimodal effects of locally administered mu and delta opioid agonists in freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 285: 1310-6.

33- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: Rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 257-64.

34- Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA, Zarringhalam NM, Zheng H, Newman K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther*. 2004; 6: 2003-14.

Archive of SID

Interaction between JWH133-induced Antinociception and two extreme Doses of Celecoxib

Ghahremani Z¹, Rezaee-Kalaj S¹, Zarrindast MR², Djahanguiri B², Jafari MR¹

¹Dept. of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

²Dept. of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Jafari MR. Dept. of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Email: jafarimrj@yahoo.com

Received: 31 Aug 2009 **Accepted:** 19 Sep 2009

Background and Objective: JWH133 is known to have cannabinoid-2 (CB2) receptor agonist properties. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, is also known to have antinociceptive properties. Endocannabinoids produce analgesia possibly through cyclooxygenase (COX) pathway. The aim of the present work was: to study the effect of celecoxib on JWH133 induced antinociception and to compare the effects of two different dose ranges of celecoxib (mg/kg and nano g/kg) on the JWH133 antinociceptive effect.

Materials and Methods: We have studied the possible interaction of administration of mg/kg (50-200 mg/kg) and Ultra-Low Dose (ULD) (25 and 50 ng/kg) of celecoxib on the antinociceptive effect of intraperitoneal (i.p.) injection of JWH133 using formalin test in mice.

Results: JWH133 (0.01, 0.1 and 1 mg/kg) induced antinociceptive effect just in phase I of the formalin test. Celecoxib (50-200 mg/kg) and its ULD (25 and 50 ng/kg) attenuated and potentiated, JWH133 induced antinociception, respectively.

Conclusions: It is concluded that JWH-133 induced antinociception is modulated by celecoxib and mg/kg doses of celecoxib showed opposite effects compare to its ultra-low doses.

Key words: JWH133, Antinociception, Celecoxib, Ultra-Low Dose (ULD), Mice