

## مطالعه اثر تزریق داخل صفاقي نالوکسان بر عوامل موثر بر گیرنده متابوتروپیک $GABA_B$ در

هسته میخی شکل مزانسفال (Cnf) موش صحرائی

مرتضی بخشش<sup>۱\*</sup>، مظفر رضوانی پور<sup>۲</sup>، وحید شبیانی<sup>۳</sup>

تاریخ پذیرش: 85/11/10

تاریخ دریافت: 85/7/25

### چکیده

**مقدمه:** شواهدی در دست است که نشان می‌دهد هسته میخی شکل پلی-مزانسفالی در انتقال درد نقش دارد. این پژوهش در راستای بررسی نقش تعدیل انتقال درد محیطی از طریق نخاع به سمت مراکز بالاتر عصبی انجام گرفت.

**مواد و روشها:** در این تحقیق تاثیر تزریق داخل صفاقي نالوکسان بر اثرات ناشی از تزریق میکرونی مورفین و آگونیست گیرنده گابا نوع B (-)-باکلوفن و آنتاگونیست آن (CGP<sub>35348</sub>) در موش صحرائی بررسی شد. یافته های پژوهش: تزریق میکرونی مورفین ( $10 \mu g/0.5 \mu l/rat$ ) یا دوزهای متفاوت با کلوفن ( $1 \mu g/rat$ ) و  $0.5$  و  $0.25$ ) اثرات ضد دردی بارزی را در دو فاز حاد و مزمن آزمون بدنبال داشت. کاهش پاسخ ضد دردی که با تزریق مورفین یا با کلوفن در دو فاز ایجاد شد، بوسیله تزریق CGP<sub>35348</sub> کاهش نشان داد. پاسخ به درد ناشی از تزریق میکرونی مرکب از باکلوفن (بالاترین دوز  $1 \mu g/rat$ ) و تزریق داخل صفاقي (i.p) نالوکسان در هر دو فاز در مقایسه با گروه سالین یا گروه باکلوفن به تنهایی کاهش نشان داد. تزریق میکرونی CGP<sub>35348</sub> به تنهایی در فاز حاد آزمون فرمالین، اثرات ضد دردی داشت و ترکیب مورفین با دوزهای مختلف با کلوفن، موجب تقویت پاسخ ناشی از با کلوفن نشد، در حالیکه ترکیب مورفین با CGP<sub>35348</sub> موجب تقویت پاسخ ضد دردی در فاز حاد شد. نتیجه گیری نهایی: می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که گیرنده‌های  $GABA_B$  موجود در هسته میخی شکل از طریق گیرنده‌های مخدری اثرات ضد دردی خود را در آزمون فرمالین اعمال کرده اند.

واژه های کلیدی: نالوکسان، گیرنده  $GABA_B$ ، هسته میخی شکل

Email: [bakhshesh.m@gmail.com](mailto:bakhshesh.m@gmail.com)

۱- مربی و عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایلام

۲- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

## مقدمه

درد ناشی از التهاب یا آسیب اعصاب محیطی یک وضعیت ناراحت‌کننده و بعضاً ناتوان‌کننده است. خوشبختانه سیستم‌های کنترل‌کننده نزولی درد که از قسمت شکمی بصل نخاع (RVM)، هسته دامه بزرگ (NRM)، هسته رافه پشتی (NRD)، هسته ماگنوسولار (NMC) و ماده خاکستری دورقناتی (PAG) سرچشمه می‌گیرند، نقش مهمی موثری بر انتقال درد دارند (۱).

تزریق موضعی داروها، ضایعات تروماتیک ناحیه‌ای و یا تحریک الکتریکی این مناطق نقش فعال ضد دردی آنها را آشکار نموده است. علاوه بر مهار داخل نخاعی یا سگمنتال درد، در بین سیستم‌های کنترل‌کننده فوق نخاعی، RVM نقش کلیدی در سرکوب درد دارد (۲).

هسته میخی شکل (Cnf) یک ساختار مشبک در مغز میانی است که از بخش منقاری پل مغز تا قسمت پره تکتال تالاموس امتداد دارد (۳). این هسته در نزدیکی PAG است و ارتباطات وسیعی با سیستم نزولی درد دارد که عمدتاً ورودی و خروجی‌های گابا ارژیک و کولینرژیک با RVM، NRM و PAG برقرار می‌کند (۴).

تحریک الکتریکی هسته میخی شکل در حین انجام آزمایشات رفتاری درد، موجب افزایش دوره زمانی (Tail- flick) آزمون پرش دم شده است (۵). به طوریکه این اثر ضد دردی بوسیله نالوکسان (آنتاگونیست عمومی مخدرها) و اسکوپولامین (آنتاگونیست موسکارینی کولینرژیک) قابل برگشت بوده است (۳ و ۶).

تخریب مراکز ضد دردی و فیبرهای نزولی کنترل درد، موجب کاهش اثر ضد دردی ناشی از مخدرها می‌شود (۷). گابا سه نوع گیرنده شناخته شده دارد. گیرنده‌های GABA در سیستم ضد دردی عملکرد شناخته شده‌ای دارند (۸ و ۹). از آنجا که وجود گیرنده‌های گابا A و B در هسته میخی ثابت شده است و گیرنده متابوتروپیک گابا B به دو صورت پیش سیناپسی و پس سیناپسی اثرات هیپرپلاریزه‌کننده و مهاری دارد، لذا هدف از این پژوهش ابتدا به بررسی نقش این گیرنده اختصاص یافت.

احتمال دخالت سیستم مخدري و تداخل عملکردی آن با عوامل موثر بر گیرنده گابا در هسته میخی شکل مطالعه نشده است و تقویت اثر ضد دردی سیستمیک مرفین بوسیله اثرات گابا ارژیک در جوندگان منجر به این نتیجه‌گیری شده است که سیستم‌های مخدري و گابا ارژیک بطور جداگانه عمل می‌کنند ولی اثرات آنها در مسیرهای نزولی همگرا می‌شود (۱۰، ۱۱ و ۱۲). تفاوت عملکردی بین مخدرها و گابا، به ناحیه مورد مطالعه بستگی دارد مثلاً بی‌دردی ناشی از گابا به نالوکسان حساسیتی ندارد ولی آگونیست‌های گابا و مهارکننده‌های گابا ترانس آمیناز موجب افزایش بی‌دردی ناشی از مخدرها می‌شوند (۱۳).

## مواد و روش‌ها

**نمونه مورد مطالعه:** در این پژوهش از ۱۵۴ موش صحرایی نر از نژاد NMRI، با وزن تقریبی بین ۲۵۰-۳۱۰ gr در تمام آزمایشات استفاده شد. حیوانات در گروه‌های هشت تایی در

آنالیز آماری: مقایسه بین گروهها بوسیله آزمون t دو دامنه انجام شد و بسته به برابری یا نابرابری واریانسها، ANOVA و آزمون Dunnet post hoc برای بررسی داده ها در گروهها استفاده شد. اختلاف بین میانگین ها در صورت  $P < 0/05$  معنی دار تلقی

شد. هر مقدار عددی از نمودارها بیانگر میانگین  $\pm SEM$  در تعداد هشت عدد موش می باشد.

#### یافته های پژوهش

در این پژوهش تعداد ۱۵۴ موش صحرایی نر از نژاد N-MRI برای آزمایشات در نظر گرفته شد و داروهای مورد نظر در دوز های تعیین شده تزریق شدند.

#### اثر نالوکسان بر تاثیر ضد دردی ناشی از

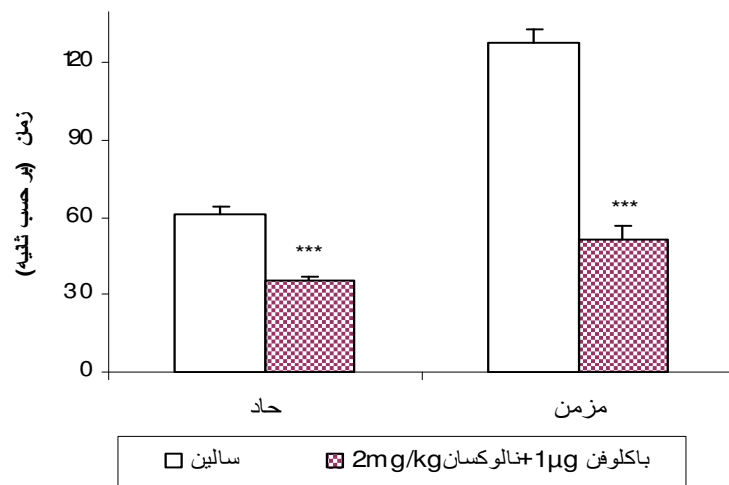
#### تزریق آگونیست گیرنده گابا B:

مقایسه بین گروه باکلوفن و نالوکسان ( $2\text{ mg/kg}$ ) و گروه باکلوفن به تنهایی با کمال تعجب، اختلاف ضد دردی معنی داری را برای نالوکسان نشان داد و این پاسخ در هر دو فاز حاد و مزمن آزمون فرمالین مشاهده می شود ( $P < 0/001$ ) ( $F(28) = 0/004$ ) (شکل-۱).

شرایط کنترل ثابت حرارت ( $21 \pm 2^\circ\text{C}$ ) و نور نگهداری شدند. حیوانات به جز موقع آزمایش در دسترسی به آب و غذا هیچ محدودیتی نداشتند.

**داروها و مواد:** موادی که استفاده شد عبارت بودند از: نالوکسان (آلفاسان - هلند)، (-) باکلوفن (۱۴) و CGP<sub>35348</sub> (سیگما- آلمان) به ترتیب به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>B</sub>، مورفین (تولید دارو- ایران)، زایلازین (آلفاسان - هلند)، کتامین هیدروکلراید (روتکس مدیا- هلند).

باکلوفن ( $0/25$ ،  $0/5$  و  $1$  میکروگرم در  $0/5$  میکرولیتر)، CGP<sub>35348</sub> ( $2/5$ ،  $5$  و  $10$  میکروگرم در  $0/5$  میکرولیتر) و مورفین ( $10$  میکروگرم در  $0/5$  میکرولیتر) در سالیین حل شدند و در هر روز محلول های جدیدی از آنها در حجم  $0/5$  میکرو لیتر در مدت زمان يك دقیقه با تکنیک پیش راندن حباب، بوسیله پمپ انفوزیون (Stoelting- USA) در مختصات  $AP = +0/28\text{mm}$  نسبت به خط اینتر اورال (IA)،  $LP = 1/4\text{mm}$  و  $DV = 6\text{mm}$  تزریق می شد و سوزن تزریق به مدت يك دقیقه در محل هسته باقی می ماند. پس از فیکساسیون، برش های کروئال به ضخامت  $150\ \mu\text{m}$  تهیه و روی لام ژلاتینه فیکس شده و با روش رنگ آمیزی نیسل، رنگ آمیزی و تائید می شدند.



شکل ۱: مقایسه میانگین مدت زمان پاسخ به درد گروه سالین با تزریق باکلوفن با دوز ۱ میکروگرم، ۱۰ دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی نالوکسان در هر دو مرحله حاد و مزمّن به طور معنی داری کمتر از گروه سالین می باشد ( $P < 0.001$ ).

هسته موجب کاهش شدید مجموع زمان پاسخ به درد در اثر تزریق فرمالین ۵% به داخل پنجه پای عقبی سمت چپ حیوان شد که این کاهش در هر دو فاز حاد و مزمّن مشاهده شد. در مقایسه با گروه سالین و شم جراحی، این کاهش کاملاً معنی دار بود ( $F(3,0) = 41/38$  ( $P < 0.01$ )) (جدول شماره ۱).

**B:** تزریق میکرونی مورفین یا آگونیست گیرنده گابا  
آنالیز داده ها با آزمون t دو دامنه نشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه سالین و گروه شم جراحی وجود ندارد ( $P = 0.1$ ) ( $F(3,0) = 0.402$ )  
(جدول ۱). تزریق مورفین ( $10 \mu\text{g} / 0.5 \mu\text{l}$ ) در داخل

فاز مزمّن	فاز حاد	گروهها
۱۲۷±۵/۵۶	۶۱/۵۶±۳/۰۴	سالین
۱۱۶/۸۱±۳/۰۸	۵۷/۱۸±۳/۲۵	شم جراحی
۵۱/۸۱±۴/۸۵***	۳۵/۶۲±۱/۴۱***	مورفین ۱۰ µg/rat
۲۵/۴۳±۲/۹***	۲۶/۸۱±۲/۱***	باکلوفن

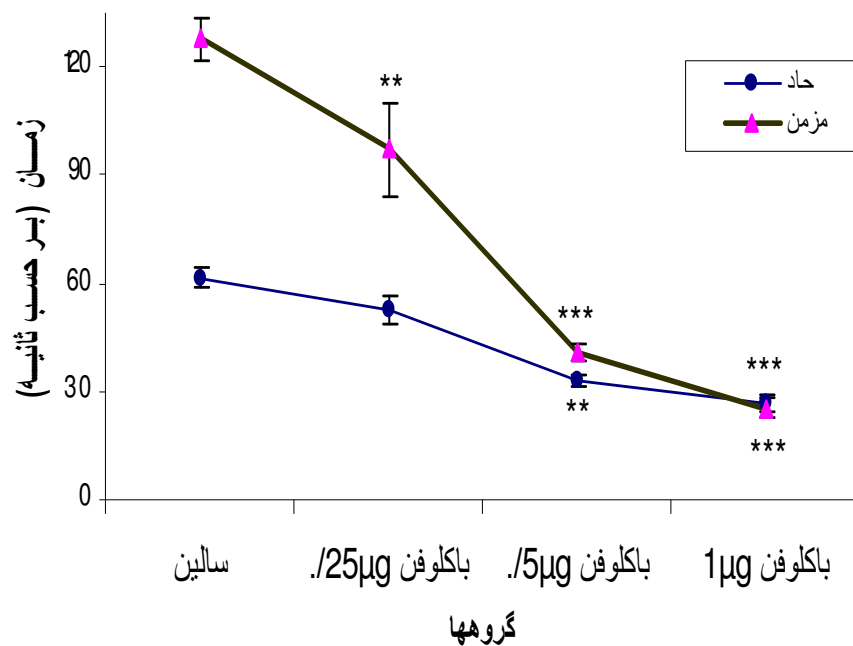
		۱ µg/rat
۴۰/۶۸±۲/۴۱***	۳۳/۲۵±۱/۴۸***	باکلوفن ۰/۵ µg/rat
۹۷±۱۲/۸**	۵۲/۵±۳/۷۹	باکلوفن ۰/۲۵ µg/rat
۱۰±۱/۸۵ ***⊛	۲/۴۲±۰/۸۹ *** ⊛	باکلوفن ۱ µg/rat + ۲ mg/kg نالوکسان

جدول ۱: خلاصه نتایج به دست آمده از تزریق میکرونی سالین، مورفین، باکلوفن و تزریق داخل صفاقی نالوکسان نشان داده شده است: حیوانات با سالین (۰/۵ میکرولیتر)، با کلوفن (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میکروگرم) و باکلوفن 1 µg همراه یا بدون تزریق نالوکسان ۲ mg/kg مورد مطالعه قرار گرفتند (p<۰/۰۱). \*\* (p<۰/۰۰۱) می باشد. ⊛ : مقایسه بین گروه باکلوفن + نالوکسان با گروه باکلوفن.

تایید شد که دارو موجب اثرات کاهشی وابسته به دوز شده است.

[F(۳ و ۲۸)=۴۳/۶۴ (p<۰/۰۱)]. بطوریکه بیشترین پاسخ ضدردی در بالاترین دوز مشاهده می شود.

تزریق میکرونی دوزهای مختلف باکلوفن (۰/۲۵، ۰/۵، و ۱ میکروگرم) در داخل هسته میخی شکل، موجب کاهش شدید پاسخ به درد شد (شکل ۱). بی دردی ناشی از باکلوفن همانند مورفین در هر دو فاز آزمون فرمالین مشاهده شد. با استفاده از ANOVA

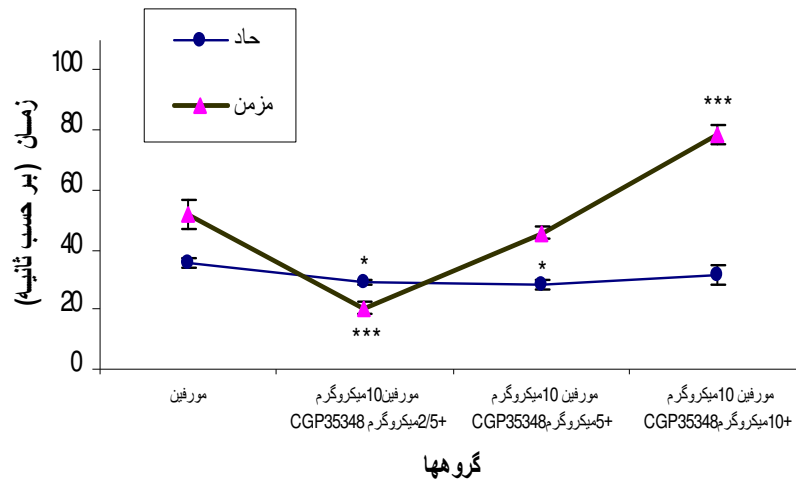


شکل ۱. اثرات ضد دردی دوزهای مختلف باکلوفن در فاز اول (۰-۵ دقیقه) و فاز دوم (۴۵-۱۵ دقیقه) آزمون فرمالین. مجموع زمان پاسخ به درد لیسیدن و گازگرفتن پنجه پای تزریق شده در زمان آزمون ثبت شده است. هر مقدار نشان داده شده برابر با میانگین  $\pm$  SEM زمان ثبت شده در تعداد ۸ عدد موش می باشد  $p < 0.01$  و  $p < 0.001$ .

#### تزریق میکرونی آنتاگونیست گیرنده گابا B:

۲۸۶ =  $F(3, 28)$ . آنالیز داده های مربوط به CGP<sub>35348</sub> در حضور مورفین نشان داد که این دارو در دوزهای کم اثرات ضددردی مورفین را تشدید کرده است [  $P < 0.01$  ] (  $50/662 = F(3, 28)$  و  $F(3)$  (نمودار ۲).

تزریق CGP<sub>35348</sub> فقط در فاز مزمن موجب افزایش پاسخ به درد به صورت وابسته به دوز شد، ولی این اختلاف فقط در حضور بالاترین دوز (۱۰ میکروگرم) معنی دار شده است [  $0/05 < P <$

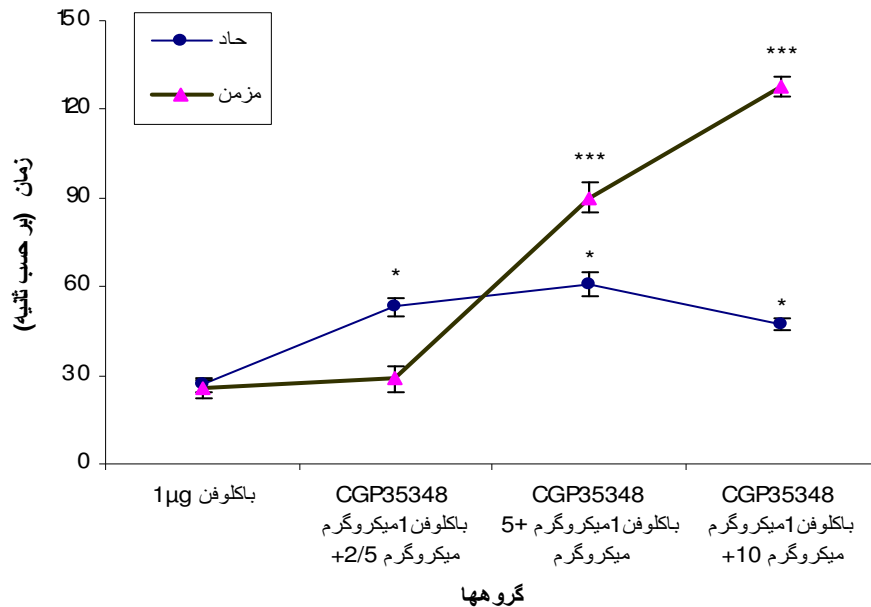


نمودار ۲: اثر ناشی از دوزهای مختلف CGP<sub>35348</sub> (۲/۵، ۵ و ۱۰ میکرولیتر) بر اثرات ضد دردی ناشی از تزریق ۱۰ میکروگرم مورفین در فاز حاد (۵-۰ دقیقه) و فاز مزمن (۴۵-۱۵ دقیقه) پس از تزریق فرمالین در پنجه پای عقبی حیوان. هر مقدار نشان داده شده برابر است با میانگین  $\pm$  SEM زمان ثبت شده در تعداد ۸ عدد موش  $P < 0.05$  \* و  $P < 0.001$  \*\*\*.

۱۰ میکروگرم CGP<sub>35348</sub> را دریافت می کردند. آنالیز داده ها بوسیله ANOVA، یک تقابل اثر میان باکلوفن و CGP<sub>35348</sub> را نشان داد، بطوریکه در بالاترین دوز CGP<sub>35348</sub>، اثرات ضددردی باکلوفن کاملاً از بین رفته است [ (P=1/000) ] .  
[F(۳ و ۲۸)=۱۰۱/۸۰].

تزریق میکرونی همزمان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گاباB:

نمودار ۳ اثر تعدیل کنندگی ناشی از تزریق میکرونی CGP<sub>35348</sub> بر اثر ضددردی ناشی از باکلوفن در هسته میخی شکل را بعد از تزریق فرمالین نشان می دهد. حیوانات قبل از تزریق باکلوفن، دوزهای مختلف ۲/۵، ۵ و



نمودار ۳: مقایسه اثر تعدیل‌کنندگی ناشی از تزریق میکرونی CGP<sub>35348</sub> بر اثر ضددردی ناشی از باکلوفن در فاز حاد (۰-۵ دقیقه) و فاز مزمن (۴۵-۱۵ دقیقه) پس از تزریق فرمالین در پنجه پای عقبی حیوان. هر مقدار نشان داده شده برابر است با میانگین  $\pm$ SEM زمان ثبت شده در تعداد ۸ عدد موش  $P < 0.05$  و  $P < 0.001$ . \*\*\*= $P < 0.001$

درصد و ۸۹/۶ درصد می‌باشد. در اثر تزریق همزمان باکلوفن و CGP<sub>35348</sub>، اثرات ضددردی باکلوفن در بالاترین دوز CGP<sub>35348</sub> کاملاً حذف شده است. در حالیکه اثرات ناشی از مورفین بخصوص در فاز حاد بوسیله CGP<sub>35348</sub> تقویت شده است.

در برخی مطالعات گذشته، نالوکسان موجب کاهش اثر ضددردی ناشی از بیبکولین (آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub>) تزریق شده به داخل PAG یا تزریق i.t. موسیمول (آگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub>) و یا تزریق i.c.v. باکلوفن شده است (۱۸ و ۱۶).

### بحث و نتیجه‌گیری

داروهای مخدر و داروهایی که موجب انتقال سیناپسی گابا می‌شوند، دارای اثرات ضددردی شناخته شده‌ای هستند. در این تحقیق تزریق داخل‌هسته‌ای مورفین و باکلوفن (به عنوان آگونیست گیرنده GABA<sub>B</sub>) موجب ایجاد اثرات ضددردی شد، به طوری که این پاسخ ضددردی به ترتیب به میزان ۵۰-۷۰ درصد در هر دو فاز آزمون فرمالین مشاهده شد. نتایج به دست آمده نشان داد تزریق داخل‌صفاقی نالوکسان موجب تشدید پاسخ ضد درد مرکزی ناشی از باکلوفن در هسته میخی شکل شده است که این کاهش به ترتیب برای فاز حاد و مزمن برابر ۹۵/۲



مکانیکی - شیمیایی باشد که موجب بروز چنین حالاتی می شود. مکانیسم نخاعی باکلوفن در ایجاد پاسخ ضددردی، وابسته به مهار فیبرهای آوران اولیه درد است. این اثر با تزریق  $i.t$  CGP<sub>35348</sub> کاملاً خنثی می شود (۳). این نتایج می تواند تایید کننده نتایج بدست آمده در این پژوهش باشند که نشان دهنده دخالت گیرنده های  $GABA_B$  در پاسخ ضد درد ناشی از باکلوفن می باشد (۹، ۱۷ و ۱۸). به طور کلی نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که خروجی مهارى گابا ارژیکى هسته  $Cnf$ ، نقش مهمی در تعدیل رفتار پاسخ به درد در موش صحرایی دارد.

#### سپاسگزارى

صمیمانه از پرسنل و اعضای محترم هیئت علمی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان که هزینه این طرح را متقبل شدند و در انجام آن همکاری نمودند سپاسگزارى میگردد.

تحقیقات دیگر هم ثابت شده است که تزریق میکرونی نالوکسان یا موسیمول بداخل PAG موجب کاهش اثر ضددردی ناشی از مورفین و بیکوکولین شده است (۱۴). تقریباً بطور کلی در آزمونهای حرارتی درد، آگونیستهای  $GABA_A$  اثرات ضد درد مورفین را بلوک می کنند که این اثر بوسیله آنتاگونیستهای  $GABA_A$  معکوس می شود (۱۲ و ۱۳).

مکانیسم فوق نخاعی که بواسطه گیرنده های  $\mu$  موجب اثرات بی درد مورفین می شود (۱۱). بوسیله فعال شدن گیرنده  $\alpha_2$  آدرنرژیکى یا سروتونرژیکى  $5HT_3$  از طریق مسیر سروتونرژیک اسپاینوپتال اعمال می شود (۱۶). همچنین مکانیسم ضد دردی فوق نخاعی باکلوفن به صورت پیش سیناپسی و پس سیناپسی (۳)، از طریق مهار مسیرهای صعودی و فعال کردن مسیر نزولی نورآدرنرژیک (۸) و سروتونرژیک (۱) واسطه گری می شود.

بطور کلی می توان گفت این اختلاف عملکردی داروها و گیرنده ها می تواند مربوط به محل قرارگیری گیرنده در شبکه درهم پیچیده عصبی و تفاوت عملکردی دو سیستم ضد درد حرارتی و

#### References

1. Abellan MT, Jolas T, Aghajanian GK, et al. Dual control of dorsal raphe serotonergic neurons by  $GABA_B$  receptors. Electrophysiological and micro dialysis studies. Synapse 2000; 36: 21-34.
2. Abols IA, Basbaum AI. Afferent connections of the rostral medulla of the cat: a neural substrate for midbrain-medullary interactions in the modulation of pain. J Comp Neurol 1991; 201(2): 285-297.

3. Bernard D, Bing Z, Lebares D. Afferents and efferents of the rat cuneiformis nucleus: an anatomical study with reference to pain transmission- *Brain Res* 1989; 490(1): 181-185.

4. Bouhasira D, Bing Z, LeBars D. Studies of brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls: the mesencephalon. *J Neurophysiol* 1990; 64:1712-1723.

5. Chang KM, Kim YH, Song DK, et al. Differential modulation by baclofen on antinociception- induced by morphine and  $\beta$ -endorphin administered intracerebroventricularly in the formalin test. *Neuropeptides* 1999; 33(6): 534-541.

6. Choi SS, Han KJ, Lee HK, et al. Possible antinociceptive mechanisms of opioid receptor antagonists in the mouse formalin test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2003; 75: 447-457.

7. Cutting DA, Forban CC. Alternative approaches to analgesia, baclofen as a model compound. *Br Pharmacol* 1975; 54: 171-182.

8. Diring DM, Yaksh TL. Intrathecal baclofen & muscimol, but not midazolam, are antinociceptive using the rat-formalin model. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275(1): 219-227.

9. Furst S. Transmitter involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Research Bulletin* 1999; 48(2): 129-141.

10. Gilbert AK, Franklin KBJ. GABAergic modulation of descending inhibitory system from the rostral ventromedial medulla (RVM). Dose\_response analysis of nociception and neurological deficits 2001; 90:25-36.

11. Green GM, Dickenson A. GABA-receptor control of the amplitude and duration of the neural response to formalin in the rat spinal cord. *Eur J Pain* 1997; 1(2): 95-104.

12. Hammond DL, Nelson V, Thomas D. Intrathecal methysergide antagonizes the antinociception but not the hyperalgesia produced by injection of baclofen in the ventromedial medulla of the rat. *Neuroscience letters* 1998; 224(13):93-96.

13. Hardman JE, Limbard EL, Goodman L. et al. The pharmacological basis of therapeutics 10<sup>th</sup> Ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001

14. Heinricher MM, Kaplan HJ. GABA-mediated inhibition in rostral ventromedial medulla: role in nociceptive modulation in the lightly anesthetized rat. *Neuroscience* 1991; 47: 105-113.
15. Hony Y, Abbott FV. Behavioral effect of intraplantar injection of inflammatory mediators in the rats. *Neuroscience* 1994; 63: 827-836.
16. Hugel S, Schlichter R. Convergent control of synaptic GABA release from rat dorsal horn neurons by adenosine and GABA autoreceptors. *J Physiol* 2003; 551: 479-489.
17. Hurley RW, Banfor P, Hammond DL. Spinal pharmacology of antinociception produced by microinjection of  $\mu$  and  $\delta$  opioid receptor agonist in the ventromedial medulla of the rat. *Neuroscience* 2003; 118: 789-796.
18. Levy RA, Proudfit HK. The analgesic action of baclofen. *J Pharmacol EXP Ther* 1997; 200: 437-442.

## **Study of the Effect of Intraperitoneal (i.p) Injection of Naloxone on Metabotropic GABA<sub>B</sub> Receptor Agents into Mesencephalic Cuneiformis Nucleus (Cnf) of Rat**

Bakhshesh M<sup>1\*</sup>., Rezvanipour M<sup>2</sup>., Sheibani V<sup>3</sup>.

---

### **Abstract**

**Introduction:** There are several evidences which prove cuneiformis nucleus involvement in nociception and possible role of opioid modulation of pain transmission from periphery to the cord and other higher nervous centers was the most interest of this study to be justified.

**Material & methods:** In the present study, the effect of intra cuneiformis microinjection of GABAB receptor agonist (-(-) Baclofen) and antagonists (CGP35348) on morphine-induced antinociception in rat were investigated.

**Findings:** Microinjection of morphine (10µg/0.5µl/rat) or different doses of Baclofen (.25, .5 &1µg per rat) had antinociception in the both, first and second phases of the formalin test. The response induced by morphine or baclofen in both phases was reduced by CGP35348. The response induced by combination of microinjection of baclofen (1µg per rat) and intraperitoneal (i.p) injection of naloxone in both phases was reduced in comparison to saline or baclofen (1µg per rat) alone.

Microinjection of CGP35348 alone produced antinociception in the first phase of the formalin test. Morphine in combination with different doses of baclofen did not

---

1) Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences

2) Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences

3) Research Center Nervous Sciences, Kerman University of Medical Sciences

elicit potentialities in both phases, while CGP35348 in acute phase elicited potentialities.

**Conclusion:** It may be concluded that Cnf GABA<sub>B</sub> receptor via opioid receptor, induced antinociception in the formalin test.

\*\*\*

**Key words:** Naloxone, GABA<sub>B</sub> receptor, Cuneiformis nucleus, Nociception.