

# بررسی نحوه اثر ضد درد نیکوتین از طریق آگونیست و آنتاگونیست آدنوزینی

## در موش سوری

### چکیده

در این بررسی اثر ضد درد دوزهای مختلف نیکوتین روی موش سوری مورد آزمایش قرار گرفت. نیکوتین با غلظتهای مختلف (0/0001 mg/kg و 0/001 و 0/01 و 0/1) بصورت داخل صفاقی تزریق گردید و پس از ده دقیقه تست فرمالین انجام شد. نیکوتین با دوزهای (0/001 mg/kg و 0/01 و 0/1) در هر دو فاز حاد و مزمن ایجاد بی‌دردی می‌نماید و بیشترین بی‌دردی با دوز (0/1 mg/kg) حاصل می‌شود. تتوفیلین (بعنوان آنتاگونیست گیرنده آدنوزینی) با دوزهای کم (20 mg/kg و 10 و 5) ایجاد بی‌دردی می‌نماید ولی در دوزهای بالاتر (40 و 50 mg/kg) فاقد چنین اثری است. از طرف دیگر تتوفیلین بی‌دردی حاصل از نیکوتین را کاهش می‌دهد و بالاخره NECA (5 N-Ethyl Carboxy Amino Adenosine) که آگونیست گیرنده آدنوزینی می‌باشد از یکسو باعث بی‌دردی می‌شود و از سوی دیگر اثر بی‌دردی حاصل از نیکوتین را تقویت می‌کند.

\*دکتر همایون همایونفر I

دکتر محمدرضا زرین‌دست II

نیدا جمالی رئوفی III

کلید واژه‌ها: ۱- بی‌دردی ۲- نیکوتین ۳- تتوفیلین  
۴- نکا (5 ان - اتیل کربوکسی آمینو آدنوزین) ۵- تست فرمالین

### مقدمه

اثر آدنوزین و ATP در تغییر نحوه انتقال درد در سیستم محیطی و مرکزی مدتهاست که شناخته شده است (۴ و ۵). در دهه اخیر توجه زیادی به نقش پورینها در ارتباط با درد شده است و علت آن نیز این است که آنالوگهای آدنوزین در بسیاری از تستهای درد، ایجاد بی‌دردی می‌کنند و در بهبود دردهای نوروپاتی نیز موثر می‌باشند. مقدار آدنوزین در روند التهاب افزایش می‌یابد. همچنین در حضور مهار کننده آدنوزین کیناز التهاب و درد بیشتر می‌شود (۶). آدنوزین برخی از اثرات واکنشهای التهابی (بعنوان مثال فاگوسیتوز و تولید متابولیت‌های سمی

نیکوتین دارای اثرات متعدد فارماکولوژیک در سیستم عصبی محیطی و مرکزی می‌باشد (۱). بعضی از اثرات نیکوتین بعلت توانایی این دارو در رها سازی نوروترانسمیترهای مختلف می‌باشد (۲). تحریک گیرنده‌های نیکوتینی باعث افزایش رها سازی استیل کولین در مغز می‌شود (۳). نیکوتین بعنوان آگونیست سیستم نیکوتینی کولینرژیکی دارای اثر ضد درد است که ماهیت آن کاملاً مشخص نمی‌باشد. با این وجود یکی از سیستمهای مداخله‌گر در اثرات ضد درد، سیستم آدنوزینی می‌باشد.

این پژوهش تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران انجام شده است.

(I) دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسؤل)

(II) استاد گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، تهران.

(III) کارشناس ارشد و مربی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

مدت زمان (برحسب) عکس‌العمل جانور (لیسیدن یا گاز گرفتن پا) در فاز حاد و مزمن مشخص گردید (۷). معمولاً حیوان در ۵ دقیقه اول درد حاد را نشان می‌دهد، در فاصله ۲۰-۵ دقیقه معمولاً دردی ندارد و در فاصله ۴۵-۲۰ دقیقه درد مزمن خواهد داشت.

در این پژوهش از داروهای زیر استفاده شد:

- ۱- نیکوتین (Nicotin hydrogen tartrate salt)،
- ۲- NECA (5N-thyl Carboxy Amino Adenosine)،
- ۳- تئوفیلین (Theophylline 1, 3dimethyl xanthine).  
نیکوتین بر راحتی در آب حل می‌شود. (در این بررسی PH محلول نیکوتین به ۷/۲ رسانده شد). NECA نیز بسهولت در آب حل می‌شود. تئوفیلین نیز محلول در آب می‌باشد لیکن برای آنکه بخوبی حل شود می‌بایست اندکی تحت حرارت قرار گیرد.

تزریق داخل صفاقی در حیوانات با میزان ۱۰ ml/kg صورت گرفت. بمنظور بررسی و تحلیل داده‌ها از روش آماری ANOVA یکطرفه و دو طرفه (ANOVA, One-way, Two-way) استفاده شد.

### نتایج

**اثر نیکوتین بر بی‌دردی - نمودار شماره ۱ (الف و ب)**  
اثر بی‌دردی نیکوتین را در فاز حاد و مزمن نشان می‌دهد. نیکوتین بطریق داخل صفاقی با غلظت‌های ۱ mg/kg، ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۱ و ۰/۰۱ و ۰/۱ به حیوانات تزریق و پس از ده دقیقه تست فرمالین انجام شد.

موش‌هایی که نیکوتین با غلظت‌های ۱ mg/kg، ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۱ و ۰/۰۱ و ۰/۱ دریافت کرده بودند نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری را از نظر بی‌دردی نشان دادند ( $P < 0/001$ ). نیکوتین با غلظت ۰/۱ mg/kg بیشترین بی‌دردی را ایجاد نمود.

**اثر تئوفیلین بر بی‌دردی - تداخل اثر تئوفیلین بر بی‌دردی**  
حاصل از نیکوتین با غلظت ۰/۱ mg/kg.

نمودار شماره ۲ (الف و ب)، بی‌دردی حاصل از تئوفیلین را در فاز حاد و مزمن در موش سوری نشان

اکسیژن) را کاهش می‌دهد و بعنوان یک اوتاکوئید ضد التهاب پیشنهاد می‌شود.

تزریق مهار کننده آدنوزین کیناز اثرات ضد التهابی ناشی از اثر آدنوزین بر گیرنده  $A_2$  را مهار می‌کند (۶). بنابراین مهار متابولیسم آدنوزین دارای اثر ضدالتهاب و ضددردی خواهد بود که از طریق گیرنده  $A_1$  و  $A_2$  عمل می‌کند. مطالعات اولیه نشان داده‌اند NECA (5 N-Ethyl Carboxy Amino Adenosine) که آگونیست گیرنده  $A_1$  و  $A_2$  است با آگونیست‌های آدنوسپتورها اثر سینرژیک دارند (۷). همچنین کافئین - آنتاگونیست گیرنده آدنوزینی - همراه با اسپیرین و استامینوفن، اثر بی‌دردی را افزایش می‌دهد (۸).

عمده اثرات فارماکولوژیک کافئین ناشی از مهار بلوک گیرنده‌های آدنوزینی است (۹). مطالعات نشان می‌دهند که آدنوزین و آنالوگ‌های آن اثر بی‌دردی مورفین را افزایش و متیل گزانتینها اثر آنرا کاهش می‌دهند (۱۰ و ۱۱).

آنالوگ‌های آدنوزین برای ایجاد بی‌دردی موثر می‌باشند و اثرات سوء آنها می‌تواند شامل ضعف حرکتی یا تغییرات اتونوم باشد (۱۲). چون این دو سیستم در بروز درد دخالت دارند، از آگونیست و آنتاگونیست آدنوزین جهت بررسی تداخل اثر این دو سیستم استفاده شد.

### روش بررسی

در این تحقیق از ۲۷۲ موش سوری نر (آلبینو) در محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس، تحت شرایط طبیعی آزمایشگاه، دمای  $22-24^{\circ}C$  و میزان آب و غذای کافی نگهداری شدند. حیوانات به دو گروه کنترل و مطالعه تقسیم شدند.

در این آزمایش برای ایجاد درد از تست فرمالین استفاده شد، بدینصورت که  $25 \mu l$  فرمالین با غلظت ۲/۵٪ به کف‌پای حیوانات گروه مطالعه تزریق شد (لازم بذکر است که حیوانات گروه شاهد تحت تزریق همان حجم سرم فیزیولوژیک قرار گرفتند).

حیوانات در غلظتهای خیلی بالای تتوفیلین (۸۰ و ۱۰۰ mg/kg) حال عمومی خوبی نداشتند و این غلظتها باعث مرگ تعدادی از حیوانات شد.

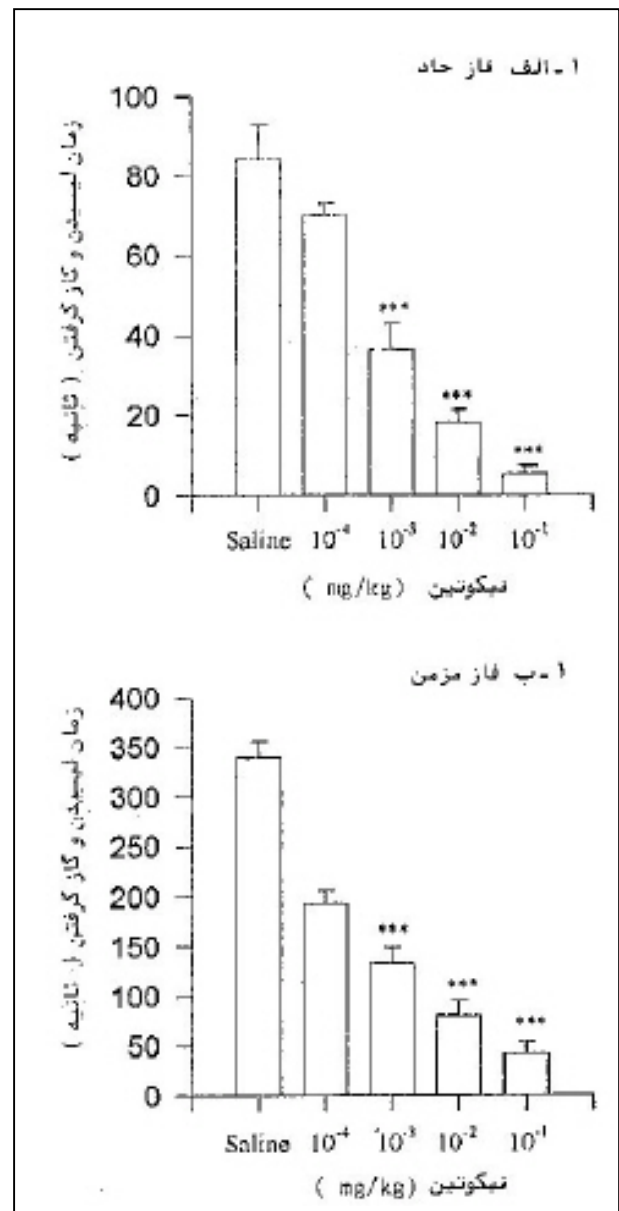
در این آزمایش، همچنین تداخل اثر تتوفیلین و نیکوتین بررسی شد. به این ترتیب که غلظتهای ۸۰ mg/kg و ۵۰ و ۲۰ و ۱۰ و ۵ تتوفیلین بصورت داخل صفاقی و پس از یک ساعت نیکوتین با غلظت ۰/۱ mg/kg به حیوانات تزریق شد.

بعد از ده دقیقه تست فرمالین انجام گردید (منحنی B) پس از انجام ANOVA دو طرفه بین این دو منحنی اختلاف معنی داری مشاهده شد که نمایانگر ممانعت تتوفیلین از بی‌دردی حاصل از نیکوتین بود. بنابراین مشاهده می‌شود تتوفیلین - آنتاگونیست گیرنده A<sub>1</sub> و A<sub>2</sub> - در غلظتهای کم ایجاد بی‌دردی می‌کند در صورتی که در غلظتهای بالاتر فاقد این اثر بوده و هنگامی که تتوفیلین همراه با نیکوتین بکار می‌رود مانع از بی‌دردی حاصل از نیکوتین می‌شود.

با استفاده از ANOVA دوطرفه نشان داده شد این دو منحنی واجد اختلاف معنی‌دار (هم در درد حاد و هم در فاز مزمن) می‌باشند.

**اثر تتوفیلین بر بی‌دردی (تداخل اثر تتوفیلین بر بی‌دردی حاصل از نیکوتین با غلظت ۰/۰۱ mg/kg) -** نمودار شماره ۳ (الف و ب) اثر تتوفیلین را بر بی‌دردی و همچنین تداخل اثر تتوفیلین و نیکوتین (۰/۰۱ mg/kg) را در بی‌دردی فازهای حاد و مزمن نشان می‌دهد. در این آزمایش تتوفیلین با غلظتهای کم (۲۰ mg/kg و ۱۰ و ۵) بصورت داخل صفاقی تزریق شد و پس از یک ساعت Saline (بعنوان placebo) تزریق شد.

پس از ده دقیقه تست فرمالین انجام گردید. نتایج بیانگر آن بود که تتوفیلین باعث بی‌دردی می‌شود (منحنی B). همچنین تداخل اثر تتوفیلین و نیکوتین نشان داده شد (منحنی A) بدین ترتیب که تتوفیلین با غلظتهای ۲۰ mg/kg و ۱۰ و ۵ بصورت داخل صفاقی تزریق و پس از یک ساعت حداقل غلظت نیکوتینی که ایجاد بی‌دردی



نمودار شماره ۱- اثر بی‌دردی نیکوتین بر روی موش سوری، در فاز حاد (الف) و فاز مزمن (ب). علامت ستاره نشانگر اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل می‌باشد (P < ۰/۰۰۱).

می‌دهد (منحنی A). تتوفیلین با غلظتهای ۸۰ mg/kg و ۵۰ و ۲۰ و ۱۰ و ۵ بصورت داخل صفاقی تزریق شد. پس از یک ساعت saline (بعنوان placebo) به حیوانات تزریق گردید. پس از ده دقیقه تست فرمالین انجام شد. تتوفیلین در غلظتهای پائین (۲۰ mg/kg و ۱۰ و ۵) ایجاد بی‌دردی می‌نماید در حالیکه در غلظتهای بالا این اثر را ندارد.

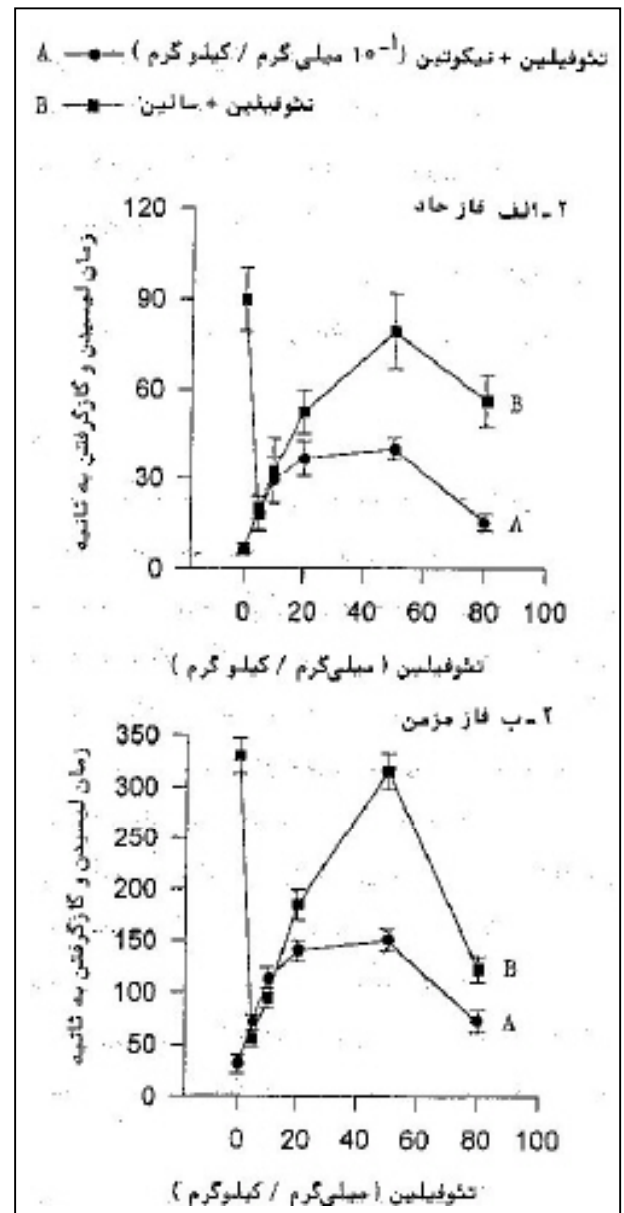
دوز صفر سالین + تتوفیلین فقط حاوی سالین می باشد که در مقایسه با تتوفیلین درد زیادی را ایجاد می کند. دوز صفر نیکوتین + تتوفیلین فقط حاوی نیکوتین می باشد که در مقایسه با سالین بی دردی ایجاد می کند و هنگامی که این دو بصورت توأم استفاده می شوند، با افزایش غلظت تتوفیلین بی دردی کاهش می یابد.

این تجربه نشان می دهد تتوفیلین آنتاگونیست آدنوزین است و اثر بی دردی نیکوتین را مهار می کند. جهت مقایسه منحنیها از روش آماری ANOVA دوطرفه استفاده شده است.

**اثر آگونیست آدنوزینی NECA بر بی دردی (تداخل اثر NECA در بی دردی حاصل از نیکوتین در فاز حاد و مزمن) - نمودار شماره ۴ (الف و ب) اثر NECA را بر بی دردی نشان می دهد، نکا با غلظت های ۰/۰۰۰۰۵ mg/kg و ۰/۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۵ و ۰/۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۵ و ۰/۰۰۰۰۱ پس از یکساعت Saline (بعنوان placebo) به حیوانات تزریق شد. بعد از ده دقیقه تست فرمالین انجام شد و مشخص گردید که NECA در غلظت های ۰/۰۰۰۰۱ mg/kg و ۰/۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۵ mg/kg کامل ایجاد می کند، یعنی حیوانات با این دوز بخواب می روند و هیچ نوع عکس العملی در مقابل تست فرمالین نشان نمی دهند. همچنین NECA در غلظت های ۰/۰۰۰۰۰۵ mg/kg و ۰/۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۰۵ mg/kg ایجاد بی دردی می نماید که در نمودار شماره ۴ نشان داده شده است.**

بمنظور نشان دادن تداخل اثر NECA و نیکوتین، ابتدا NECA با غلظت های ۰/۰۰۰۰۰۵ mg/kg و ۰/۰۰۰۰۰۰۱ بصورت داخل صفاقی و بعد از یکساعت نیکوتین با غلظت های ۰/۰۰۰۰۰۱ mg/kg و ۰/۰۰۰۰۰۱ و ۰/۰۰۰۰۰۱ به حیوانات تزریق شد.

بعد از ده دقیقه تست فرمالین انجام شد. داده های مربوط به گروهی که NECA (۰/۰۰۰۰۰۰۱ mg/kg) + نیکوتین و همچنین گروهی که NECA (۰/۰۰۰۰۰۰۵ mg/kg) + نیکوتین دریافت کرده بودند با داده های مربوط به گروهی که فقط



**نمودار شماره ۲- اثر تتوفیلین بر بی دردی و تداخل اثر تتوفیلین بر بی دردی حاصل از نیکوتین (۱۰ mg/kg) - در فاز حاد (الف) و فاز مزمن (ب).** منحنی A مربوط به موشهایی است که نیکوتین و دوزهای متفاوت تتوفیلین را دریافت نمودند. این گروه در دوز صفر تتوفیلین فقط نیکوتین دریافت نموده بودند. منحنی B نشان دهنده موشهایی است که دوزهای متفاوت تتوفیلین و سالین دریافت نمودند و در دوز صفر تتوفیلین فقط سالین دریافت کردند.

به حیوان تزریق شد. پس از ده دقیقه تست فرمالین انجام شد. در این آزمایش نشان داده شده تتوفیلین اثر بی دردی نیکوتین را کاهش می دهد. بنابراین مشاهده می شود دوزهای کم تتوفیلین ایجاد بی دردی می کند.

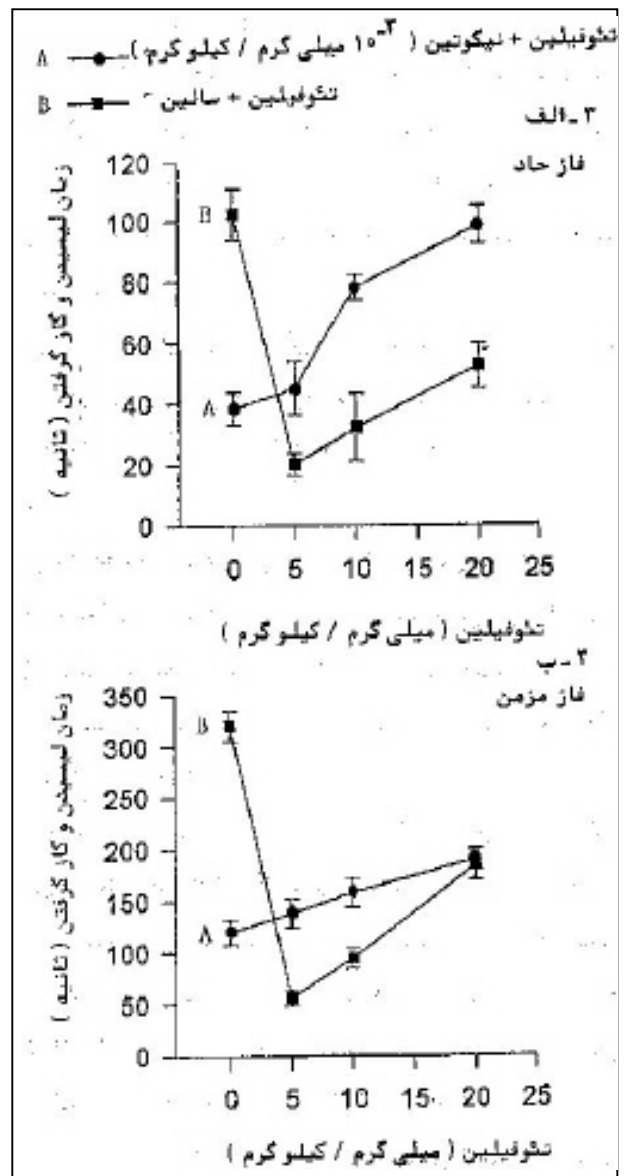
بیشتر است. همچنین نقطه صفر NECA ( $1\mu\text{g/kg}$ ) + نیکوتین و NECA ( $0.5\mu\text{g/kg}$ ) + نیکوتین - که فقط حاوی NECA می باشد - در غلظتهای  $105\mu\text{g/kg}$  ایجاد بی دردی می کند. هنگامی که NECA و نیکوتین بصورت توأم استفاده می شود بی دردی افزایش می یابد. این تجارب نشان می دهند که NECA - آگونیست آدنوزین - بی دردی حاصل از نیکوتین را افزایش می دهد.

### بحث

در این مطالعه تداخل اثر نیکوتین و سیستم آدنوزینی در کاهش میزان درد مورد بررسی قرار گرفت. مواد شیمیایی متفاوتی در انتهای نورونهای حسی ایجاد درد می کنند که شامل آمینها، هیستامین، سروتونین، کینینها (برادی کینین)، پروستانوئید (پروستاگلاندین - لوکوتری انها - سیتوکینها)، اینترکولینها (IL)، فاکتورهای نکروزتومور (TNF) و کاتیونها ( $\text{K}^+$  و  $\text{H}^+$ ) می باشند (۱۲). نیکوتین بر روی گیرنده های نیکوتینی سیستم کولینرژیک اثر می کند و احتمالاً این اثر را از طریق مکانیسمهای متفاوت انجام می دهد (۱۴). اثر آدنوزین و ATP در تغییر نحوه انتقال درد در سیستم محیطی و مرکزی از مدتها پیش شناخته شده است (۵).

گیرنده  $A_1$  آدنوزین بر روی انتهای حسی اثر می نماید و سبب مهار آدنیل سیکلاز می گردد. همچنین از این طریق cAMP را کاهش می دهد و ایجاد بی دردی می نماید (۱۵). بنظر می رسد رسپتور  $A_2$  از طریق تحریک آدنیل سیکلاز - که منجر به افزایش cAMP می شود - ایجاد درد می نماید (۱۵ و ۱۶).

گیرنده  $A_3$  از طریق رهاسازی هیستامین و سروتونین از ماستوسیتها (بواسطه افزایش  $\text{IP}_3$  یا اینوزیتول تری فسفات و افزایش  $\text{Ca}^{2+}$  داخل سلولی) ایجاد درد می نماید (۱۷ و ۱۸). گیرنده  $A_2$  و  $A_3$  - که ایجاد درد محیطی می کنند - در بعضی شرایط می توانند به اندازه گیرنده  $A_1$  - که ایجاد بی دردی می کند - مفید باشند. همچنین مشخص شده است که در



نمودار شماره ۳- اثر تئوفیلین بر بی دردی و تداخل اثر تئوفیلین بر بی دردی حاصل از نیکوتین ( $0.001\text{mg/kg}$ ) در فاز حاد (الف) و مزمن (ب). منحنی A نمودار موشهایی است که نیکوتین و دوزهای متفاوت تئوفیلین را دریافت کردند. این گروه در دوز صفر تئوفیلین فقط نیکوتین دریافت کردند. منحنی B نشاندهنده موشهایی است که دوزهای متفاوت تئوفیلین و سالین دریافت نمودند. این گروه در دوز صفر تئوفیلین فقط سالین دریافت داشتند.

نیکوتین دریافت کرده بودند مورد بررسی (ANOVA دو طرفه) قرار گرفت و مشخص شد که نیکوتین و NECA هر دو باعث بی دردی می شوند. همچنین NECA اثرات بی دردی ایجاد شده بوسیله نیکوتین را تشدید می کند. در این منحنیها نقطه صفر سالین + نیکوتین فقط حاوی سالین می باشد که در مقایسه با نیکوتین، میزان درد خیلی

این بررسیها نشان می‌دهند که آنالوگهای آدنوزین برای ایجاد بی‌دردی موثرند و اثرات سوء آنها ممکن است ضعف حرکتی یا تغییرات اتونوم باشد.

اثرات بی‌دردی از طریق گیرنده  $A_1$  اعمال می‌شود. اثرات حرکتی بازتابی از فعالیت گیرنده‌های  $A_2$  می‌باشد (۱۲).

جهت بررسی تداخل اثر گیرنده‌های نیکوتینی با سیستم آدنوزینی - که هر دو ایجاد بی‌دردی می‌نمایند - از یک آگونیست آدنوزینی بنام NECA استفاده شد.

مطالعات اولیه ثابت نمود که NECA - آگونیست  $A_1$  و  $A_2$  - با آگونیستهای آدنورسپتورها اثر سینرژیک (synergic) دارند (۷).

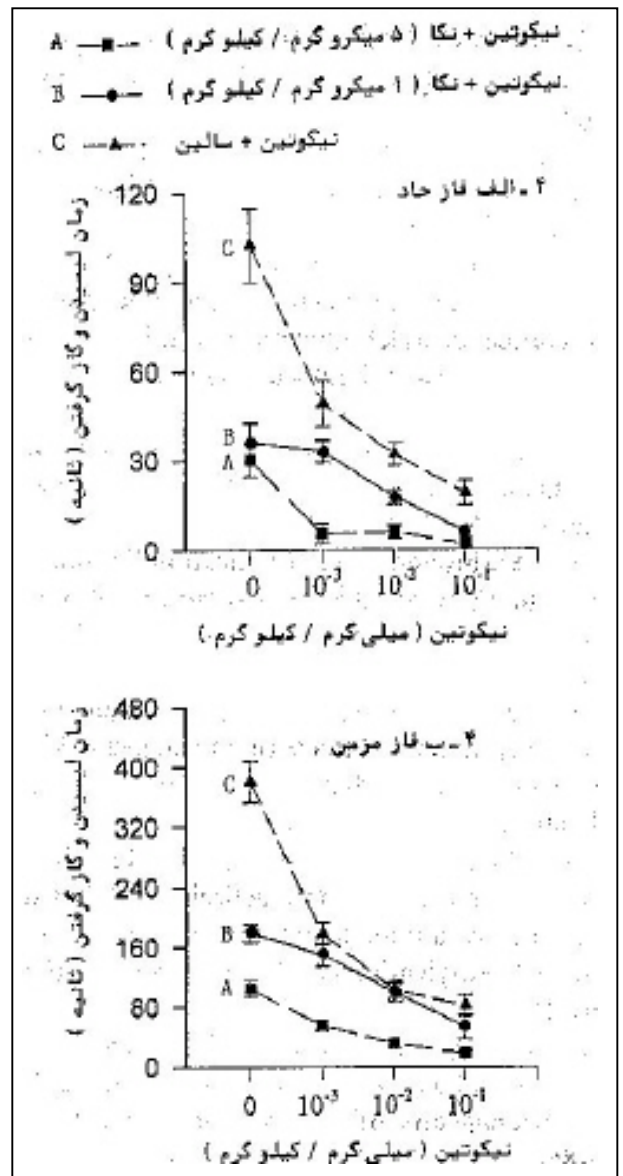
مشخص شده است که NECA نیز اثر بی‌دردی دارد و همچنین بر روی سیستم حرکتی اثر می‌کند. احتمالاً NECA نیز بی‌دردی را از طریق گیرنده  $A_1$  و ضعف اثر حرکتی را از طریق گیرنده  $A_2$  اعمال می‌نماید.

مشخص شده است که NECA اثر بی‌دردی نیکوتین را افزایش می‌دهد و این دو با هم اثر سینرژیک دارند.

آدنوزین در موارد مختلف از مکانیسمهای متفاوت استفاده می‌کند. بعنوان مثال تعداد زیادی گیرنده  $A$  در قسمت substantia gelatinosa در شاخ خلفی نخاع وجود دارد (۲۱).

این گیرنده‌ها بیشتر در قسمت پس‌سیناپسی قرار دارند و مکانیسم بی‌دردی آن از طریق ایجاد هیپرپلاریزاسیون و افزایش هدایت کانالهای پتاسیمی حساس به ATP می‌باشد (۲۲ و ۲۳). این عمل باعث مهار آزاد سازی ماده P و آمینواسیدهای تحریکی می‌گردد (۲۴ و ۲۵).

اثر پیش‌سیناپسی آدنوزین در انتهای آورانها سبب مهار آزادسازی ماده P و کلسیتونین وابسته به ژن می‌گردد (۲۶). در این مطالعه از یک آنتاگونیست آدنوزین (تتوفیلین) استفاده شد که هم بر روی گیرنده  $A_1$  و هم بر روی گیرنده  $A_2$  اثر می‌نماید.



**نمودار شماره ۴- اثر NECA و نیکوتین در بی‌دردی و همچنین اثر توام آنها در بی‌دردی فاز حاد (الف) و فاز مزمن (ب).** منحنی A نمودار موشهایی است که NECA (۵ μg/kg) و دوزهای مختلف نیکوتین دریافت کردند. منحنی B مشخص کننده موشهایی است که NECA (۱ μg/kg) و دوزهای مختلف نیکوتین دریافت کردند. در هر دو منحنی A و B، موشها در دوز صفر نیکوتین فقط NECA دریافت کردند. منحنی C نمایانگر موشهایی است که دوزهای مختلف نیکوتین و سالین دریافت نمودند. این گروه در دوز صفر نیکوتین فقط سالین دریافت کردند.

زمان التهاب میزان آدنوزین افزایش می‌یابد و اثرات ضد درد آن نیز از طریق  $A_1$  اعمال می‌شود. اثرات ضد التهابی آدنوزین (فاگوسیتوز و کاهش متابولیت‌های سمی اکسژن) از طریق  $A_2$  اعمال می‌گردد (۱۹ و ۲۰).

## منابع

- 1- Benowitz NL., Pharmacologic aspect of cigarette smoking and nicotine addiction, N. Engl. J. Med. 1988. 319, 1318-133.
- 2- Balfour, D, J, K, the effect of nicotine on brain neurotransmitter system. Pharmacol, ther 1982, 16, 269-282.
- 3- Nordbery, A, Rommunelli, L, Sundwall, Effect of acute and subchronic nicotine treatment on cortical acetylcholine release and on nicotinic receptors in rats and guinea-pigs Br, J, pharmacol 1989, 98, 71-78.
- 4- Keele, C, A, Armstrong, D, Substances producing pain and Itch williams and wilkins, Baltimore 1964, PP: 124-151.
- 5- Yarbrough, G., McGuffin-clineschmidt, J.C., In vivo behavioral assessment of central nervous system porinergic receptor Eur. J. pharmacol 1981, 76, 137-144.
- 6- Cronstein B, N, Naime, D, Firestein, G, the anti-inflammatory effects of an adenosine kinase inhibitor are mediated by adenosine, Arth, Rheum, 1995, 38, 1040-1045.
- 7- Aran, S, proudfit, T, H, K, b, Antinociceptive interactions between intrathecally administered noradrenergic agonist and 5-N-ethylcarboxamide a denosine. Briain Res, 1990, 519, 287-293.
- 8- Sawynok, J, Yaksh, T, L, caffeine as an analgesic adjuvant. A review of pharmacology and mechanisms of action. Pharmacol Rev, 45, 43-85.
- 9- Fredholm, B, B Adenosine adenosine receptors and the action of caffeine pharmacol toxicol 1995, 76, 93-101.
- 10- Contreras, E, Germany, Ao, villar, M, Effect cofe some adenosine analogy on morphine-induced analgesia and tolerance. Gen, pharmac, 1990, 21, 763-767.
- 11- Michalska, E, Malec, D, Agonist and antagonist of adenosine receptors and Morphine withdrawal syndrome in rats pol, J, pharmacol 1993, 45, 1-9.
- 12- Lee, Y-W, Yaksh, T, L pharmacology of the spinal adenosine receptor which mediates the antiallodynic action of intrathecal adenosine agonists J, pharmacol EXP, ther, 1996, 277, 1672-164.

نتایج مشخص نمودند تثوفیلین در غلظتهای کمتر اثر بی‌دردی دارد که شاید از طریق گیرنده  $A_2$  عمل می‌کند و مانع از اثر این گیرنده می‌شود در حالی که در غلظتهای بالا چنین اثری را ندارد و ایجاد بی‌دردی نمی‌کند. هنگامی که نیکوتین به‌مراه تثوفیلین استفاده می‌گردد مانع اثر بی‌دردی نیکوتین می‌شود.

اثرات آگونیزست و آنتاگونیزست آدنوزینی بر روی درد اثر پیچیده‌ای است و برای پی‌بردن به مکانیسم عملکرد آن بایستی از آگونیزست و آنتاگونیزست اختصاصی برای  $A_1$  و  $A_2$  استفاده شود زیرا کافئین که آنتاگونیزست گیرنده  $A_1$  و  $A_2$  می‌باشد اگر بطور معمول تزریق شود فاقد اثر ضد درد است (شاید به این علت که هر دو گیرنده  $A_1$  و  $A_2$  را مهار می‌کند)؛ این در حالی است که کافئین در مراکز فوق نخاعی واجد اثر ضد درد است (۲۷ و ۲۸).

این عمل با اثر آگونیزست آدنوزینی که ایجاد بی‌دردی می‌کند منافات دارد (۲۹). شاید کافئین اثر بی‌دردی خود را از طریق مهار گیرنده‌های پیش‌سیناپسی آدنوزین بر روی انتهای اعصاب کولینرژیک انجام می‌دهد در حالی که آنالوگهای آدنوزین بصورت پس سیناپسی باعث بی‌دردی می‌شوند (۳۰).

در چند سال اخیر ثابت شده است که داروهای ضدافسردگی تری‌سیکلیک باعث مهار باز جذب آدنوزین در انتهای نورونها می‌شوند. این داروها در معالجه دردهای نوروپاتیک نیز استفاده می‌شوند لیکن لازم است که تداخل آنها با آمینها، اوپیوئیدها، ماده P و آمینواسیدهای تحریکی بررسی شود چون مکانیسم عمل آنها مشخص نشده (۳۱ و ۳۲).

اثرات آدنوزین از جنبه‌های متفاوتی قابل بررسی و ارزیابی است. بهمین منظور می‌بایست آگونیزستها و آنتاگونیزتهای اختصاصی در هر زمینه استفاده شود تا مشخص کننده مکانیسم عمل آن در موارد مختلف باشد.



- 13- Levine, J, Taiwo, Y, inflammatory pain In wall, P, D, Metzack R, (EDS) Text book of pain, 3rd ed Churchill Livingstone, London 1994, PP: 45-56.
- 14- Sylven, C, Beermann, B, Nicotine enhances angina pectoris-like pain and atrioventricular blockade provoked by intravenous bolus of adenosine in healthy volunteers J, cardiovasc, pharmacol, 1990, 16, 962-965.
- 15- Taiwo, Y, O, Levine, J, D, Further confirmation of the role of adenyl cyclase and of cAMP-dependent protein kinase in primary afferent hyperalgesia. Neuroscience, 1991, 44, 131-135.
- 16- Khasar, S, G, wany, J, F, Taiwo, Y, G, et al., MU-opioid agonist enhancement of prostaglandin induced hyperalgesia in the rat A, G protein By subunit-mediated effect. Neuroscience 1995, 67-189-195.
- 17- Ramkumar, V, Stiles, G, L, Beaven, M, A, Ali, the A3 adenosine receptor is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells, J, Biol chem 1993, 268, 16887-16890.
- 18- Sawynok, J, Purines and nociception, In: Jacobson, K, A, Purinergic Approaches in Experimental therapeutics wiley and sons new York, 1997, PP: 495-513.
- 19- Cronstein, B, N, Adenosine an endogenous anti-inflammatory agent. T. J. Appl. Physiol. 76, 5-13.
- 20- Cronstein, B, N, A novel approach to the development of anti-inflammatory agents, Adenosine release at inflamed siter, J, invest, Med, 1995, 43, 50-57.
- 21- Goodman, R, R, synder S, H, Autoradiographic localization of adenosine receptor in rat brain using cycloheyladenosin, J. Neurosci. 1982, 2,1230-1241.
- 22- Li, J, perl, E, R, Adenosine inhibition of synaptic transmission in the substance gelations. J, Neurophysiol 1994, 27, 1611-1621.
- 23- Salter, M, W, De Koninck physiological roles for adenosine and ATP in synaptic transmission in the spinal dorsal horn Prog. Neurobiol, 1993, 41, 125-156.
- 24- Delander, G, Eo, wahl, J, J, Descending system activated by morphine (ICV) inhibit kainic acid induced behavior-pharmacol Biochem Behav 1991, 39, 155-159.
- 25- Doi, T, Kuzuna, S, Maki, Y, Spinal antinociceptive effects of adenosine compounds in mice Eur, J-pharmacol 1987, 137, 227-231.
- 26- Santicioli, P, Del Bianco, E, Magy, C, A, Adenosine A<sub>3</sub> receptors mediate the presynaptic inhibition of calcitonin gene-related peptide release by adenosine
- 27- Doak, G, J, Sawynok, J, Complex role of peripheral adenosine in the genesis of the response to substaneous formalin in the rat. Eur. J. Pharmacol. 1995, 282, 311-318.
- 28- Sawynok, J, Reid, A, Neurotoxin induced lesions to central serotonergic, noradrenergic and dopaminergic system modify caffein-induced antinociception in the formalin test and locomotor stimulation in rats, J. pharmacol, EXP. Ther. 1996, 277, 646-653.
- 29- Herrick-Darvis, K, chippari, S, lottinger D, et al., Evaluation of adenosine agonists as potential analgesics Eur. J. Pharmacol, 1989, 162, 366-368.
- 30- Ghelardini, G, Galeotto, N, Buryolini, A, caffeine induces central cholinergic analgesia Naunyn-schmiedebery's arch. Pharmacol, 1997, 356, 590-595.
- 31- Portenoy, R, K, Drug therapy for neuropathic pain, Drug ther. 1993, 23, 41-53.
- 32- Mestre, C, Eschaliere, A, Why are antidepressants effective as pain relief? CNS Drugs, 1994, 2, 261-267.



## EFFECT OF ADENOSINE RECEPTOR AGONIST AND ANTAGONIST ON NICOTINE INDUCED ANTINOCICEPTION IN MICE

\*H. Homayounfar, Ph.D<sup>I</sup>      M. R. Zarin dast, Ph.D<sup>II</sup>      N. Jamaly Raeoufy, MS<sup>III</sup>

### ABSTRACT

In this study analgesia induced by different dosages of nicotine was examined on mice. Nicotine with different dosages (0.1, 0.01, 0.001 mg/kg) was injected by intraperitoneal manner. Formalin test was then performed after ten minutes. Nicotine caused both acute and chronic phase analgesia with all dosages. We used, but the most analgesic dose was 0.1 mg/kg. Theophylline is an adenosin receptor antagonist, wich induces analgesia with low dasages (5, 10, 20 mg/kg) but not at higher dasages (40, 50 mg/kg). On the other hand, theophylline reduces the level of analgesia induced by nicotine. Furthermore NECA, an adenosine receptor agonist, causes not only analgesia, but also augments the analgesic effect of nicotine. Thus, we concluded that adenosine has some roles on analgesic effects of nicotine.

**Key words :** 1) Analgesia    2) Nicotine    3) Theophyline    4) NECA    5) Formaline test

---

*This research is conducted under financial support of undersecretary of research, Iran University of Medical Sciences and Health Services.*

**I)** Associate professor of physiology, Faculty of medicine, Hemmat highway, Iran University of Medical Sciences and Health services, Tehran, Iran(\*Corresponding author).

**II)** Professor of pharmacology, Tehran University of Medical Sciences and Health services, Tehran, Iran.

**III)** Msc in physiology, Iran University of Medical Sciences and Health services, Tehran, Iran.