

## **Pre-emptive effects of MK-801 and morphine on behavioural responses in experimental chronic constriction sciatic nerve injury in adult male rats**

**Hamidi GA<sup>1,2</sup>, Manaheji H<sup>1\*</sup>, Janahmadi M<sup>1</sup> and Salami M<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Dept. of Physiology, Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.* <sup>2</sup>*Dept. of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Kashan, University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.*

### **Abstract**

**Introduction:** Neuropathic pain syndromes are changes resulting from damage to neuronal pathways that are characterized by spontaneous burning sensation with accompanying allodynia and hyperalgesia. Since the treatments of neuropathic pain are poorly understood and existing treatments are often ineffective, it is important to increase our understanding of the neuropathic pain states in order to identify strategies for the development of effective therapies. The purpose of this study was to investigate the involvement and pre-emptive treatment of morphine and / or NMDA receptor antagonist MK-801, and co-administration of both drugs on behavioural responses in an experimental model of neuropathic pain (CCI).

**Methods:** Experiments were performed on six groups (n=8) of male Sprague-Dawley rats (230-280g). In the groups that received drugs, two groups were injected with MK-801 (0.3 mg/kg, 20 min before, and 6 h after the operation) or morphine (8 mg/kg, 30 min prior to the operation). Another group received both drugs with the same doses and protocols. Finally, one group received normal saline in same volumes. The animals were tested for allodynia and hyperalgesia reactions at 0, 3, 7, 14, 21 and 28 days after CCI of the sciatic nerve.

**Results:** Our data revealed that the CCI produces mechanical and cold allodynia and a hypersensitivity to noxious stimulations. MK-801 and morphine produced only a slight cold anti-allodynic response. On the other hand, co-injection of morphine and MK-801 markedly reduced cold allodynia at the days 7 ( $P<0.01$ ), 14 ( $P<0.05$ ) and 21 ( $P<0.05$ ) when compared with the saline group. However, there was slight alleviation of the mechano allodynia, and, heat- and mechano-hyperalgesia. Results demonstrate that the CCI model importantly influences the behavioural responses to both the thermal and mechanical stimulations.

**Conclusion:** We conclude that co-administration of both drugs can be more effective than MK-801 and morphine administered alone in the induced neuropathic pain.

**Keywords:** Pre-emptive, Neuropathic pain, Allodynia, Hyperalgesia, MK-801, Morphine

---

\* Corresponding Author Email: hmanaheji@yahoo.com

# اثرات پیش درمانی MK-801 و مورفین بر روی پاسخهای رفتاری در یک ضایعه فشاری مزمن عصب سیاتیک در موش صحرایی نربالغ

غلامعلی حمیدی<sup>۱\*</sup>، هما مناهجی<sup>۱\*</sup>، مهیار جان احمدی<sup>۱</sup> و محمود سلامی زواره<sup>۲</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

۲- دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

دریافت: دی ۱۳۸۴ بازبینی: اسفند ۱۳۸۴ پذیرش: اردیبهشت ۱۳۸۵

## چکیده

**مقدمه:** آسیب عصبی یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده دردهای نوروپاتی می باشد که با علائمی مثل درد خودبخودی، آلودینیا و هایپرآلژیا همراه است. با توجه به اینکه درمانهای دارویی در دردهای نوروپاتیک بطور کامل شناخته نشده است و درمانهای فعلی چندان موثر نیست. لذا ضروری است که دانش خویش را در خصوص دردهای نوروپاتیک و درمانهای آن افزایش دهیم. هدف از این مطالعه بررسی تجویز جداگانه و توأم مورفین و MK-801 بصورت پیش‌درمانی بر روی پاسخهای رفتاری در یک ضایعه فشاری مزمن عصب سیاتیک یا مدل CCI می باشد.

**مواد و روشها:** ۶ گروه که هر گروه شامل ۸ سر موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley بود، در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم مورد آزمایش قرار گرفت. در گروههای دریافت کننده دارو، یک گروه تجویز مورفین (۳۰۸ mg/kg) و در گروه دیگر MK-801 (۰/۳ mg/kg) ۲۰ دقیقه قبل از عمل جراحی و دوز تکمیلی به همین میزان ۶ ساعت بعد از عمل جراحی) و در گروه سوم تجویز توأم این دو دارو با همان دوز و فاصله زمانی و در گروه چهارم به عنوان شاهد تجویز سالین انجام گردید. سپس مدل نوروپاتی CCI ایجاد شد و پاسخ های رفتاری حیوانات نسبت به محرکهای حرارتی، مکانیکی غیر دردناک، و نیز محرکهای حرارتی و مکانیکی دردناک قبل از عمل جراحی و ۳، ۲۱، ۲۸ و روز بعد از عمل جراحی مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته ها:** پاسخهای رفتاری گروه CCI در مقابل گروه شاهد نسبت به محرکهای غیر دردناک و دردناک افزایش معنی داری داشت. که بترتیب نشانگر پدیده های آلودینیا و هایپرآلژیا میباشد. حیوانات دریافت کننده مورفین، گروه دریافت کننده MK-801 در مقایسه با گروه سالین اختلاف معنی داری نشان ندادند ولی درحیوانات دریافت کننده توأم مورفین و MK-801 در مقایسه با گروه سالین، آلودینیا و هایپرآلژیا کاهش (بهبود) یافته است، که این یافته در تست آلودینیای حرارتی طی روز های (P < ۰/۰۰۱) ۰/۷، (P < ۰/۰۵) ۰/۱۴، (P < ۰/۰۵) ۰/۲۱ از لحاظ آماری معنی دار بود.

**نتیجه گیری:** یافته ها بیانگر آنست که حیوانات در مدل درد نوروپاتی CCI حساسیت شدیدی به محرکهای حرارتی و مکانیکی غیر دردناک و محرکهای حرارتی و مکانیکی دردناک نشان می دهند بطوریکه تجویز توأم مورفین و MK-801 در کاهش پاسخ رفتاری نسبت به زمانی که مورفین و MK-801 به تنهایی تجویز می شدند، موثرتر بود.

**واژه های کلیدی:** Pre-emptive، درد نوروپاتی، آلودینیا، هایپرآلژیا، MK-801، مورفین.

## مقدمه

درد است [۲۹]. در مطالعات مشخص شده است که آسیب عصبی محیطی تغییرات ملکولی و الکتروفیزیولوژیکی را در بخش پروگزیمال آکسونها و نیز شاخ خلفی نخاع ایجاد می نماید و آزادسازی بیش از حد گلوتامات در شاخ خلفی نخاع نقش مهمی در بروز و بقای پدیده های آلودینیا و هایپرآلژیا دارد [۱۹و۱۳]. همچنین مطالعات کلینیکی نشان داده اند که داروهای اپیوئیدی بویژه مورفین با وجود اینکه بعنوان مهمترین داروهای آنالژزیک محسوب می گردند اثر درمانی ناچیزی در درمان دردهای نوروپاتیک دارند و علت آنرا آسیب به اعصاب آوران

درد نوروپاتیک یکی از انواع مهم درد مزمن است و به دردی اطلاق می شود که به دنبال آسیب به سیستم عصبی محیطی و مرکزی ایجاد می شود. در این نوع آسیب ها فیبرهای حسی و حرکتی و همچنین میدان دریافتی فیبرها دچار اختلال می شود که مهمترین علامت آن افزایش

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:  
hmanahaji@yahoo.com