مکانیسم مولکولی دخیل در سمیت عصبی و تحمل درد ترامادول: تمرکز بر استرس اکسیداتیو، NF- ƙB، التهاب و مسیر آپوپتوز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر

فاطمه شکی[۱*]، محمد شوکتی صیاد[۲]، مطهره کوهساری[۳]، نعمت الله آهنگر[۴]

۱- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

فاطمه شکی: fshaki.tox@gmail.com

چکیده

هدف: ترامادول، آگونیست سنتتیک گیرنده اوپیوئیدی، مسکنی است که برای دردهای متوسط یا شدید تجویز می‌شود. ثابت شده که مصرف طولانی‌مدت ترامادول منجر به تحمل درد، وابستگی و سمیت عصبی می‌شود. با این‌حال، طبق دانش ما، مکانیسم اصلی این اثرات نامطلوب مشخص نیست. هدف از این تحقیق، بررسی مکانیسم مولکولی اساسی در وابستگی و سمیت عصبی ترامادول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های ویستار بالغ به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل (نرمال سالین) و سه گروه دریافت کننده دوزهای مختلف ترامادول (۲۵، ۵۰، ۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. تزریق داخل‌صفاقی به مدت 3 هفته متوالی انجام شد. برای ارزیابی تحمل درد از Hot plate و Tail flick استفاده شد. سپس بافت‌های مغزی جدا شده و یک قسمت برای جداسازی میتوکندری‌ها با تکنیک‌های مختلف سانتریفیوژ مورد استفاده قرار گرفت و آسیب میتوکندری، پتانسیل غشای میتوکندری و تست تورم میتوکندری مورد سنجش قرار گرفت. از سوپرناتانت بافت مغز برای ارزیابی عوامل استرس اکسیداتیو (گونه‌های فعال اکسیژن، پراکسیداسیون لیپیدی، گلوتاتیون، اکسید نیتریک، پروتئین کربونیل و سوپراکسید دیسموتاز) استفاده شد و بیان ژن‌های مرتبط با التهاب (NF- κB ، IL-1β و TNF-α) و آپوپتوز (Bax و Bcl-2) با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز Real-time مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: تخریب اکسیداتیو و آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی نقش مهمی در تحمل و سمیت عصبی ناشی از ترامادول دارد. در واقع ترامادول باعث ایجاد استرس اکسیداتیو، تورم و اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش آپوپتوز و بیان ژن مرتبط با التهاب شد. همه این رویدادها موازی با القای تحمل درد در موش‌ها بود.

نتیجه‌گیری: در مجموع داده‌های ما نشان داد که اثرات نامطلوب نوروتوکسیک ترامادول با فعال‌سازی مسیر NF- Kb و تولید بیش از حد NO و ROS ایجاد می‌شود. بنابراین، مهار استرس اکسیداتیو و التهاب ممکن است تحمل و سمیت عصبی ناشی از ترامادول را تعدیل کند.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، سمیت عصبی، تحمل، استرس اکسیداتیو، التهاب

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-20]

The molecular mechanism involved in neurotoxicity and pain tolerance of tramadol: focus on the oxidative stress, NF-ƙB, inflammation and apoptosis pathway in male rats

Fatemeh Shaki[1*], Mohammad Shokati sayyad[2], Motahareh Koohsari[3], Nematollah Ahangar[4]
1- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2- PhD student, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
3- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
4- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Fatemeh Shaki: fshaki.tox@gmail.com

Introduction: Tramadol, a synthetic opioid receptor agonist, is a painkiller prescribed for moderate or severe pain. It was proven that long-term administration of tramadol results in pain tolerance, dependency, and neurotoxicity. However, to our knowledge, the exact underlying mechanism of these adverse effects is unclear. This research aimed to explore the underlying molecular mechanism contributing to tramadol-induced dependency and neurotoxicity in rats.

Methods and Materials: Adult Wistar rats were randomly divided into four groups: a control group (normal saline) and three groups receiving different doses of tramadol (25.50.75 mg/kg). Injections were given intraperitoneally for 3 consecutive weeks. Hot plate and tail flick tests were used to assess the pain tolerance. Then, brain tissues were separated, and one part was used to isolate mitochondria with different centrifuge techniques: MTT, mitochondrial membrane potential, and mitochondrial swelling test assayed mitochondrial damage. Bain tissue supernatants were used to evaluate oxidative stress factors (ROS, lipid peroxidation, glutathione, nitric oxide, protein carbonyl, and superoxide dismutase). Also, Real-time PCR evaluated inflammatory gene expression (NF-κB, IL-1β, and TNF-α) and apoptosis-related gene expression (Bax and Bcl-2).

Results: Oxidative degradation and inflammatory cytokine release are essential in tramadol-induced tolerance and neurotoxicity. In fact, tramadol induced oxidative stress status, mitochondrial dysfunction, increased mitochondrial membrane potential, and mitochondrial swelling. Also, tramadol increased apoptosis and inflammation-related gene expression. All of these events parallel the induction of pain tolerance in rats.

Conclusion: Taken together, our data showed that the neurotoxic adverse effects of tramadol were induced by the activation of the NF-Kb pathway and excessive generations of NO and ROS. Thus, oxidative stress and inflammation inhibition may modulate tramadol-induced tolerance and neurotoxicity.

Keywords: Tramadol, Neurotoxicity, Tolerance, Oxidative stress, Inflammation

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-20]