



## Possible role for integrins in development of tolerance to analgesic effect of morphine in rats

Jamal Ghorbi<sup>1</sup>, Mohammad Javan<sup>1\*</sup>, Vahid Sheibani<sup>2</sup>, Leila Satarian<sup>1</sup>, Amir Zarebkohan<sup>1</sup>

1. Dept. Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

### Abstract

**Introduction:** There is some evidence supporting the reduced activity of integrins following chronic administration of morphine. This reduction might play a role in morphine tolerance development. Manganese binds to the extracellular domain of integrins and makes them to be activated. The effect of integrins activation using manganese on tolerance development to the analgesic effect of morphine was investigated in this study.

**Methods:** To induce tolerance to analgesic effect of morphine, morphine (15 µg/rat) was injected intrathecally (i.t.) to male adult Wistar rats twice a day for five days. To investigate the effect of manganese, it was injected (20 nmol/rat-i.t.) 15 minutes prior to morphine injections during mentioned period. The analgesic effect of morphine (15 µg/rat) was measured using tail flick test on day 6.

**Results:** The results indicated that in animals which received both manganese and morphine during first 5 days, morphine induced a significant analgesia on day 6. Chronic administration of manganese did not change the pain threshold and morphine induced analgesia. Comparison of morphine analgesia following a single dose of morphine (15 µg/rat) or chronic manganese+morphine, indicated that manganese did not have any effect on the morphine analgesia.

**Conclusion:** Our results showed that, manganese administration prior to morphine is able to prevent morphine tolerance development. It seems that decreased activity of integrins following chronic administration of morphine plays a pivotal role in tolerance development to morphine analgesia. Further investigation needs to determine whether manganese effect is dependent on the integrins role in cell adhesions, or on their intracellular signaling pathways.

**Keywords:** Morphine, Tolerance, Manganese, Integrins, Lumbar spinal cord, Rat.

\* Corresponding Author Email: mjavan@modares.ac.ir  
Available online @: www.phypha.ir/ppj

## نقش احتمالی اینتگرینها در تکوین تحمل به اثر ضدردی مرفین در موش صحرائی

جمال قربی<sup>۱</sup>، محمد جوان<sup>۱\*</sup>، وحید شیبانی<sup>۲</sup>، لیلیا ستاریان<sup>۱</sup>، امیر ضارب کهن<sup>۱</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران.  
۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان.  
دریافت: خرداد ۸۵ بازبینی: مرداد ۸۶ پذیرش: مرداد ۸۶

### چکیده

**مقدمه:** شواهدی وجود دارد که فعالیت اینتگرینها با مصرف مکرر مرفین کاهش می‌یابد. این تغییرات کاهشی ممکن است در تکوین تحمل به مرفین نقش داشته باشد. کاتیون منگنز ( $Mn^{++}$ ) با بخش خارج سلولی اینتگرینها متصل شده و موجب فعال شدن آن می‌شود. در این مطالعه سعی شده است اثر فعال نمودن اینتگرینها به کمک کاتیون منگنز بر ایجاد تحمل به اثر ضدردی مرفین بررسی شود.

**روش‌ها:** برای القاء تحمل به مرفین، دوز ۱۵ میکروگرم مرفین دو بار در روز به مدت پنج روز به شیوه داخل نخاعی به موشهای صحرائی نر بالغ تزریق می‌شد. برای بررسی اثر کاتیون منگنز، ۱۵ دقیقه قبل از مرفین، کاتیون منگنز (با دوز ۲۰ nmol/rat) به صورت داخل نخاعی تجویز می‌گردید. اثر ضدردی مرفین توسط آزمون Tail Flick سنجیده می‌شد. زمان قطع (Cut off time) تابش نور ۸ ثانیه بود.

**یافته‌ها:** مقایسه زمان تاخیر Tail Flick بدنبال تجویز تک دوز مرفین (۱۵  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) با کاتیون منگنز + مرفین، نشان داد که کاتیون منگنز اثری بر بی‌دردی مرفین ندارد در گروهی از حیوانات که به مدت پنج روز همزمان با دریافت مرفین، کاتیون منگنز دریافت می‌کردند، مرفین در روز ششم بی‌دردی بارزی ایجاد کرد. همچنین مصرف کاتیون منگنز به صورت مزمن اثری بر آستانه درد نداشت.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس این یافته‌ها، کاتیون منگنز در کاربرد داخل نخاعی به همراه مرفین از ایجاد تحمل به اثر ضد درد مرفین جلوگیری می‌کند. بنابراین، به نظر می‌رسد به دنبال مصرف مزمن مرفین کاهش سطح فعالیت اینتگرینها پدید می‌آید که در ایجاد تحمل به اثر ضدردی مرفین نقش دارد. مطالعه گسترده تری لازم است تا مشخص شود آیا اثر کاتیون منگنز به نقش اینتگرینها در چسبندگی سلولها وابسته است و یا به مکانیزمهای نشانه پردازی داخل سلولی ناشی از فعالیت آنها.

واژه‌های کلیدی: مرفین، تحمل، کاتیون منگنز، اینتگرینها، نخاع کمری، موش صحرائی.

### مقدمه

سطح سلولی را از نظر ساختمانی و عملکردی توصیف کند که ماتریکس خارج سلولی را به اسکلت سلولی داخل سلولی متصل می‌نمایند و اتصال و مهاجرت سلولی را وساطت می‌کنند [۳۶]. تا کنون ۸ اینتگرین بتا و ۱۸ اینتگرین آلفا که حداقل ۲۴ هترودایمر  $\alpha/\beta$  را تشکیل می‌دهند، شناسایی شده‌اند [۵]. اینتگرینها نقشهای کلیدی در CNS بازی

اصطلاح اینتگرین برای اولین بار در مقاله‌ای مروری در سال ۱۹۸۷ بکار رفت تا خانواده‌ای از گیرنده‌های هترومریک

mjavan@modares.ac.ir  
www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:  
وبگاه مجله: