[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

The effect of microinjection of dimethyl sulfoxide into the rostral ventromedial medulla on swim stress-induced analgesia

S. Nazemi[1], A. Shamsizadeh[2], N. Haidari-Oranji[3], N. Soleimani[4], H. Azhdari Zarmehri[5]

[1] Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
[2] Department of Physiology, Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
[3] Department of Physiology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
[4] Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
[5] Department of Basic Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

Corresponding Address: Hasan Azhdari Zarmehri, Department of Basic Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran
Tel: +98-51-5224697, Email: hasan.azhdari@gmail.com
Received: 6 Sep 2017; Accepted: 31 Jan 2018

Abstract

Background: Dimethyl sulfoxide (DMSO) is an important solvent for compounds that used in pain research. Rostral ventromedial medulla (RVM) plays an important role in modulating nociception and stress-induced analgesia (SIA).

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of DMSO administration into the RVM on SIA by using formalin test.

Methods: This experimental study was conducted on 27 Wistar male rats (200±30 gr) were randomly assigned to control, stress and stress+DMSO groups. Animals were placed in a water reservoir (20±1°C) for 3 minutes to induce forced swimming stress. Stereotaxic surgery was performed to microinjection of DMSO (0.5µl, 100%) into RVM. The pain behavior score was evaluated by subcutaneous injection of formalin 2% in the dorsal plantar region of hid paw.

Findings: The pain score of phase 1, interphase and phase 2 of formalin test in swim stress group decreased significantly in comparison to control group ($P<0.001$, $P< 0.05$, $P<0.001$) respectively. In addition, the pain score of three phase of formalin test after DMSO injection in swim stress group decreased significantly in comparison to control and stress group ($P<0.001$, $P<0.05$) respectively.

Conclusion: Also microinjections of DMSO into the RVM potentiate the swim stress analgesia. According to the analgesic effects of dimethyl sulfoxide, as well as its ability to potentiate stress-induced analgesia, DMSO should be used with caution as a solvent in pain studies.

Conclusion: Force swim stress induces analgesia in, and microinjections of DMSO into the RVM potentiate the swim stress analgesia. According to the analgesic effects of DMSO, as well as its ability to potentiate stress-induced analgesia, it should be used with caution as solvent in pain studies.

Keywords: Rostral ventromedial medulla, Dimethyl sulfoxide, Swim stress, Formalin test, Stress-induced analgesia

Citation: Nazemi S, Shamsizadeh A, Haidari-Oranji N, Soleimani N, Azhdari Zarmehri H. The effect of microinjection of dimethyl sulfoxide into the rostral ventromedial medulla on swim stress-induced analgesia. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 21 (6): 4-13.

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

اثر تزریق دی‌متیل سولفوکساید به بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع بر بی‌دردی ناشی از تنش شنا

دکتر صمد ناظمی[۱]، دکتر علی شمسی‌زاده[۲]، نیما حیدری اورنجقی[۳]، ندا سلیمانی[۴]، دکتر حسن اژدری زرمهری[۵]

[۱] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
[۲] گروه فیزیولوژی مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
[۳] گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
[۴] مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
[۵] گروه علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: تربت حیدریه، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، گروه علوم پایه، تلفن ۵۲۲۲۴۶۹۷- ۰۵۱
تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۱۵ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۱۱

✷چکیده

زمینه: دی‌متیل سولفوکساید به‌عنوان حامل بسیاری از ترکیبات در مطالعات درد استفاده می‌شود. بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع نقش مهمی در تعدیل درد و به‌خصوص بروز بی‌دردی ناشی از تنش ایفا می‌کند.

هدف: در این مطالعه اثر تزریق دی‌متیل سولفوکساید به بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع بر بی‌دردی ناشی از تنش شنا در آزمون فرمالین در رت‌های نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۷ سر رت نر (۳۰±۲۰۰ گرم) به‌طور تصادفی در گروه‌های شاهد، تنش و تنش+دی‌متیل سولفوکساید قرار گرفتند (۹ سر رت در هر گروه). به‌منظور القای تنش شنای اجباری، حیوانات به مدت ۳ دقیقه در مخزن آب (۱±۲۰ درجه سانتی‌گراد) قرار گرفتند. با انجام جراحی استریوتاکسی، ریز تزریق دی‌متیل سولفوکساید (۰/۵ میکرولیتر ۱۰۰ درصد) به بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع انجام شد. ارزیابی شدت درد با استفاده از تزریق فرمالین ۲ درصد به پشت پنجه پا انجام گرفت.

یافته‌ها: در گروه تنش؛ درد در فاز اول (P<۰/۰۰۱)، مرحله اینترفاز (P<۰/۰۵) و فاز ۲ (P<۰/۰۰۱) آزمون فرمالین در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان‌داد. همچنین در گروهی که دی‌متیل سولفوکساید دریافت کرده بود، این رفتارها در مقایسه با گروه شاهد (P<۰/۰۰۱) و گروه تنش (P<۰/۰۵) به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش نشان داد.

نتیجه‌گیری: همچنین تزریق دی‌متیل سولفوکساید به ناحیه پشتی شکمی- میانی بصل‌النخاع اثر بی‌دردی ناشی از تنش شنای اجباری را تقویت می‌کند. با توجه به اثرات ضددردی دی‌متیل سولفوکساید و همچنین توانایی آن در تقویت بی‌دردی ناشی از تنش در مطالعات مربوط به درد باید با احتیاط بیش‌تری به‌عنوان حلال استفاده شود.

کلیدواژه‌ها: بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع، دی‌متیل سولفوکساید، آزمون فرمالین، تنش شنا، بی‌دردی ناشی از تنش

✷مقدمه:

در سال‌های اخیر مطالعات بالینی و آزمایشگاهی مختلف ارتباط بین تنش و درد را مشخص کرده‌اند. در این میان ماهیت، شدت و مدت زمان قرارگیری در معرض تنش، در پاسخ ایجاد شده بسیار تأثیرگذار است. تنش حاد و شدید موجب بی‌دردی ناشی از تنش (Stress-induced analgesia, SIA) می‌شود، درحالی‌که قرار گرفتن در معرض تنش‌های مزمن و مداوم موجب ایجاد پُردردی ناشی از تنش (Stress-induced hyperalgesia, SIH) می‌شود.[۱-۴] تنش با تحریک مراکز مختلف قشری و زیرقشری مغز سبب فعال‌سازی مسیرهای عصبی پایین‌رو درگیر در سرکوب درد می‌شود.[۵] مسیرهای عصبی پایین‌رو دخیل در تعدیل درد از نواحی مختلف مانند قشر مغز، هیپوتالاموس و آمیگدال آغاز شده و اغلب در نورون‌های

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

شاخ خلفی نخاع که مسئول انتقال پیام‌های مربوط به حس درد از سیستم عصبی محیطی به مرکزی هستند، خاتمه پیدا می‌کنند. طبق تئوری دروازه‌ای فعال شدن این مسیرها موجب مهار ورود اطلاعات حس درد در شاخ خلفی نخاع شده و موجب سرکوب درد می‌شود.[۶] در سال‌های اخیر مطالعات مختلف نقش مسیرهای اپیوئیدی، گابا، گلوتامات، مونوآمین‌ها و کانابینوئیدها را در ایجاد بی‌دردی ناشی از تنش و ترس تأیید کرده‌اند.[۷] در این میان آمیگدال مهم‌ترین بخشی است که در پاسخ به ترس و تنش فعال می‌شود. نورون‌های آمیگدال به ماده خاکستری دور قنات مغزی و سپس به ناحیه سری شکمی بصل‌النخاع رفته و در نهایت به شاخ خلفی نخاع، محل ورود نورون‌های مسیر انتقال درد می‌رسند. فعال شدن این مسیر ورود اطلاعات درد را در شاخ خلفی نخاع سرکوب نموده و موجب بی‌دردی می‌شود.[۱] مطالعات نشان داده‌اند که تحریک الکتریکی و همچنین تحریک شیمیایی بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع سبب سرکوب درد شده و به‌خصوص در تقویت بی‌دردی ناشی از تنش نقش دارد. به‌نظر می‌رسد این بخش با توجه به تنوع نورونی که دارد در پدیده مهار درد دخالت دارد.[۱۱-۸]

شنای اجباری به عنوان یک عامل تنش‌زای فیزیکی می‌تواند موجب القای بی‌دردی در رت‌ها شود. این امر ناشی از فعال شدن سیستم‌های اپیوئیدی و غیراپیوئیدی در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. استفاده از اپیوئیدهای اگزوژن و یا تقویت سیستم اپیوئیدی درون‌زاد موجب افزایش بی‌دردی ناشی از تنش شنا می‌شود. این در حالی است که مهار سیستم اپیوئیدی موجب از بین رفتن بی‌دردی ناشی از این تنش می‌شود که نشان‌دهنده نقش سیستم اپیوئیدی در القای بی‌دردی ناشی از تنش شنا می‌باشد. در سال‌های اخیر نقش سیستم‌های غیراپیوئیدی از قبیل سیستم کانابینوئیدی، سیستم اورکسینرژیک نیز در القای بی‌دردی ناشی از تنش شنا به اثبات رسیده است.[۱۲]

دی‌متیل سولفوکساید به‌عنوان یک حلال برای داروهای غیرقطبی و نامحلول در آب مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این‌حال دی‌متیل سولفوکساید دارای اثرات سلولی وسیعی است که می‌تواند با اثر بسیاری از داروها تداخل ایجاد کند.[۱۳] هنگامی که دی‌متیل سولفوکساید در کشت سلولی مورد مطالعه قرار گرفته سبب افزایش تحریک‌پذیری سلول از طریق افزایش جریان کانال کلسیم، سدیم و یا کلر شده است. اثرات رفتاری دی متیل سولفوکساید نیز گزارش شده است.[۱۴] به‌عنوان مثال تزریق داخل صفاقی و خوراکی دی‌متیل سولفوکساید موجب بی‌دردی در رت‌ها می‌شود. تجویز همزمان دی متیل سولفوکساید تمایل به افزایش اثرات داروهای دیگر دارد به‌عنوان مثال، تجویز همزمان با مورفین می‌تواند اثرات ضددردی مورفین را افزایش دهد.[۱۵]

اثر ضدالتهابی دی‌متیل سولفوکساید در حفاظت از سلول‌های عصبی بعد از سکته‌های مغزی مفید است و می‌توان از آن در درمان بیماری‌های التهابی مختلف استفاده کرد.[۱۶] تزریق دی‌متیل سولفوکساید به بخش پشتی ماده خاکستری دور قنات مغزی موجب افزایش رفتار جستجوگری در رت می‌شود.[۱۳] تاکنون مطالعه‌ای تداخل بین تنش شنا و دی‌متیل سولفوکساید را مورد بررسی قرار نداده است. با توجه به اطلاعات موجود، تنش شنا و دی‌متیل سولفوکساید هر دو می‌توانند موجب بی‌دردی شوند، در این مطالعه، اثر تزریق دی‌متیل سولفوکساید در سری شکمی- میانی بصل‌النخاع بر بی‌دردی ناشی از تنش شنا در آزمون فرمالین مورد بررسی قرار گرفت.

❋مواد و روش‌ها:

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۴ در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام گرفت، از ۲۷ سر رت‌نر بالغ نژاد ویستار (۳۰±۲۰۰گرم) استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد تاریکی و روشنایی با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی و دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد در قفسه‌های مخصوص نگه‌داری حیوانات (۴ سر رت در هر قفس) نگه‌داری شدند. تمامی آزمایشات

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

مطابق با دستورالعمل بین‌المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام و به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان رسید. سعی شد که سطح درد و تنش و نیز تعداد رت‌های مورد استفاده را کاهش دهیم.

حیوانات به‌طور تصادفی در ۳ گروه؛ شاهد، تنش و تنش و دی‌متیل سولفوکساید (هر گروه ۹ سر رت) تقسیم بندی شدند. به جز گروه شاهد دو گروه دیگر جهت تزریق حامل (نرمال سالین) و دی‌متیل سولفوکساید به بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع تحت جراحی استریوتاکسی قرار گرفتند.

برای کانول‌گذاری، حیوان پس از بی‌هوش شدن (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین)، در دستگاه استرئوتاکسی قرار گرفت و پوست ناحیه سر به حداقل میزان برش داده شد. پس از کنار زدن بافت‌های پوششی اطراف، نواحی برگما و لامبدا شناسایی و با توجه به فاصله آن‌ها و نسبت آن با فاصله ذکر شده در اطلس پاکسینوس نواحی سطح جمجمه متعلق به هسته بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع (AP:10.5-11, L:00, V:10.4) مشخص گردید. بعد از علامت‌گذاری مناطق فوق با استفاده از مته دندان‌پزشکی در محل مذکور منفذی به اندازه قطر کانول راهنما که معمولاً از سر سرنگ نمره ۲۳ است ایجاد شده و کانول راهنما به اندازه ۲ میلی‌متر کوتاه‌تر از عمق مشخص در اطلس برای هسته مورد نظر (به منظور کاهش آسیب هسته در هنگام تزریق)، در درون مغز مستقر شد و قسمت رویی آن در روی جمجمه به‌وسیله سیمان دندان‌پزشکی ثابت گردید. دو پیچ کوچک (پیچ عینک) در استخوان جمجمه تعبیه و در درون سیمان دندان‌پزشکی فرو رفت. این دو پیچ در حکم مسلح‌سازی سیمان بوده و از جدا شدن آن از سطح جمجمه جلوگیری می‌کند. منفذ کانول راهنما در بیرون جمجمه به‌وسیله درپوش خاصی مسدود و فقط در زمان تزریق دارو برداشته می‌شد. بعد از اتمام جراحی رت‌ها یک هفته دوره بهبودی را طی کردند. یک کانول به اندازه نازک‌تر از سوزن نمره ۳۰ و ۲ میلی‌متر طویل‌تر از نوک کانول راهنما تهیه و از یک طرف به یک لوله نازک پلی‌اتیلن و سر دیگر لوله پلی‌اتیلن به سیستم ریزتزریق وصل و مقدار ۰/۵ میکرولیتر دی‌متیل سولفوکساید ۱۰۰ درصد در قسمت نوک کانول تزریق شد. تزریق دی‌متیل سولفوکساید ۱۰ دقیقه قبل از انجام آزمون فرمالین انجام شد.[۱۷و۱۸]

برای القای تنش شنا از یک استوانه با ابعاد عمق ۷۰ سانتی‌متر و شعاع ۵۵ سانتی‌متر استفاده شد. استوانه تا ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری از آب با دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد پُر شد. برای ایجاد تنش، رت‌ها به‌مدت ۳ دقیقه در این استوانه قرار می‌گرفتند و پس از تمام شدن زمان مقرر با حوله خشک شدند. لازم به ذکر است تمام رت‌ها با یک نوع حوله و به یک اندازه خشک و بلافاصله آزمون فرمالین انجام شد.[۱۹]

برای انجام آزمون فرمالین حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از شروع در جعبه (از جنس پلکسی گلاس با ابعاد ۳۰×۳۰ سانتی‌متر که آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه در زیر آن نصب شده تا امکان دیدن مناسب حیوانات فراهم شود) قرار داده شدند تا به محیط جدید عادت کنند. برای انجام آزمون فرمالین، زیر پوست کف پای راست هر رت محلول فرمالین ۲ درصد با حجم ۵۰ میکرولیتر توسط یک سرسوزن نمره ۳۰ تزریق شد. به دنبال تزریق فرمالین، حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای القا شده با فرمالین و رفتارهای خودبه‌خودی را نشان داد که به آن‌ها نمره صفر تا ۳ داده شد. رتبه صفر پای حیوان به‌طور طبیعی روی زمین، رتبه ۱ پای حیوان مختصری روی زمین، رتبه ۲ پای حیوان از زمین کنده شده و رتبه ۳ حیوان پایش را گاز و یا لیس می‌زد. تعداد کل این حرکات پا در دوره‌های ۱۵ ثانیه‌ای و به‌مدت ۹۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین، مشاهده و ثبت شد. تزریق فرمالین سبب رفتارهای دردی که این رفتارها از دو فاز تشکیل شده و توسط اینترفاز جدا شدند. فاز اول از دقیقه صفر تا ۷، اینترفاز از دقیقه ۸ تا ۱۴ و فاز دوم از دقیقه ۱۵ تا ۹۰ بود.[۱۹-۲۱]

پس از انجام تمامی آزمایشات مورد نظر رت‌ها با

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

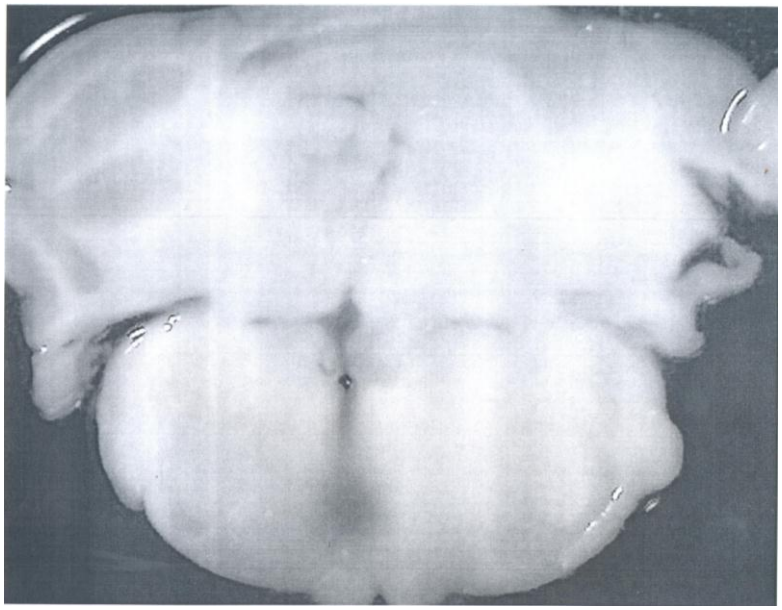
کتامین بی‌هوش و سپس ۵ میکرولیتر رنگ متیلن بلو ۲ درصد از طریق کانول به مغز آن‌ها تزریق و بعد از گذشت سه تا پنج دقیقه به روش ترانس کاردیاک، عروق مغزی آن‌ها شستشو داده شد. پرفیوژن با ۱۵۰ میلی‌لیتر سالین شروع و با ۵۰۰ میلی‌لیتر فرمالین ۱۰ درصد کامل شد. سپس مغز رت‌ها از جمجمه خارج و برش‌گیری توسط ویبروتوم از ساقه مغز انجام شد. فقط داده‌های رت‌هایی که محل تزریق آن‌ها بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع بود، تأیید و در نتایج آورده شد (شکل شماره ۱).

برای تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ۱۶ و به منظور بررسی اختلاف آماری میانگین‌ها از آزمون‌های آنوا و تعقیبی توکی استفاده گردید. معیار معنی‌دار بودن اختلاف میانگین‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

✵یافته‌ها:

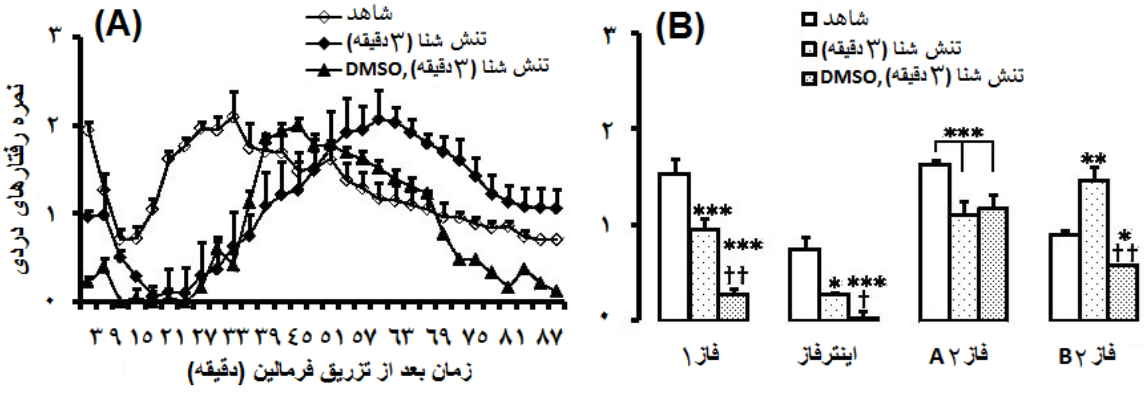
رفتارهای درد ناشی از فاز اول آزمون فرمالین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شاهد، تنش و تنش+ دی‌متیل سولفوکساید نشان داد [F(۲،۲۴)=۲۵/۵۹۶ ; (P≤۰/۰۰۱)]. این رفتارها در گروه تنش در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۰۱). همچنین این رفتارها در گروهی که تنش و دی‌متیل سولفوکساید دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه شاهد (P<۰/۰۰۱) و تنش (P<۰/۰۱) کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داد.

رفتارهای درد ناشی از مرحله اینترفاز آزمون فرمالین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف نشان داد [(P=۰/۰۰۱); F(۲،۲۴)=۹/۰۰۵] به نحوی که این رفتارها در گروه تنش در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵) و همچنین این رفتارها در گروهی که تنش و دی‌متیل سولفوکساید دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه شاهد (P<۰/۰۰۱) و تنش (P<۰/۰۵) کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داد (شکل شماره ۲).



شکل ۱- تأیید بافت‌شناسی برای نشان دادن محل تزریق در بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018



شکل ۲- اثر تنش شنای اجباری و تزریق دی‌متیل سولفوکساید در بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع بعد از تنش شنا بر شدت درد ناشی از آزمون فرمالین (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز۲ آزمون فرمالین (B)

***P<۰/۰۰۱ ,**P<۰/۰۱ ,*P<۰/۰۵: اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد؛ †P<۰/۰۵ و ††P<۰/۰۱: اختلاف معنی‌دار با گروه تنش شنا DMSO: دی‌متیل سولفوکساید**

✵بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج نشان داد، تنش شنای اجباری شدت درد در مراحل مختلف آزمون فرمالین را کاهش داد و همچنین تزریق دی‌متیل سولفوکساید در بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع اثر ضددردی تنش را تقویت کرده است، هر چند که در فاز ۲A آزمون فرمالین این اثر دیده نشد.

تنش سبب فعال‌سازی چند سیستم عصبی درگیر در سرکوب درد می‌شود. این پدیده به‌عنوان بی‌دردی ناشی از تنش شناخته شده و توسط سیستم‌های مهاری درد درون‌زاد فعال می‌شود.[۱و۵] در این مطالعه نیز مشخص شد که تنش شنای اجباری توانسته است موجب کاهش درد در مراحل مختلف آزمون فرمالین شود. مکانیسم‌های اپیوئیدرژیک درون‌زاد و غیراپیوئیدی در بی‌دردی ناشی از تنش در جوندگان دخیل هستند. در برخی از شرایط تنش‌زا، مهار سیستم اپیوئیدرژیک درون‌زاد سبب مهار بی‌دردی ناشی از تنش می‌شود، اما در برخی دیگر از موارد مهار سیستم اپیوئیدی نمی‌تواند بی‌دردی ناشی از تنش را به‌طور کامل سرکوب کند که نشان می‌دهد مکانیسم‌های غیراپیوئیدی نیز ممکن است در بروز بی‌دردی ناشی از تنش دخیل باشند.[۲۲و۲۳] مراکز مختلفی در سیستم عصبی مرکزی پاسخ به تحریک دردزا را تعدیل می‌کنند. تحریک هیپوتالاموس پهلویی از راه رله اطلاعات به ماده خاکستری دور قنات مغزی سبب بی‌دردی می‌شود.[۲۴] ماده خاکستری دور قنات مغزی به تحریک آمیگدال پاسخ می‌دهد و تحریک الکتریکی و تزریق مرفین در آمیگدال سبب بی‌دردی می‌شود که از طریق مسیرهای پایین‌رو ماده خاکستری دور قنات مغزی به بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع وساطت می‌کند.[۷] تزریق مرفین و تحریک الکتریکی بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع سبب تضعیف رفتارهای درد می‌شود. چون بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع خروجی پایانی مسیر مهاری پایین‌رو احساس درد است، از این‌رو این بخش توجه فراوانی را در پژوهش‌ها به خود جلب کرده است. بخش سری شکمی- میانی بصل‌النخاع و ماده خاکستری دور قنات مغزی با فرستادن انشعاباتی به شاخ پشتی نخاع، مسیر وابران سیستم کنترل درد را تشکیل می‌دهند.[۲۵]

دی‌متیل سولفوکساید دارای یک طیف گسترده‌ای از اثرات سلولی از جمله سبب افزایش تحریک‌پذیری سلول‌ها از طریق تغییر جریان یونی از کانال‌های کلسیم، سدیم و یا کلری می‌شود.[۱۴] اثرات رفتاری دی‌متیل سولفوکساید در مدل‌های حیوانی بررسی درد حاد و مزمن نیز گزارش شده است.[۱۳] مطالعات قبلی نشان دادند دی‌متیل

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

سولفوکساید سبب افزایش اثرات ضددردی مورفین شده و فعالیت حرکتی حیوان را افزایش می‌دهد.[۱۳و۱۵] نتایج این مطالعه نیز نشان داد که تزریق دی‌متیل سولفوکساید به بخش سری شکمی- میانی سبب تقویت اثر ضددردی ناشی از تنش شنا شده که احتمالاً دی‌متیل سولفوکساید با افزایش تحریک‌پذیری نورون‌های این قسمت از بصل‌النخاع موجب تقویت مسیرهای اپیوئیدی و غیراپیوئیدی دخیل در مهار درد شده است.

آزمون فرمالین به‌عنوان مدل درد التهابی دارای سه مرحله می‌باشد و با هدف ایجاد روشی برای تحریک دردناک طولانی مدت طراحی شد.[۲۶] پاسخ دردناک دو فازی که به‌این ترتیب ایجاد می‌شود در بسیاری از جوندگان از جمله؛ رت و موش سوری مورد بررسی قرار گرفته است. در جوندگانی نظیر رت پس از تزریق فرمالین، یک فاز مقدماتی کوتاه (فاز ۱) همراه با درد شدید، مرحله بینابینی (اینترفاز) که شدت درد به کم‌ترین مقدار خود و در مواردی به صفر می‌رسد و در پایان، یک فاز بلند مدت (فاز ۲) که همراه با شدت گرفتن دوباره درد است، پدید می‌آید. فرضیه مطرح در مورد فاز ۱ را مربوط به تحریک مستقیم گیرنده‌های درد می‌دانند. ولی فاز ۲ را به حساس شدن نورون‌های مسیر درد در سیستم عصبی مرکزی بر اثر ورودی‌های مسیر آوران اولیه درد در طول فاز اول و یا گسترش التهاب نسبت می‌دهد.[۳۰-۲۷] با این حال، مکانیسم واقعی مسئول کاهش رفتار مشخصه درد در پایان فاز ۲ روشن نیست.[۳۱]

قبلاً مرحله اینترفاز را به‌عنوان یک مرحله مهاری غیرفعال می‌شناختند و شاید به‌این دلیل مورد توجه زیاد قرار نگرفته بود، در حالی‌که چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که مرحله اینترفاز به‌صورت فعال ایجاد می‌شود و نتیجه مکانیسم‌های متوقف‌کننده درد درون‌زاد می‌باشد. هر چند که پنتوباربیتال و دیازپام سبب مهار مرحله اینترفاز می‌شود،[۳۲] پیشنهاد کردند که آگونیست‌های GABAA، سبب بروز درد در مرحله اینترفاز می‌شوند.[۳۳] تزریق پی‌درپی فرمالین به کف پای حیوان سبب کاهش ثانویه در نمره رفتارهای درد می‌شود، احتمالاً مکانیسم‌های مهاری فعال مرحله اینترفاز سبب کاهش درد بعد از تزریق دوم فرمالین شده است. در این مکانیسم‌ها شکلی از بی‌دردی غیراپیوئیدی که از مناطق فوق نخاعی منشاء می‌گیرد و سبب افزایش خروجی‌های مهاری پایین‌رو در طی مرحله اینترفاز می‌شود نقش دارد که سبب افزایش مهار در فاز ۲ آزمون فرمالین می‌شود.[۳۱] در این مطالعه کاهش رفتارهای دردی در قسمت اول فاز ۲ ممکن است طولانی شدن مرحله اینترفاز را منعکس کند.

دی‌متیل سولفوکساید به‌عنوان حلال برای تزریق ترکیبات مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. اثرات ضددردی دی‌متیل سولفوکساید پس از تزریق سیستمیک گزارش شده است و این اثرات بسته به طول مدت و غلظت مورد استفاده متفاوت می‌باشد.[۳۴] در این مطالعه نیز مشخص شد که تزریق مرکزی دی‌متیل سولفوکساید موجب تقویت اثر بی‌دردی ناشی از تنش شنای اجباری شده است. با توجه به اثرات ضددردی دی‌متیل سولفوکساید و همچنین توانایی آن در تقویت بی‌دردی ناشی از تنش در مطالعه‌های مربوط به تنش و درد باید با احتیاط بیش‌تری از آن به‌عنوان حلال استفاده کرد. این اطلاعات در شناخت مکانیسم‌های دخیل در ایجاد بی‌دردی ناشی از تنش مفید بوده و می‌تواند در انتخاب حلال مناسب برای بررسی اثر داروهای مختلف در تحقیقات درد مفید باشد.

✵سپاس‌گزاری:

این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان بوده و دارای کُد اخلاق به شماره RI.RUMS.REC.1394.191 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می‌باشد.

✵مراجع:

1. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. Prog Neurobiol 2009; 88(3): 184-

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

202. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.003.
2. Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B. Stress-induced pain: a target for the development of novel therapeutics. J Pharmacol Exp Ther 2014; 351(2): 327-35. doi: 10.1124/jpet.114.218065.
3. Rajaei F, Erami E, Azhdari-Zarmehri H. Effect of exposure to chronic heterogeneous sequential stress during prenatal on formalin-induced nociceptive behaviour in adult offspring in rats. J Isfahan Med Sch 2013; 31(256): 1640-8.
4. Ghasemi E, Erami E, Elahdadi Salmani M, Azhdari zarmehri H. Chronic heterogeneous sequential stress increases formalin-induced nociceptive. Physiol Pharmacol 2013; 16(4): 371-9. [In Persian]
5. Parikh D, Hamid A, Friedman TC, Nguyen K, Tseng A, Marquez P, et al. Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration. Eur J Pharmacol 2011; 650(2-3): 563-7. doi: 10. 1016/j.ejphar.2010.10.050.
6. Ezzatpanah S, Babapour V, Sadeghi B, Haghparast A. Chemical stimulation of the lateral hypothalamus by carbachol attenuated the formalin-induced pain behaviors in rats. Pharmacol Biochem Behav 2015; 129: 105-10. doi: 10.1016/j.pbb.2014.12.012.
7. McGaraughty S, Farr DA, Heinricher MM. Lesions of the periaqueductal gray disrupt input to the rostral ventromedial medulla following microinjections of morphine into the medial or basolateral nuclei of the amygdala. Brain Res 2004; 1009(1-2): 223-7.
8. Soliemani N, Moslem A, Shamsizadeh A, Azhdari-Zarmehri H. Administration of orexin receptor 1 antagonist into the rostral ventromedial medulla increased swim stress-induced antinociception in rat. Iran J Basic Med Sci 2016; 19(5): 542-9.
9. Shamsizadeh A, Soliemani N, Mohammad-Zadeh M, Azhdari-Zarmehri H. Permanent lesion in rostral ventromedial medulla potentiates swim stress-induced analgesia in formalin test. Iran J Basic Med Sci 2014; 17(3): 209-15.
10. Haidari-Oranji N, Soleimani N, Sofiabadi M. Effects of lidocaine injections into the rostral ventromedial medulla on nociceptive behviours in hot-plate and formalin tests in rats. Koomesh 2013; 14(4): 490-6. [In Persian]
11. Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Pakdel FG. Tail flick modification of orexin-a induced changes of electrophysiological parameters in the rostral ventromedial medulla. Cell J 2014; 16(2): 131-40.
12. Jennings EM, Okine BN, Olango WM, Roche M, Finn DP. Repeated forced swim stress differentially affects formalin-evoked nociceptive behaviour and the endocannabinoid system in stress normo-responsive and stress hyper-responsive rat strains. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016; 64: 181-9. doi: 10.1016/ j.pnpbp.2015.05.008.
13. Fossum EN, Lisowski MJ, Macey TA, Ingram SL, Morgan MM. Microinjection of the vehicle dimethyl sulfoxide (DMSO) into the periaqueductal gray modulates morphine antinociception. Brain Res 2008; 1204: 53-8. doi: 10.1016/j.brainres.2008.02.022.
14. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. Biochem Pharmacol 2003; 65(7): 1035-41. doi: 10.1016/S0006-2952(03) 00002-9.
15. Colucci M, Maione F, Bonito MC,

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

Piscopo A, Di Giannuario A, Pieretti S. New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation. Pharmacol Res 2008; 57(6): 419-25. doi: 10.1016/j.phrs. 2008.04.004.

16. Rosenstein ED. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders. Rheum Dis Clin North Am 1999; 25(4): 899-918, viii. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70109-5.

17. Azhdari Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, et al. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. J Pain 2011; 12(2): 280-7. doi: 10.1016/j.jpain.2010.09.006.

18. Azhdari Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin A and morphine on formalin-induced nociceptive behaviors. Physiol Pharmacol 2008; 12(3): 188-93. [In Persian]

19. Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim-and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. Pharmacol Biochem Behav 2012; 103(2): 299-307. doi: 10.1016/j.pbb.2012.08.007.

20. Coderre TJ, Abbott FV, Sawynok J. Formalin test. In Gebhart, G.F., Schmidt, Robert F. (Eds.) Encyclopedia of Pain. Springer Berlin Heidelberg; 2013.1303-08.

21. Sofiabad M, Heidari N, Ghasemi E, Esmaeili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, et al. Assesment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. Physiol Pharmacol 2011; 15(3): 395-402. [In Persian]

22. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Endogenous opioids: the downside of opposing stress. Neurobiol Stress 2015; 1: 23-32. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.09.006.

23. Guevara C, Fernandez AC, Cardenas R, Suarez-Roca H. Reduction of spinal PGE2 concentrations prevents swim stress-induced thermal hyperalgesia. Neurosci Lett 2015; 591: 110-4. doi: 10.1016/j.neulet.2015.02. 035.

24. Holden JE, Naleway E. Microinjection of carbachol in the lateral hypothalamus produces opposing actions on nociception mediated by α 1-and α 2-adrenoceptors. Brain Res 2001; 911(1): 27-36. doi: 10.1016/ S0006-8993(01)02567-7.

25. Heinricher M, McGaraughty S, Tortorici V. Circuitry underlying antiopioid actions of cholecystokinin within the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 2001; 85(1): 280-6. doi: 10.1152/jn.2001.85.1.280.

26. Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Orexin-A microinjection into the rostral ventromedial medulla causes antinociception on formalin test. Pharmacol Biochem Behav 2014; 122: 286-90. doi: 10. 1016/j.pbb.2014.03.017.

27. Barragan-Iglesias P, Mendoza-Garces L, Pineda-Farias JB, Solano-Olivares V, Rodriguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, et al. Participation of peripheral P2Y1, P2Y6 and P2Y11 receptors in formalin-induced inflammatory pain in rats. Pharmacol Biochem Behav 2015; 128: 23-32. doi: 10. 1016/j.pbb.2014.11.001.

28. Haghparast A, Naderi N, Khani A, Lashgari R, Motamedi F. Formalin-induced differential activation of nucleus cuneiformis neurons in the rat: an electrophysiological study. J Pain 2010; 11(1): 32-43. doi: 10. 1016/j.jpain.2009.05.005.

29. Yamato K, Kataoka T, Nishiyama Y,

[DOI: 10.29252/qums.21.6.13]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 21:21 +0430 on Sunday June 24th 2018

Taguchi T, Yamaoka K. Antinociceptive effects of radon inhalation on formalin-induced inflammatory pain in mice. Inflammation 2013; 36(2): 355-63. doi: 10. 1007/s10753-012-9554-2.

30. Orru A, Casu MA, Tambaro S, Marchese G, Casu G, Ruiu S. Withania somnifera (L.) Dunal root extract alleviates formalin-induced nociception in mice: involvement of the opioidergic system. Behav Pharmacol 2016; 27(1): 57-68. doi: 10.1097/FBP. 0000000000000195.

31. Azhdari-Zarmehri H, Mohammad-Zadeh M, Feridoni M, Nazeri M. Termination of nociceptive bahaviour at the end of phase 2 of formalin test is attributable to endogenous inhibitory mechanisms, but not by opioid receptors activation. Basic Clin Neuro sci 2014; 5(1): 48-54.

32. Fischer M, Carli G, Raboisson P, Reeh P. The interphase of the formalin test. Pain 2014; 155(3): 511-21. doi: 10.1016/j.pain. 2013.11.015.

33. Potes CS, Neto FL, Castro-Lopes JM. Inhibition of pain behavior by GABA(B) receptors in the thalamic ventrobasal complex: effect on normal rats subjected to the formalin test of nociception. Brain Res 2006; 1115(1): 37-47. doi: 10.1016/j.brainres. 2006.07.089.

34. Hough LB, Nalwalk JW, Yang W, Ding X. Significance of neuronal cytochrome P450 activity in opioid-mediated stress-induced analgesia. Brain Res 2014; 1578: 30-7. doi: 10.1016/j.brainres.2014.07.007.