جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

Pharmaceutical Sciences , 2010, Vol. 16, No. 1, Page 21-28

علوم داروئی، 1389 دوره 16، شماره1 ، 28-21

ارزیابی اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک اکساید بر دردهای نروژنیک و التهابی در موش سوری

عباسعلی طاهریان، عباسعلی وفایی*، محمد نوید نسایی زین آباد

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، آزمایشگاه درد

تاریخ دریافت: 88/3/8 ، تاریخ پذیرش: 88/9/1

Evaluation the interaction of nitric oxide and corticosterone on Neurogenic and Inflammatory pains in mice

Taherian AA, Vafaei AA*, Nesaei-Zeinabad MN

Pain Lab. Dept. and Research Center of Physiology, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Received: 29 May 2009, Accepted: 22 Nov. 2009

Objective: Many evidence indicated that glucocorticoids have modulatory effects on pain and probably one of the mechanism that mediate of these effects is nitric oxide system. The aim of this study was determine of interaction between corticosterone and Nitric oxide (NO) system on acute (Neurogenic) and chronic (Inflammatory) pains in Formalin Test (FT) model in mice. **Methods:** In this experimental study we used 70 male albino mice (25-30 g) in 7 groups. Also we used of FT for evaluation of acute and chronic pain. The criteria for evaluation of pain was measure of all time that animal reaction to pain responses (Licking Time) after injection of formalin (5%) in sub-plantar area of the right hind paw in each of 5 min, during 40 min. All animals received two IP injection, L-Name (10 mg/kg) as a NO synthesis inhibitor or L-arginine (20 mg/kg), as a NO precursor, 60 min and different doses of corticosterone (1and 3 mg/kg) or Vehicle (Propylene glycol 40% + Saline in 6 ml/kg) were injected 30 min before of FT. **Results:** Analysis of data indicated that corticosterone at doses of 1 and 3 mg significantly reduced pain reaction in mice. Also pretreatment of L-Name enhanced the analgesic effects of corticosterone in chronic pain, while injection of L-arginine, as a NO precursor had not significantly effects. **Conclusion:** The findings indicated that glucocorticoids induce analgesic effects probably through of modulation of NO system.

Keywords: *Pain, Glucocorticoids, Formalin Test, Nitric oxide, L-NAME, L-Arginine, Mice*

زمینه و هدف: شواهد زیادی نشان می دهند که گلوکوکورتیکوئیدها اثرات تعدیلی بر درد داشته و احتمالا یکی از عوامل مداخله کننده در این اثر سیستم نیتریک اکساید می باشد. هدف این مطالعه تعیین اثرات متقابل سیستم نیتریک اکساید و گلوکوکورتیکوئیدها بر دردهای التهابی و نروژنیک در موش سوری در مدل آزمون فرمالین بود. **روشها:** در این پژوهش تجربی از 70 سر موش سوری نر آلبینو با میانگین وزنی 30 – 25 گرم استفاده گردید. برای ارزیابی درد از تست فرمالین استفاده شد. شاخص ارزیابی درد شامل کل مدت زمان واکنش به درد (لیسیدن پا) پس از تزریق زیر جلدی فرمالین 5٪ به کف پای راست حیوان بود. L-NAME (LN) 10 mg/kg به عنوان مهارگر سنتز نیتریک اکسید یا L-arginine (LA) 20mg/kg به عنوان پیش ساز نیتریک اکسید یا سالین با حجم 6 میلی لیتر ۶۰ دقیقه و کورتیکوسترون (1 و 3 میلی گرم به ازاء هرکیلو گرم وزن) و یا وهیکل آن (پروپیل گلیکول+ سالین در حجم 6 میلی لیتر) ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی درد داخل صفاقی تزریق شدند. **یافته ها:** بررسی داده ها نشان داد که کورتیکوسترون با هر دو دوز بطور معنی داری موجب اثرات ضد دردی شده و تزریق LN قبل از کورتیکوسترون بطور معنی داری موجب تقویت اثرات ضد دردی آن در مرحله مزمن شد. در حالی که تزریق LA تاثیر معنی داری نداشت. **نتیجه گیری:** یافته های فوق نشان می دهد که کورتیکوسترون اثرات ضد دردی داشته و بخشی از اثرات آن احتمالا از طریق سیستم نیتریک اکساید اعمال می شود.

کلمات کلیدی: *درد، کورتیکوسترون، نیتریک اکساید، Formalin Test ، L-NAME, L-Arginine ، موش سوری*

*نویسنده مسئول: عباسعلی وفایی، سمنان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، تلفن: 0231-3354170 و فاکس: 0231-3354161

** Corresponding Author: Abbas Ali Vafaei, Associate Professor of Physiology Pain Lab. Dept. and Research Center of physiology, University of Medical Sciences, Semna Iran Fax: +98-231-3354161; Tel: +98-231- 3354170, Email:aavaf43@yahoo.com*

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

1- مقدمه

درد عاملی است هشدار دهنده در مورد خطرات موجود یا احتمالی، وجود این مکانیزم شخص یا حیوان را از حضور محرک های آزار دهنده یا رخداد آسیب بافت ها آگاه می سازد. درد به دو شکل حاد و مزمن بروز می کند که مسیرهای عصبی انتقال آن ها و میانجی های درگیر با هم متفاوت هستند. ضمنا درد حاد زود گذر بوده در حالی که درد مزمن طولانی مدت بوده و در صورت عدم تسکین موجب رنج بیمار و کاهش آستانه درد می گردد (1،2).

مطالعات قبلی نشان داده که عوامل گوناگونی از جمله هورمون ها و میانجی های مختلف عصبی می توانند موجب تعدیل درد شوند و در این میان یکی از هورمونهای پیشنهادی گلوکوکورتیکوئید ها بوده، که از بخش قشری غدد آدرنال ترشح می شوند (3). شواهد موجود نشان می دهد که در طی درد و نیز واکنش های مرتبط با درد فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال تغییر می کند، این موضوع نشان می دهد که احتمالا هورمون های مترشحه از غده فوق کلیه شامل کورتیکواستروئیدها در تعدیل درد دخالت دارند (4).

در تایید این موضوع نتایج مطالعه ای نشان داد که آدرنالکتومی دو طرفه باعث افزایش حساسیت به درد شده و با تغییرات چرخه ترشح کورتیکوسترون مرتبط است و زمان افزایش حساسیت به درد بعد از آدرنالکتومی همزمان با تغییرات ACTH پیش می رود. به طوری که آدرنالکتومی به طور برجسته ای حساسیت به درد را در روز 9 و 18 بعد از جراحی افزایش می دهد این در حالی است که میزان ACTH به طور چشمگیری افزایش یافته بود و کورتیکوسترون حضور نداشت (5).

از طرفی نیتریک اکساید (NO) که از اسید آمینه L- arginine تحت تاثیر آنزیم نیتریک آکساید سنتتاز (NOS) در بسیاری از بافت های بدن تولید می شود، به عنوان یک ماده میانجی و واسطه کننده، در بسیاری از عملکردهای سیستم عصبی و در درک محیطی و مرکزی تحریکات عصبی نقش دارد. این مولکول علاوه برتأثیر بر سطح درد، در فرایند تشکیل حافظه، اضطراب، تهاجم و رفتار تغذیه ای نقش مهمی را دارا است. همچنین نیتریک اکساید ساخته شده در سیستم عصبی مرکزی، از نظر فیزیولوژی نقش مهمی در جریان خون مغزی، تنظیم نوروترانسمیترها، ایجاد حافظه، تعدیل عملکردهای نورواندوکرین و ایمونولوژی و فعالیت های رفتاری دارد که در بسیاری از بیماری ها از قبیل: دیابت، فشار خون بالا، خونریزی زیر آراکنویید و شوک سبب وازودیلاتاسیون عروق مغزی می گردد (6). مطالعات اخیر وجود آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز را در محل ضایعه دردناک و مناطق درگیر با رفتارهای درد، مانند هیپوتالاموس، آمیگدال و هیپوکامپ را نشان داده است (7).

مطالعات قبلی نشان داده است که سیستم نیتریک اکساید (iNOS) در طی التهاب فعال شده و باعث وازودیلاتاسیون و نفوذ پذیری عروق شده که خود باعث می شود، مدیاتورهایی که در ایجاد درد دخیل هستند آزاد شده، از عروق خارج شده و سیگنال درد در محل التهاب ایجاد گردد. این سیستم مهار کننده هایی از قبیل L-NAME دارد که آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز را مهار می کند همچنین محرک هایی مانند L-Arginine پیش ساز تولید نیتریک اکساید بوده و در طی مطالعات گوناگون اثرات آنها بررسی شده و به اثبات رسیده است (8)

مطالعات قبلی نشان داده است که سیستم NO در بعضی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتارها، نقش واسطه ای دارد، به طوری که مهار آنزیم NOS و کاهش تولید نیتریک اکساید موجب کاهش اضطراب و تحریک آن و افزایش تولید آن سبب افزایش سطح اضطراب در مدل های تجربی می شود (9).

همچنین شواهد قبلی نشان داده شده است که بعضی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتارها و پاسخ های فیزیولوژیک ناشی از تعامل بین سیستم نیتریک اکساید در مغز و برخی نروترانسمیتر هاست به گونه ای که دیده شد به دنبال تزریق L-NAME داخل بطن های مغز سطح پلاسمایی کورتیکوسترون و ACTH کاهش یافت این یافته نشان می دهد که سیستم NO اثر تنظیمی در ترشح کورتیکوسترون دارد (10).

همچنین مطالعات جدید نشان می دهد که NO نقش مهمی در اثرات استرس و گلوکوکورتیکوئیدها بر بعضی از رفتارها دارد. برای مثال نشان داده شده است که NO نقش مهمی در اثرات کورتیکوسترون بر تکثیر سلولها در هیپوکامپ و اثرات استرس در موجود زنده دارد (11). از این رو احتمالاً NO در اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر درد نیز شرکت می کند. بر این اساس هدف این مطالعه تعیین اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک اکساید بر دردهای نروژنیک و التهابی در موش سوری و در مدل آزمون فرمالین بوده است.

2- مواد و روش ها

2-1: حیوانات در این مطالعه تجربی از 70 سر موش نر سوری (7 گروه 10 تایی)، با وزن تقریبی 25 تا 30 گرم

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

استفاده شد. حیوانات در قفس‌های 10 تایی با سیکل روشنایی-تاریکی 12 ساعته و دمای 22 تا 24 درجه‌سانتی‌گراد و دسترسی آزادانه به آب و غذای کافی نگهداری شدند.

2-2: داروها

L-NAME (10 میلی گرم به ازائ هر کیلوگرم) وال-آرژنین (20 میلی گرم به ازائ هر کیلوگرم) و کورتیکوسترون (1 و3 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم) که همه داروها از شرکت سیگما آلمان تهیه شده بود و داخل صفاقی(IP) تزریق شد.

2-3: روش ارزیابی درد در آزمون فرمالین

در این آزمون وسیله انجام آزمایش شامل یک چهارپایه آلومینیومی است که روی آن صفحه شیشه ای قرار گرفته و بر روی صفحه شیشه ای، یک استوانه پلکسی گلاس قرار دارد. در فاصله ای از سطح شیشه ای وسطح افق، آیینه ای با زاویه 45 درجه قرار گرفته که مشاهدات را آسانتر می کند. در زمان آزمایش فرمالین 5٪ با دوز 25 میکرولیتر به صورت زیر جلدی، به کف پای راست وعقبی موش سوری تزریق می شود. کل زمان (برحسب ثانیه) که برای لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده صرف می شود، در فواصل زمانی 5 دقیقه اول برای درد حاد (نروژنیک و مربوط به تحریک گیرنده های درد محیطی) و 15 تا 40 دقیقه بعد به عنوان شاخص درد مزمن (التهابی و مربوط به اثر فرمالین بر روی گیرنده های درد و پاسخ های التهابی آنها) اندازه گیری می شود . بعد از 5 دقیقه اول (فاز حاد) در فاصله 10 تا 15 دقیقه بعد از تزریق فرمالین حیوان رفتار خاصی از خود نشان نمی دهد و بعد از 15 دقیقه فاز دوم درد شروع می شود و حیوان دوباره به لیسیدن کف پای مربوطه می پردازد که تا حدود 40 دقیقه طول می کشد.

2-4: روش آزمایش

در صبح روز آزمون حیوانات به آزمایشگاه منتقل و یک ساعت قبل از تزریق به محیط آزمایشگاه عادت می کردند . کلیه موشها در فاصله زمانی ساعت 9 تا 14 مورد آزمایش قرار می گرفتند. داروهای مورد نظردر دوز های تعیین شده در 2 مرحله: تزریق اول 1 ساعت و تزریق دوم 30 دقیقه قبل از ارزیابی درد، در فواصل زمانی مشخص به صورت داخل صفاقی به موشها تزریق شد. سپس هر موش به طور جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفت. شاخص استاندارد ارزیابی درد ازطریق مشاهده گاز گرفتن و لیسیدن کف پا و ثبت زمان توسط کورنومتر و هر 5 دقیقه صورت گرفت.

2-5: گروه های آزمایشی

2-5-1: ارزیابی اثرات کورتیکوسترون بر درد

1 – گروه دریافت کننده کورتیکوسترون با دوز mg/kg ۱ و سالین .(n=10)

2 – گروه دریافت کننده کورتیکوسترون با دوز mg/kg ۳ و سالین (n=10) .

3 – گروه کنترل 2 که هم حجم کورتیکوسترون از و هیکل و سالین استفاده می شود (n=10) .

2-5-2: ارزیابی اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک اکسید بر درد

1- گروه دریافت کننده کورتیکوسترون (3 میلی گرم به عنوان بهترین دوز) و L-Name (۱۰میلی گرم) (n=10) .

2- گروه دریافت کننده کورتیکوسترون (3 میلی گرم به عنوان بهترین دوز) و L-Argenin (۲۰ میلی گرم) (n=10) .

۳ – گروه دریافت کننده L-Name و وهیکل استفاده می شود (n=10) .

۴ – گروه دریافت کننده L-Argenin و وهیکل استفاده می شود (n=10) .

2-6: روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

پس از بدست آوردن اطلاعات گروه های آزمایشی مختلف، نتایج گروههای فوق تجزیه و تحلیل و $P<0.05$ به عنوان ملاک معنی دار بودن مطرح شد و داده ها به صورت Mean ± SEM ارائه شد. برای ارزیابی اثرات دوز های مختلف کورتیکوسترون بر درد از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی استفاده شد. ضمنا برای ارزیابی اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک اکسید از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و تست توکی استفاده شد.

3- نتایج:

3-1: در طی آزمایش 1 اثرات دوز های مختلف کورتیکوسترون بر درد حاد (نروژنیک) و مزمن (التهابی) در مدل تست فرمالین در موش سوری مورد ارزیابی قرار گرفت.

شکل 1 اثرات دوز های مختلف کورتیکوسترون را بر درد حاد (نروژنیک) نشان می دهد. ملاک ارزیابی درد در این مدل جمع زمان های واکنش به درد در طی 5 دقیقه اول به دنبال تزریق فرمالین در کف پای حیوان بود. همانگونه که در شکل 1 مشاهده می شود آنالیز واریانس یکطرفه بر روی زمان واکنش به درد حاکی از تفاوت معنی دار بین گروه های مختلف می باشد ($P<0.0002$ و $F2.27 =3.25$). آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که زمان واکنش به درد در گروه هایی که دوز 1 و 3 میلی گرم بر کیلوگرم کورتیکوسترون را دریافت کرده اند بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل است (شکل 1).

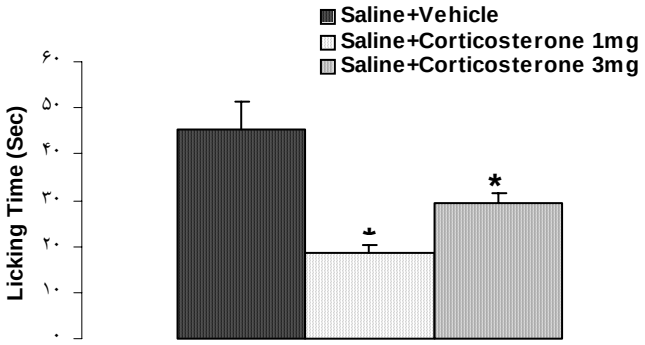
شکل2 اثرات دوز های مختلف کورتیکوسترون را بر درد مزمن (التهابی) نشان می دهد. ملاک ارزیابی درد در این مدل کل زمان واکنش به درد در طی 15 تا 40 دقیقه بعد از تزریق فرمالین در کف پای حیوان بود. همانگونه که در شکل 2 مشاهده می شود آنالیز واریانس یکطرفه بر روی زمان واکنش به درد حاکی از تفاوت معنی دار بین گروه های مختلف می باشد ($P<0.0001$ و $F_{2,27}=19.08$). آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که زمان واکنش به درد در گروه هایی که دوز 1 و 3 میلی گرم بر کیلوگرم کورتیکوسترون را دریافت کرده اند بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل است (شکل2). با توجه به اینکه دوز 3 میلی گرم بر کیلوگرم اثرات بهتری داشته است در ادامهٔ آزمایش ها، تعامل این دوز با سیستم NO بررسی شده است.

3-2: در طی آزمایش 2 اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک اکساید بردرد حاد و مزمن در مدل تست فرمالین در موش سوری مورد ارزیابی قرار گرفت.

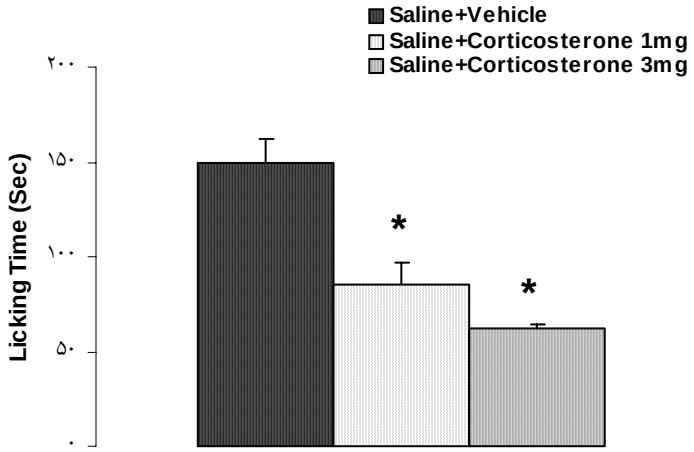
این قسمت شامل بررسی اثر مهار سیستم NO توسط L-NAME و اثر پیش ساز سیستم NO توسط L-Arginine بر اثرات ضد دردی کورتیکوسترون بود.

شکل 3 تعامل L-NAME (به عنوان مهارگر NO) و همچنین تعامل L-Arginine (به عنوان پیش ساز NO) و کورتیکوسترون را بر درد حاد نشان می دهد. آنالیز واریانس دو طرفه روی زمان واکنش به درد در مورد استفاده از L-Arginine حاکی از عدم تفاوت معنی دار بین گروه ها می باشد ($P>0.05$و $F1.32=0.86$). بگونه ای که تفاوت بین گروهی که L-Arginine و کورتیکوسترون را با هم دریافت نموده اند با گروهی که کورتیکوسترون + سالین دریافت نموده اند ،معنی دار نیست ($P>0.05$) . همچنین آنالیز واریانس دو طرفه روی زمان واکنش به درد در مورد استفاده از L-NAME حاکی از تفاوت معنی دار بین گروه ها نمی باشد.($P>0.05$ و $F_{1,32}=0.50$). L-NAME به تنهایی اثر ضد دردی نداشته، بگونه ای که تفاوت بین گروه L- NAME با گروه کنترل معنی دار نیست ($P>0.05$). از طرف دیگر L-NAME براثرات تعدیلی کورتیکوسترون بر درد حاد اثر معنی داری ندارد. بگونه ای که تفاوت بین گروهی که L-NAME و کورتیکوسترون را با هم دریافت نموده اند با گروهی که کورتیکوسترون را به تنهایی دریافت نموده اند ،معنی دار نیست ($P>0.05$) (شکل 3).

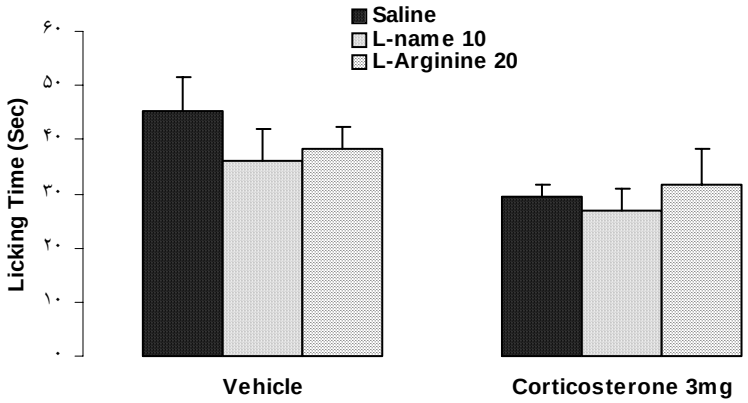
شکل 4 تعامل L-NAME (به عنوان مهارگر NO) و همچنین تعامل L-Arginine (به عنوان پیش ساز NO) و کورتیکوسترون را بر درد مزمن نشان می دهد. آنالیز واریانس دو طرفه روی زمان واکنش به درد در مورد استفاده از L-Arginine حاکی از تفاوت معنی دار بین گروه ها نمی باشد ($P>0.05$ و $F_{1,32}=0.0003$). بگونه ای که تفاوت بین گروهی که L-Arginine و کورتیکوسترون را با هم دریافت نموده اند با گروهی که کورتیکوسترون + سالین دریافت نموده اند، معنی دار نیست ($P>0.05$) . همچنین آنالیز واریانس دو طرفه روی زمان واکنش به درد در مورد استفاده از L-NAME حاکی از تفاوت معنی دار بین گروه ها می باشد ($P<0.05$ و $F1.32=19.16$). آزمون بعدی با تست توکی نشان داد که L-NAME به تنهایی اثر ضد دردی نداشته، بگونه ای که تفاوت بین گروه L-NAME با گروه کنترل معنی دار نیست ($P>0.05$). از طرف دیگر L-NAME اثر کورتیکوسترون را بر درد مزمن افزایش داده است. بگونه ای که تفاوت بین گروهی که L-NAME و کورتیکوسترون را با هم دریافت نموده اند با گروهی که کورتیکوسترون + سالین دریافت نموده اند، معنی دار است ($P<0.05$) . (شکل 4).



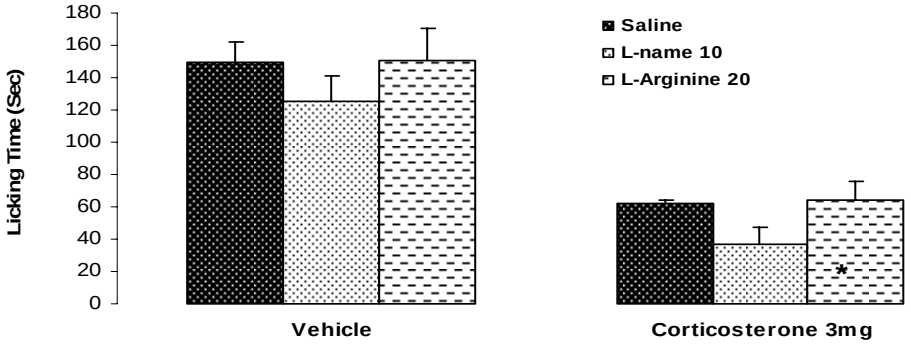
شکل 1. اثر تزریق کورتیکوسترون با دوز های متفاوت بر درد حاد در مدل ارزیابی درد تست فرمالین را نشان می دهد. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) کل زمان واکنش به درد را در طی 5 دقیقه بعد از تزریق فرمالین نشان می دهد. P <0/01 *در مقایسه با گروه کنترل.



شکل 2. اثر تزریق کورتیکوسترون با دوز های متفاوت بر درد مزمن در مدل ارزیابی درد تست فرمالین را نشان می دهد. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) کل زمان واکنش به درد را در طی 15 تا 40 دقیقه بعد از تزریق فرمالین را نشان می دهد. P < 0/01 *در مقایسه با گروه کنترل.



شکل 3. بررسی اثر L-NAME و L-Arginine بر تاثیرات ضد دردی کورتیکوسترون (در مرحله حاد) در مدل ارزیابی تست فرمالین را نشان می دهد. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) کل زمان واکنش به درد را در طی 5 دقیقه اول به دنبال تزریق فرمالین را نشان می دهد.



شکل 4. بررسی اثر L-NAME و L-Arginine بر تاثیرات ضد دردی کورتیکوسترون (در مرحله مزمن) در مدل ارزیابی تست فرمالین را نشان می دهد. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) که زمان واکنش به درد را در طی 15 تا 40 دقیقه بعد از تزریق فرمالین در کف پای حیوان را نشان می دهد.

*P <0/05 در مقایسه با گروه کورتیکوسترون + سالین

4- بحث

4-1: یافته های اصلی

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که کورتیکوسترون در دوزهای 1 و3 میلی گرم موجب تعدیل درد های حاد و مزمن می گردد. علاوه براین، احتمالا اثرات ضد دردی کورتیکوسترون (بویژه در بخش اثر بر درد مزمن) از طریق تداخل فعالیت سیستم NO انجام می شود به گونه ای که مهار تولید NO این اثر را تقویت نمود.

در این مطالعه برای ارزیابی درد از مدل ارزیابی درد تست فرمالین استفاده شد. این مدل روش استانداردی است که به طور وسیعی برای ارزیابی دردهای حاد و مزمن در حیوانات آزمایشگاهی و جوندگان استفاده می شود. معمولاً در این مدل از شاخص سنجش جمع زمانها که طی آن حیوان به درد واکنش نشان می دهد استفاده می شود.

4-2: مکانیسم عمل گلوکوکورتیکوئیدها

مکانیسم عمل اصلی گلوکوکورتیکوئیدها، عمدتاً از طریق تنظیم بیان ژن است. گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدها در درون سلول قرار دارند واتصال گلوکوکورتیکوئیدها به آنها و با فعال کردنشان سبب تشکیل کمپلکس هورمون گیرنده می شود که این کمپلکس وارد هسته شده و بر روی نقاط خاصی روی مولکول DNA قرار می گیرند و از طریق تنظیم بیان ژن میزان سنتز پروتئین ها را تحت تاثیر قرار می دهند. این فرایند برای ظاهر شدن اثرات، حداقل به یک ساعت زمان نیاز دارد (12). از طرفی دیگر در مطالعات جدید وجود گیرنده های غشایی برای گلوکوکورتیکوئیدها شناخته شده است. این گیرنده ها با فعال کردن آنزیمهای غشایی منجر به بروز اثرات سریع یا غیرژنیتیکی گلوکوکورتیکوئیدها می شود (13). در مطالعه حاضر کورتیکوسترون به عنوان آگونیست گلوکوکورتیکوئیدها 30 دقیقه قبل از تست به حیوانات تزریق شد که این زمان برای بروز اثرات ژنیتیکی بسیار کوتاه است. بنابراین احتمال دارد که اثرات کورتیکوسترون بر درد ناشی از تغییر فعالیت گیرنده های غشایی گلوکوکورتیکوئیدها باشد که مطالعات بیشتری برای تایید آن نیاز است. ضمنا در این مطالعه از دوز های میانی کورتیکوسترون استفاده گردید و در این خصوص مطالعات قبلی نشان داده که گلوکوکورتیکوئیدها اثرات خود را وابسته به دوز اعمال می کنند که احتمالاً دلایل آن ناشی از اشباع کامل گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی و یا عدم اشباع مطلوب آنها می باشد.

بنابراین اثرات آنها به فرم U وارونه دیده می شود بطوری که در دوز های پایین و بالا بی اثر است در حالی که در دوز میانی اثر معنی داری بر واکنش های رفتاری دارد (14).

3-4: تعامل گلوکوکورتیکوئیدها و سیستم NO بر روی درد

مطالعات قبلی نشان داده است که با افزایش تولید نیتریک اکساید میزان درد افزایش و با مهار تولید آن درد به ویژه درد های التهابی کاهش می یابد (15). در این مطالعه ما مشاهده کردیم که مهار تولید NO از طریق تزریق L-NAME که فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز را مهار می کند سبب تقویت اثرات ضددردی کورتیکوسترون در مدل فرمالین و درد مزمن می شود. به عبارت دیگر، استفاده از کورتیکوسترون به دنبال مهار تولید NO موجب اثرات ضد دردی قوی تری گردید بر این اساس احتمال می رود که کورتیکوسترون از این طریق اثر ضد دردی خود را اعمال می کند و در بخشی از اثرات کورتیکوسترون، سیستم نیتریک اکسید اثر تعدیل کنندگی دارد. این یافته با مشاهدات دیگران مبنی بر نقش NO در تعدیل درد مطابق است (16). مطالعات قبلی نشان داده اند که بویژه در طی فرایند های التهابی به دنبال فعال شدن سیستم نیتریک اکسید موادی در بافت آزاد می شود که منجر به تشدید التهاب و درد می شود (17). که احتمالا در این مطالعه در بخش درد های مزمن که با فرایند های التهابی همراه است به دنبال کاهش سنتز نیتریک اکسید، اثرات کورتیکوسترون بهتر اعمال می گردد. بر تایید این نکته در مطالعه ای نشان داده شد که برداشتن غدد فوق کلیوی (که منجر به حذف گلوکوکورتیکوئیدها می شود) فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز را افزایش می دهد. در حالی که تزریق گلوکوکورتیکوئیدها نیز منجر به افزایش فعالیت آنزیم فوق می شود (18). بنابراین، احتمالاً اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر آنزیم فوق و از این رو، تولید NO به غلظت گلوکوکورتیکوئیدها بستگی دارد. یا در مطالعات دیگر نشان داده شد که بیان mRNA آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و میزان فعالیت آن می تواند توسط هورمون های استروئیدی تنظیم شود (19) و در کنار این احتمالا بخشی از اثر هورمونهای استروئیدی با واسطه رهایش نیتریک اکساید اعمال می شود (20) که می تواند نقطه قوتی براین احتمال باشد که سیستم نیتریک اکسید از این طریق موجب تعدیل اثرات کورتیکوسترون بر درد شده است.

از طرفی تعامل سیستم NO و گلوکوکورتیکوئیدها در بعضی از پاسخ های دیگر از قبیل فعالیتهای حرکتی و تکثیر سلولی نشان داده شده است. آن مطالعات نشان داده اند که گلوکورتیکوئیدها از طریق تعدیل افزایش تولید NO اثرات خود را اعمال می کنند، به گونه ای که مهار تولید NO اثرات کورتیکوسترون را تقویت می کند (21). که خود تایید دیگری بر اثرات متقابل این دو سیستم می باشد.

5- نتیجه گیری

در کل یافته های این مطالعه نشان داد که فعالیت طبیعی گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی برای تعدیل درد های حاد و مزمن ضروری است و گلوکوکورتیکوئیدها در دوزهای 1 و3 میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم اثرات ضد دردی دارند. ضمنا اثرات ضد دردی کورتیکوسترون بویژه در بخش اثر بر درد التهابی از طریق تعدیل فعالیت سیستم NO انجام می شود به گونه ای که مهار تولید NO این اثر را تقویت می کند.

6- تشکر و قدر دانی

این مقاله از پایان نامه آقای محمد نوید نسایی که جهت اخذ دکتری حرفه ای پزشکی طراحی شده بود، استخراج شده است. از کلیه اساتید و همکاران بخش و مرکز تحقیقات فیزیولوژی سمنان بخصوص آقایان دکتر وکیلی، صفاخواه، صادقی و شهبازی تشکر وقدردانی بعمل می آید.

References

1. Vanderah T.W. Pathophysiology of Pain, Med. Clin. N. Am., 2007, 91: 1–12.
2. Aminoff M.J., Neurology and general medicine, 3th Ed, Churchill Livingstone, 2001, 713-731.
3. Vafaei A.A, Taherian A.A. Evaluation of interaction between glucocorticoids receptor and opioid system on modulation of acute and chronic pain in mice, Journal of Daneshvar., 2008, 73: 65-73. (Persian)
4. Cepeda M.S., Bonney I., Weiss J.M., Moyano J., Carr D.B. Corticotropin-releasing hormone (CRH) produces analgesia in a thermal injury model independent of its effect on systemic beta- endorphin and Corticosterone, Regul. Pept, 2004, 118(1-2): 39-43.
5. Myers B., Dittmeyer K., Greenwood-Van Meerveld B. Involvement of amygdaloid corticosterone in altered visceral and somatic sensation, Behav. Brain Res., 2007, 181(1): 163-7.
6. Anbar M., Gratt B.M. Role of nitric oxide in PhysioPathalogy of pain, J. Pain Symptom Manage, 1997, 14(4): 225-54.
7. Sofiaabadi M., Sadeghipour H.R., Shabanzadeh A.R., Zarrindast M.R., Dehpour A.R. Possible involvement of nitric oxide (NO) in anxiety-like behavior induced by female steroid hormones, Koomesh. J. Semnan. Univ. Med. Sci., 2001, 2(3-4): 79-86. (Persian)
8. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain, Br. J. Anesth., 2001, 87: 12-26.
9. Rashidy-Pour A., Vafaei A.A., Hesami E., Taherian A.A. Evaluation the role of nitric oxide in corticosterone effect's on anxiety like behaviors in Mice, Journal of Golestan Univ. Med. Sci., 2008, 10(1): 5-11. (Persian)
10. Bugajski J., Gadek-Michalska A., Głód R., Borycz J., Bugajski A.J. Blockade of nitric oxide formation impairs adrenergic-induced ACTH and corticosterone secretion, J. Physiol. Pharmacol., 1999, 50(2): 327-34.
11. Marinella R., Paul J.K., Dubey R.K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. Hum, Reprod. Update, 1998, 4(1): 3–24.
12. Vafaei A.A., Yazdani A., Rashidy-Pour A. Evaluation the role of dorsal hippocampus's intracellular processes of protein synthesis on systemic injection of dexamethasone on consolidation of emotional memory in rats, Journal of Endocrine and Metabolism, 2008, 10(3): 264-257. (Persian)
13. Khaksari M., Rashidy-Pour A., Vafaei A.A. Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone induced impairment of memory retrieval in rats, Neuroscience, 2007, 149: 729–738.
14. Vafaei A.A., Rashidy-Pour A., Taherian A.A. Peripheral injection of corticosterone has different effects on consolidation and retrieval spatial memory, Pharmaciutical Sciences, 2009, 14(4): 237-245.
15. Boettger M.K, Uceyler N., Zelenka M., Schmitt A., Reif A., Chen Y., Sommer C. Differences in inflammatory pain in nNOS, iNOS and eNOS deficient mice, Eur. J. Pain, 2007, 11(7): 810-8.
16. Min S.S. Effect of NOS inhibitor arthritis and arthritic pain in rates, Korean. J. physiol. Pharmacol., 2007, 11: 253-257.
17. Steven B.A. Nitric oxide in inflammation and pain associated with Osteoarthritis, Arthritis Research & Therapy, 2008, 10(Suppl 2): S2.
18. Kris C., Vissers R.F., DeJongh B.J.P., Vinken C.P., Meert T.F. Adrenalectomy affects pain behavior of rats after formalin injection. Life Sciences., 2004, 74(10): 1243-1251.
19. Anagnostaras S.G., Craske M.G., Fanselow M.S. Anxiety: at the intersection of genes and experience, Nature Neurosci., 1999, 2(9): 780-782.
20. Yeldiz F., Ulock G., Erden B. Anxiolytic-like effects of 7-Nitroindazol in the rat plus maze test, Phamacol. Biochem. Behav., 2000, 655: 199-202.
21. Suzuki H. New insight from the interplay between nitric oxide and glucocorticoids, Crit. Care Med., 2004, 32(11): 2362-3.