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

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ بیستم، شمارهٔ ۳، ص ۲۵۱-۲۴۴، ۱۳۹۲

مقالهٔ پژوهشی

بررسی دخالت سیستم اوپیوئیدرژیک درون‌زاد در محرومیت غذایی بر رفتارهای دردی القا شده با فرمالین

محمدرضا ساروخانی[۱]، الهه ارمی[۲]، صدیقه سادات حسینی[۳]، حسن اژدری زرمهری[۴*]

خلاصه

مقدمه: سیستم اوپیوئیدرژیک درون‌زاد نقش مهمی در بیان حساسیت به درد، ادارک درد و پاسخ به برخی شرایط استرس‌زا ایفا می‌نماید. مطالعه حاضر نقش احتمالی سیستم اوپیوئیدرژیک درون‌زاد را در محرومیت غذایی بر رفتارهای دردی القا شده با فرمالین در موش‌های بزرگ صحرای جنس نر و ماده مورد بررسی قرار داده است.

روش: جهت ایجاد محرومیت غذایی کوتاه مدت، حیوانات از مصرف غذا به مدت ۴۸ ساعت پیش از انجام آزمون فرمالین محروم شدند، در حالی که آب در دسترس آن‌ها بود. در گروه شاهد حیوانات به غذا و آب آزادانه دسترسی داشتند. تزریق فرمالین در کف پای راست انجام شد. نالوکسان جهت بررسی دخالت سیستم اوپیوئیدرژیک درون‌زاد بر اثر محرومیت غذایی روی رفتارهای دردی تزریق شد.

یافته‌ها: تزریق فرمالین به کف پای راست حیوان سبب ایجاد رفتارهای دردی در دو فاز شد. فاز اول و دوم به وسیله اینترفاز که رفتارهای درد کاهش می‌یابد از هم تفکیک می‌شوند. ۴۸ ساعت محرومیت غذایی سبب افزایش رفتارهای دردی در موش‌های نر و ماده در پاسخ به فرمالین شد، در حالی که رفتارهای دردی در فاز ۲ با تأخیر به پایان رسید. تزریق نالوکسان از افزایش رفتارهای دردی در مرحله اینترفاز در موش‌های نر و مرحله اول در موش‌های ماده بعد ۴۸ ساعت محرومیت غذایی جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که محرومیت غذایی از طریق ایجاد تحمل در سیستم اوپیوئیدرژیک، سبب بروز رفتارهای دردی القا شده توسط فرمالین در مرحله اینترفاز می‌شود که توسط نالوکسان قابل برگشت است.

واژه‌های کلیدی: محرومیت غذایی، سیستم اوپیوئیدرژیک، آزمون فرمالین، نالوکسان

۱- دانشیار بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین ۲- کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه
۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین ۴- استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: hasan.azhdari@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۲/۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۱/۸/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۹/۱۵

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

مقدمه

هر موجود زنده‌ای برای بقا خود تلاش می کند تا عوامل استرس‌زایی را که هموستاز بدن را دچار اختلال می کند، برطرف نماید. درد و گرسنگی نیز از جمله این عوامل استرس‌زا می‌باشد که هم سبب ایجاد انگیزه و تحریکات درونی و هم ایجاد پاسخ‌های رفتاری می‌شود (۱). در پی القای این دو عامل استرس‌زا، حیوانات با فعال کردن سیستم‌های تعادلی فیزیولوژیکی بدن، برای بقای خود تلاش می کنند و برای برطرف کردن نیازهای خود حق تقدم قایل می‌شوند همچنان که در پاسخ به استرس، درد تعدیل می‌یابد (۳،۲).

تحقیقات پایه‌ای و بالینی ثابت کرده است که آستانه درد به‌طور معمول در ماده‌ها درمقایسه با نرها کمتر است (۴). موش‌های ماده پاسخ‌های دردی بیشتری نسبت به نرها در اینترفاز آزمون فرمالین نشان می‌دهند. محرومیت از غذا باعث افزایش پاسخ رفتارهای ضد دردی در جوندگان می گردد (۵)، اما اثرات درد ناشی ازگرسنگی حاد در موش‌های ماده جوان از نرها بیشتر است. این تفاوت در بیان اثرات رفتارهای درد می‌تواند ناشی از مسیرهای تعدیل کننده درد وابسته به واگ و تنظیمات غده فوق کلیوی باشد که در نرها به شدت فعال شده است، در حالی که در ماده‌ها با فعالیت کمتری همراه است (۶).

محرومیت غذایی مکانیسم رفتارهای ضد دردی وساطت شده با سیستم اوپیوئیدی درون‌زاد را فعال می کند؛ به‌طوری که در محرومیت غذایی ۲۴ ساعته اثرات رفتارهای ضد دردی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیده شده است (۷). اما در محرومیت غذایی ۴۸ ساعته کاهش پاسخ رفتارهای ضد دردی در مرحله اینترفاز موش‌های ماده و فاز ۲ نرها دیده شده است (۶). این نتایج نشان می‌دهد محرومیت غذایی در موش‌ها به روش‌های مختلفی بر سطح پپتیدهای اوپیوئیدی تأثیرگذار است. پیشتر ثابت شده است که مرحله اینترفاز در آزمون فرمالین، نتیجه اثرات مکانیسم‌های مهاری درون‌زاد است (۸). Gaumond و همکاران نشان دادند که در طول اینترفاز آزمون فرمالین، موش‌های ماده در مقایسه با موش‌های نر رفتارهای ضد دردی کمتری دارند و حضور مکانیسم مهاری درد اوپیوئیدی بخصوص در ماده‌ها مشهود است (۸).

هر چند اساس فرایندهای فیزیولوژیکی اثر محرومیت غذایی بر درد هنوز ناشناخته است (۶)، اما می‌توان به تغییرات بیوشیمیایی مانند فعالیت گیرنده‌های مو و کاپا اوپیوئیدی که باعث اثرات رفتارهای ضد دردی هستند، اشاره نمود (۱۱). هدف ما از این مطالعه، بررسی دخالت سیستم اوپیوئیدی بر محرومیت غذایی روی رفتارهای دردی القا شده با فرمالین در موش‌های بزرگ صحرایی جنس نر و ماده نژاد اسپراگ بود.

روش بررسی

در این پژوهش از موش‌های صحرایی سفید، نژاد اسپراگ در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم (خریداری از انستیتو رازی) استفاده گردید. در این پژوهش از مطالعه اولیه رفتاری با مدل درد التهابی به وسیله فرمالین استفاده شد.

روش ایجاد محرومیت غذایی

قبل از شروع آزمایش، حیوانات آزمایشگاهی به آب و غذا دسترسی کامل داشتند و در مدل ایجاد محرومیت حاد و مزمن، حیوانات آزمایشگاهی به مدت ۴۸ ساعت از غذا به‌طور کامل محروم می‌شوند.

آزمون فرمالین

آزمون فرمالین یک روش ارزشمند و مدل مناسب برای سنجش و ارزیابی درد مداوم وپایدار ناشی از یک محرک شیمیایی می‌باشد و از سوی دیگر می‌توان اثرات رفتارهای درد حاد را نیز در طی فاز اول این آزمون بررسی کرد. از آزمون فرمالین برای القای درد در این پژوهش به دلایل زیر استفاده شد: ۱- آزمون فرمالین تحریک دردناک مناسبی را فراهم می کند. ۲- نسبت به مدل‌های درد حاد،

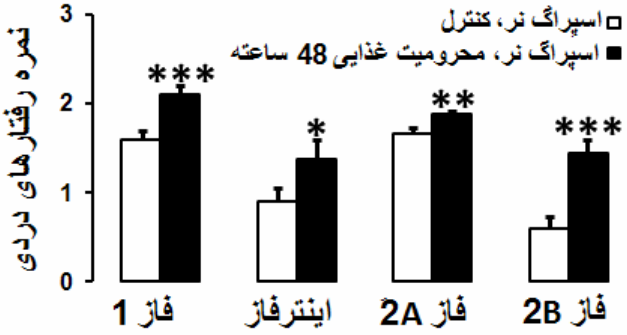
جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تحریک دردناک در آزمون فرمالین به طور مداوم می‌باشد و از این جهت می‌تواند مشابه درد کلینیکی باشد. ۳- حیوان آزمایشگاهی استرس کمتری را تجربه می‌کند. ۴- آزمون فرمالین دارای دو فاز می‌باشد که هر فاز نوع متفاوتی از درد را نشان می‌دهد (۱۰، ۹). در این آزمون به منظور مشاهده و بررسی رفتارهای حیوان، از یک محفظه شفاف با کف مسطح به ابعاد ۳۰ × ۳۰×۳۰ و از جنس پلکسی گلاس استفاده شد. برای مشاهده پنجه پای حیوان، در زیر این محفظه شفاف، آئینه‌ای تعبیه شده است. در این تست، ۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین ۲ درصد به زیر پوست پنجه پای حیوان توسط یک سر سوزن نمره ۳۰ تزریق شد. اولین مرحله درد به دنبال تزریق فرمالین به سرعت شروع می‌شود که نشانگر فعالیت مستقیم گیرنده‌های محیطی درد است. به دنبال مرحله اول (۷-۰ دقیقه)، مرحله اینتر فاز (۱۴-۸ دقیقه) شامل رفتارهای دردی مثل خم کردن پا، تکان دادن و لیس زدن پا وجود دارد که به تدریج این رفتارها کاهش یافته یا قطع می‌شوند. فاز دوم آزمون (۹۰-۱۵ دقیقه) فرمالین حداکثر ۱۵ دقیقه بعد از تزریق شروع می‌گردد که منعکس کننده فعالیت محیطی و افزایش حساسیت اعصاب مرکزی است. به دنبال تزریق فرمالین، حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای القا شده با فرمالین و رفتارهای خودبخودی را نشان داد که نمره ۰ تا ۳ داده شد. نمره صفر: روی زمین قرار گرفتن پای حیوان به‌طور طبیعی، نمره ۱: مختصری روی زمین قرار گرفتن پا، نمره ۲: از زمین جدا شدن پا و نمره ۳: گاز گرفتن و یا لیس زدن پا (۱۳، ۱۲). این رفتارها از دو فاز تشکیل شده است که این دو فاز توسط اینترفاز (کاهش رفتارهای درد) از یکدیگر جدا می‌شوند. فاز اول از دقیقه ۰ تا ۷ و سپس فاز دوم از دقیقه‌ی ۱۵ تا ۹۰ رتبه‌بندی می‌شود. جهت مشخص شدن اثر استرس روی قسمت نخست یا انتهایی فاز دوم، این مرحله به دو قسمت تقسیم شد شامل B1 (از دقیقه ۱۵ تا ۶۰) و B2 (از دقیقه ۶۱ تا ۹۰). در مجموع میانگین زمان در هر دقیقه همچنین فاز حاد (۷ دقیقه اول) و فاز مزمن (۷۵ دقیقه پایانی) محاسبه گردید. نالوکسان به مقدار ۳mg/kg به موش‌های نر و ماده در گروه کنترل و موش‌های با محرومیت غذایی ۴۸ ساعته به صورت درون صفاقی تزریق شد. داده‌ها با استفاده ازآزمون آماری One-way ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار P < ۰/۰۵ به‌عنوان حد معنی‌دار تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

۱- اثرات محرومیت غذایی به مدت ۴۸ ساعت بر روی رفتارهای دردی القا شده با فرمالین:

شکل ۱ مقایسه آزمون فرمالین را در گروه موش‌های نر با محرومیت غذایی به مدت ۴۸ ساعت و گروه شاهد بدون محرومیت غذایی نمایش می‌دهد. ۴۸ ساعت محرومیت غذایی افزایش پاسخ رفتارهای دردی را در آزمون فرمالین در مقایسه با گروه شاهد که محرومیت غذایی نداشته‌اند، نشان می‌دهد. موش‌های نر محروم شده از غذا افزایش معنی‌داری را در رفتارهای دردی مرحله اینترفاز، فاز ۱، ۲A و ۲B آزمون فرمالین نشان می‌دهند، این در حالی است که در پایان فاز ۲ در نرها با تأخیر در کاهش درد همراه است (شکل ۱).



شکل ۱. اثرات ۴۸ ساعت محرومیت غذایی بر رفتارهای دردی القا کننده فرمالین در موش‌های نر

نمودار میانگین ثبت درد در هر فاز: فاز ۱ (۷-۱ دقیقه)، اینترفاز (۱۴-۸ دقیقه)، فاز ۲A (۶۰-۱۵ دقیقه) و فاز ۲B (۹۰-۶۱ دقیقه) را نشان می‌دهد. (mean±SEM 6-8 rats per group)
*P < ۰/۰۵ و **P < ۰/۰۱ گروه موش‌های نر با محرومیت غذایی در مقایسه با گروه شاهد آن

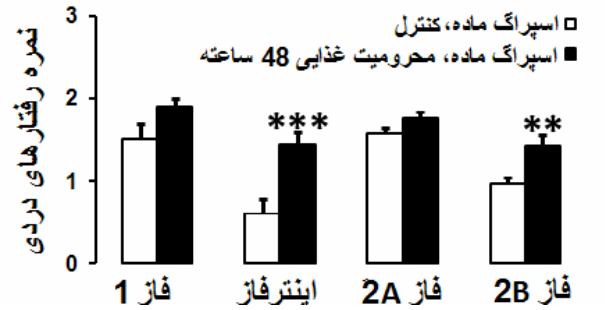
شکل ۲ مقایسه آزمون فرمالین را در گروه موش‌های ماده با محرومیت غذایی به مدت ۴۸ ساعت و گروه شاهد بدون محرومیت غذایی نمایش می‌دهد. ۴۸ ساعت محرومیت غذایی افزایش پاسخ رفتارهای دردی را در آزمون فرمالین در مقایسه با گروه شاهد که محرومیت غذایی نداشته‌اند، نشان می‌دهد. موش‌های ماده محروم شده از غذا افزایش معنی‌داری را در رفتارهای دردی آزمون فرمالین در مرحله اینترفاز و فاز ۲B نشان می‌دهند، این در حالی است که فاز ۲ در نرها با تأخیر همراه است (شکل۲).

اثرات نالوکسان بر رفتارهای درد القا کننده با محرومیت غذایی به مدت ٤٨ ساعت در آزمون فرمالین:

شکل ۳ اثر تزریق نالوکسان به تنهایی را در آزمون فرمالین نمایش داده است. نالوکسان تأثیر معنی‌داری روی درد ناشی از تزریق فرمالین در موش‌های نر و ماده در مقایسه با گروه شاهد ندارد (شکل ۳).

در شکل ۴ مقایسه گروه شاهد و ۴۸ ساعت محرومیت غذایی و گروه موش‌های نر با ۴۸ ساعت محرومیت غذایی همراه با تزریق نالوکسان را قبل از آزمون فرمالین نمایش می‌دهد. ۴۸ ساعت محرومیت غذایی باعث افزایش رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین در نرها در مقایسه با گروه شاهد گردید. با تزریق نالوکسان در موش‌های نر با محرومیت غذایی، باعث بازگشت اثرات بی‌دردی در اینترفاز آزمون فرمالین شد (شکل ۴).

در شکل ۵ مقایسه گروه شاهد و ۴۸ ساعت محرومیت غذایی و گروه موش‌های ماده با ۴۸ ساعت محرومیت غذایی همراه با تزریق نالوکسان را قبل از آزمون فرمالین نمایش می‌دهد. ۴۸ ساعت محرومیت غذایی باعث افزایش رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین در ماده‌ها در مقایسه با گروه شاهد گردید. با تزریق نالوکسان در موش‌های با محرومیت غذایی، باعث بازگشت اثرات بی‌دردی در اینترفاز در آزمون فرمالین شد (شکل ۵).

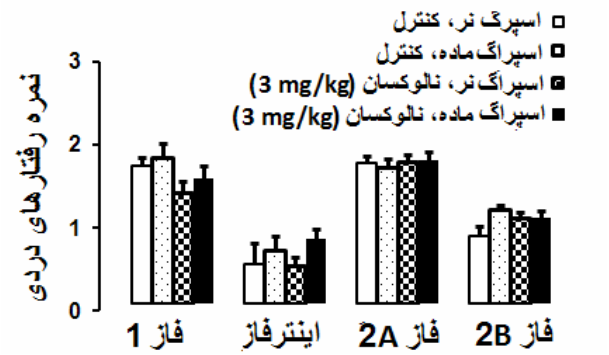


شکل ۲. *اثرات ٤٨ ساعت محرومیت غذایی بر رفتارهای دردی القا کننده فرمالین در موش‌های ماده*

نمودار میانگین ثبت درد در هر فاز: فاز ۱ (۷-۱ دقیقه)، اینترفاز (۱۴-۸ دقیقه)، فاز ۲A (۶۰-۱۵ دقیقه) و فاز ۲B (۹۰-۶۱ دقیقه) را نشان می‌دهد.

(mean±SEM 6-8 rats per group)

*$P<0.05$ و **$P<0.01$ گروه موش‌های ماده با محرومیت غذایی در مقایسه با گروه شاهد آن

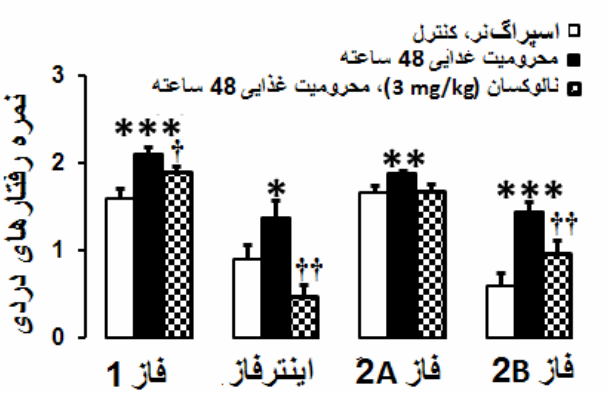


شکل ۳. *تزریق نالوکسان در گروه موش‌های نر و ماده کنترل بر رفتارهای دردی ناشی از آزمون فرمالین*

نمودار ستونی میانگین ثبت درد در هر فاز: فاز ۱ (۷-۱ دقیقه)، اینترفاز (۱۴-۸ دقیقه)، فاز ۲A (۶۰-۱۵ دقیقه) و فاز ۲B (۹۰-۶۱ دقیقه) را نشان می‌دهد.

(mean±SEM 6-8 rats per group)

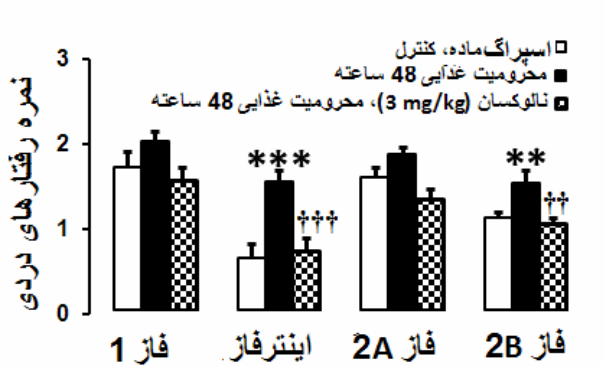
*$P<0.05$ و **$P<0.01$ گروه موش‌های ماده با محرومیت غذایی در مقایسه با گروه شاهد آن



شکل ٤. *تزریق نالوکسان در گروه موش‌های نر با ٤٨ ساعت محرومیت غذایی*

ثبت رفتارهای دردی اندازه‌گیری شده به مدت ۹۰ دقیقه (mean ± S.E.M. of 6–8 rats per group) انجام شده است و میانگین ثبت درد در هر فاز: فاز ۱ (۷–۱ دقیقه)، اینترفاز (۱۴–۸ دقیقه)، فاز ۲A (۶۰–۱۵ دقیقه) و فاز ۲B (۹۰–۶۱ دقیقه) را نشان می‌دهد.

* $P<۰/۰۵$ و ** $P<۰/۰۱$ گروه موش‌های نر با محرومیت غذایی در مقایسه با گروه شاهد آن



شکل ٥. *تزریق نالوکسان در گروه موش‌های ماده با ٤٨ ساعت محرومیت غذایی*

ثبت رفتارهای دردی اندازه‌گیری شده به مدت ۹۰ دقیقه (mean ± S.E.M. of 6–8 rats per group) انجام شده است و میانگین ثبت درد در هر فاز: فاز ۱ (۷–۱ دقیقه)، اینترفاز (۱۴–۸ دقیقه)، فاز ۲A (۶۰–۱۵ دقیقه) و فاز ۲B (۹۰–۶۱ دقیقه) را نشان می‌دهد.

* $P<۰/۰۵$ و ** $P<۰/۰۱$ گروه موش‌های ماده با محرومیت غذایی در مقایسه با گروه شاهد آن

بحث

نتایج ما نشان داد که محرومیت غذایی ۴۸ ساعته از طریق تغییرات سیستم اوپیوئیدی سبب افزایش رفتارهای دردی القا شده توسط آزمون می‌شود؛ چرا که تزریق نالوکسان توانست اثرات افزایش رفتارهای دردی در محرومیت غذایی ۴۸ ساعته در آزمون فرمالین را کاهش دهد. در این راستا نشان داده‌اند که محرومیت غذایی کوتاه مدت باعث افزایش بی‌دردی در جوندگان می‌گردد (۶)؛ چرا که حیوانات نوعی واکنش نسبت به شرایط التهابی نشان می‌دهند و کمتر برای صرف غذا تلاش می‌کنند، در حالی که در طول اینترفاز آزمون فرمالین، حیوانات نشان دادند که رفتارهای دردی کاهش یافته است که دلالت بر این مطلب است که در آزمون فرمالین مکانیسم‌های درون‌زاد مهاری درد وجود دارد (۱۴). البته تحقیقات پایه‌ای و بالینی نشان می‌دهد که تفاوت‌های جنسی، سن و مدت استرس می‌تواند در بیان احساس و درک درد تأثیرگذار باشد؛ به‌طوری که بیان درد مزمن و حاد در ماده‌ها به نسبت نرها بیشتر است. این می‌تواند ناشی از تفاوت در فارماکوکینیتیک (تأثیر داروها بر سیستم بیولوژیک) و فارماکودینامیک (تأثیر سیستم بیولوژیک در داروها) اوپیوئیدها و تفاوت در مورفولوژی مسیرهای تحریکی و مهاری درد در هر دو جنس باشد (۹). محرومیت غذایی کوتاه مدت که باعث کاهش رفتارهای درد می‌شود می‌تواند با نقش‌آفرینی گیرنده‌های اوپیوئیدی و سایر عوامل دخیل در کاهش درد وساطت شود (۱۵، ۸)؛ به طوری که محرومیت غذایی به مدت ۲۴ ساعت، به دلیل همکاری سیستم اوپیوئیدی باعث رفتارهای بی‌دردی می‌شود (۱۶). همچنین گزارش قبلی نشان داده است که استرس باعث افزایش سطح بتا آندروفین می‌گردد (۱۷). مطالعه حاضر نشان داد که محرومیت غذایی ۴۸ ساعته باعث کاهش بی‌دردی در اینترفاز شد. این در حالی است که Khasar و همکاران فقط به افزایش درد القا شده فرمالین با محرومیت

غذایی ۴۸ ساعته در ماده‌ها اشاره داشتند و اثرات درد ناشی از تزریق فرمالین در آزمون فرمالین را در نرها فقط معطوف به فاز ۲ می‌دانستند. البته آن‌ها این افزایش درد را با مکانیسم‌های تنظیمی درد با عصب واگ مرتبط می‌دانند (۶). اما نتایج ما نشان می‌دهد که محرومیت غذایی ۴۸ ساعته باعث افزایش درد در هر دو جنس می‌گردد. آزمایشات گذشته ثابت کرده است که محرومیت غذایی بر سطح پپتیدهای اوپیوئیدی به روش‌های مختلف تأثیر می‌گذارد. برای مثال تغییرات عمده‌ای در پپتیدهای اوپیوئیدی در مراکز مختلف مغزی با محرومیت‌های غذایی در روزهای مختلف رخ داده است (۱۸). نتایج ما نشان داد که افزایش درد در ماده‌ها بیشتر از نرها است. ثابت شده است در نرها برای بیان پاسخ‌های ضد دردی بیشتر گیرنده‌های مو و کاپای اوپیوئیدی و در ماده‌ها گیرنده‌های دلتا و کاپا درگیر هستند (۲۰، ۱۹). در طول اینترفاز آزمون فرمالین، در جنس ماده مکانیسم اوپیوئیدی شامل رسپتورهای دلتا و کاپا و در جنس نر سیستم غیر اوپیوئیدی غالب است (۱۹). اما نتایج ما نشان داد که این افزایش درد در هر دو جنس توسط نالوکسان برگشت می‌کند.

تزریق نالوکسان در نرها سبب جلوگیری از رفتارهای دردی در اینترفاز شد، این نشان می‌دهد که اینترفاز در نرها می‌تواند با سیستم اوپیوئیدی همراه باشد. می‌توان بیان نمود که افزایش درد در ماده‌ها به این دلیل است که فقط سیستم اوپیوئیدی درگیر می‌باشد، ولی در نرها سیستم اوپیوئیدی با همکاری سیستم غیر اوپیوئیدی سبب کاهش رفتارهای دردی می‌شود (۲۱). در نتیجه سیستم اوپیوئیدی می‌تواند یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مهاری رفتارهای درد در هر دو جنس باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی قزوین می‌باشد. از زحمات آقای نیما حیدری و المیرا قاسمی دانشجویان هوشبری دانشگاه علوم پزشکی قزوین تقدیر می‌شود.

References

1. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003; 26(6): 303-7.
2. Sofiabad M, Heidari N, Ghasemi E, Esmaeili M, 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.
3. 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.
4. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998; 74(2-3): 181-7.
5. Hargraves WA, Hentall ID. Analgesic effects of dietary caloric restriction in adult mice. *Pain* 2005; 114(3): 455-61.
6. Khasar SG, Reichling DB, Green PG, Isenberg WM, Levine JD. Fasting is a physiological stimulus of vagus-mediated enhancement of nociception in the female rat. *Neuroscience* 2003; 119(1): 215-21.

7. Hamm RJ, Knisely JS. The analgesia produced by food deprivation in 4-month old, 14-month old, and 24-month old rats. *Life Sci* 1986; 39(17): 1509-15.

8. Gaumond I, Spooner MF, Marchand S. Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. *Neuroscience* 2007; 146(1): 366-74.

9. Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain* 1995; 60(1): 91-102.

10. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977; 4(2): 161-74.

11. de los Santos-Arteaga M, Sierra-Dominguez SA, Fontanella GH, Delgado-Garcia JM, Carrion AM. Analgesia induced by dietary restriction is mediated by the kappa-opioid system. *J Neurosci* 2003; 23(35): 11120-6.

12. Azhdari ZH, 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.

13. 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.

14. LaGraize SC, Borzan J, Rinker MM, Kopp JL, Fuchs PN. Behavioral evidence for competing motivational drives of nociception and hunger. *Neurosci Lett* 2004; 372(1-2): 30-4.

15. Jurcovicova J, Stancikova M, Svik K, Ondrejickova, Krsova D, Seres J, et al. Stress of chronic food restriction attenuates the development of adjuvant arthritis in male Long Evans rats. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(4): 371-6.

16. Hamm RJ, Knisely JS, Watson A, Lyeth BG, Bossut DF. Hormonal mediation of the analgesia produced by food deprivation. *Physiol Behav* 1985; 35(6): 879-82.

17. Hartwig AC. Peripheral beta-endorphin and pain modulation. *Anesth Prog* 1991; 38(3): 75-8.

18. Vaswani KK, Tejwani GA. Food deprivation-induced changes in the level of opioid peptides in the pituitary and brain of rat. *Life Sci* 1986; 38(2): 197-201.

19. Dawson-Basoa M, Gintzler AR. Involvement of spinal cord delta opiate receptors in the antinociception of gestation and its hormonal simulation. *Brain Res* 1997; 757(1): 37-42.

20. Dawson-Basoa ME, Gintzler AR. Estrogen and progesterone activate spinal kappa-opiate receptor analgesic mechanisms. *Pain* 1996; 64(1): 169-77.

21. Henry JL, Yashpal K, Pitcher GM, Coderre TJ. Physiological evidence that the 'interphase' in the formalin test is due to active inhibition. *Pain* 1999; 82(1): 57-63.

Involvement of Endogenous Opioidergic System in Effects of Food Deprivation on Formalin-Induced Nociceptive Behaviors in Rats

Saroukhani MR., Ph.D.,[1] Erami E., M.Sc.,[2] Hosseini S.S., M.Sc.,[3] Azhdari-Zarmehri H., Ph.D.[4*]

1. Associate Professor of Biotechnology, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2. Nursing and Midwifery School, Torbat-e Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat-e Heydariyeh, Iran

3. Master of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

4. Assistant Professor of Physiology, Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*Corresponding author, E-mail: hasan.azhdari@gmail.com

(Received: 21 April 2012 Accepted: 5 Dec. 2012)

Abstract

Background and Aims: It is well-recognized that endogenous opioidergic system plays an important role in pain sensitivity, pain perception, and response to some stressing situations. The present study examined the probable role of endogenous opioidergic system in effects of food deprivation on formalin-induced nociceptive behaviors in male and female rats.

Methods: To make short-term food deprivation, the rats did not receive food for 48 hours prior to the formalin test. However, they could freely access water. Afterward, 50 µl formalin 2% was injected into the bottom of the rats' right paw. Naloxone was injected to evaluate the involvement of the endogenous opioidergic system in effects of food deprivation on formalin-induced nociceptive behaviors.

Results: Formalin injection caused nociceptive behaviors in two phases. The first and second phases were separated by a brief interphase where nociceptive behaviors decreased. As a result of 48-hour food deprivation, nociceptive behaviors in male and female rats were increased and the second phase was finished with delay. Naloxone administration blocked the pronociceptive effect of the 48-hour food deprivation in the interphase of male rats and in the first phase of female rats.

Conclusion: The present study indicated that food deprivation increased formalin-induced nociceptive behaviors through affecting the opioidergic system.

Keywords: Food deprivation, Opioidergic system, Formalin test, Naloxone

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2013; 20(3): 244-251