



Assesment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test

Mohammad Sofi Abadi^{1,2}, Nima Heidari Oranjaghi², Elmira Ghasemi², Mohammad Hossein Esmacili^{1,2}, Hashem Haghdoost-Yazdi^{1,2}, Elaheh Erami³, Hassan Azhdari Zarmehri^{1,2*}

1. Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
2. Dept. Physiology, Qazvin Medical Science University, Qazvin, Iran
3. Islamic Azad University of Abhar, Abhar, Iran

Received: 31 May 2011

Accepted: 10 Sept 2011

Abstract

Introduction: It is known that acute and chronic stress induce hormonal and neuronal changes which affecting both pain threshold and nociceptive behaviours. Orexin plays an important role in modulation of pain and stress. Considering pain modulation during stress and the role of orexin in pain and stress, orexin might be involved in pain modulation during stress. We evaluated the involvement of orexin receptor-1 in acute immobilization stress on the tonic pain model.

Methods: Adult male, Wistar rats (200–300 g), placed in a stereotaxic apparatus and cannula were inserted into their left cerebral ventricle. After 1 week of recovery, animals were initially submitted to one session of acute restraint stress (30 min) and immediately submitted to formalin injection in the hind paw to evaluate nociceptive behaviours. Orexin receptor 1 antagonist (SB 334867) was injected intracerebroventricularly, 5 minute before formalin injection, while the solvent was injected in the control group.

Results: two percent formalin produced typical biphasic pain responses in rats that was observed for more than 1 hour. Acute exposure to restraint stress reduced the nociceptive behaviour by chemical stimulation in phase 1, interphase and phase 2. The short-term stress induced analgesia was reflected in a decrease in the nociceptive behaviour during phase 1, whereas the long-term stress induced analgesia was reflected in a decrease in the nociceptive behaviours during phase 2. Pretreatment with orexin receptor 1 antagonist (SB 334867) attenuated the antinociceptive behavioral effect of restraint stress.

Conclusion: Our results indicate that orexin receptor 1 antagonist attenuated antinociceptive effect of restraint stress assessed by formalin. These findings show that orexin receptor 1 might mediate an opioid-independent stress-induced analgesia.

Key words: Acute Stress, pain, Formalin test, Rat, Orexin receptor 1

* Corresponding author e-mail: hasan.azhdari@gmail.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

ارزیابی نقش گیرنده اورکسین ۱ در القاء بی دردی حاصل از استرس حاد در آزمون فرمالین

محمد صوفی آبادی^{۱،۲}، نیما حیدری اورنجقی^۲، المیرا قاسمی^۲، محمد حسین اسماعیلی^{۱،۲}، هاشم حق دوست یزدی^{۱،۲}، الهه ارمی^۳،
حسن اژدری زرمهری^{۱،۲*}

۱. مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۳. دانشگاه آزاد اهر، اهر، ایران

پذیرش: ۱۹ شهریور ۹۰

دریافت: ۱۰ خرداد ۹۰

چکیده

مقدمه: استرس حاد و مزمن سبب القاء تغییرات هورمونی و عصبی می شود که هم آستانه درد و هم رفتارهای دردی را متاثر می کند. یافته‌های گذشته نقش اورکسین را در بی دردی و استرس نشان می‌دهند. با توجه به تعدیل درد در زمان استرس و نقش اورکسین در استرس و درد، ممکن است اورکسین در تعدیل درد هنگام استرس نقش داشته باشد. لذا نقش آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین بر استرس حاد روی رفتارهای دردی ناشی از آزمون فرمالین در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: موش صحرایی نر، نژاد ویستار (۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم) از انستیتو رازی تهیه و تحت جراحی استروتاکسی کانول راهنما در داخل بطن جانبی چپ گذاشته و پس از ۱ هفته استراحت آزمون فرمالین انجام شد. ابتدا هر حیوان تحت استرس حاد در رسترنر (به مدت ۳۰ دقیقه) قرار می گرفت و سپس ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲٪ به کف پای راست موش‌ها تزریق گردید و رفتارهای دردی تا ۹۰ دقیقه مشاهده و ثبت شد. در گروه تجربی آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین، ۵ دقیقه قبل از آزمون فرمالین و در گروه کنترل حلال آن در بطن تزریق می شد.

یافته‌ها: تزریق فرمالین موجب پاسخهای درد در دو مرحله گردید که بیش از ۱ ساعت قابل مشاهده و ثبت بود. در معرض قرار دادن حیوان برای ۳۰ دقیقه در رسترنر (استرس حاد) رفتار دردی ناشی از فرمالین را در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ کاهش داد. استرس سبب بی دردی کوتاه مدت در طول فاز ۱ و بی دردی طولانی مدت در طول فاز ۲ شد. تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین (sb 334867) سبب پیشگیری از کاهش رفتارهای درد به دنبال استرس حاد شد.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که اعمال استرس حاد موجب بی دردی در فاز ۱ و در طول فاز ۲ برای درد تونیک می شود و اورکسین می تواند در بی دردی ناشی از استرس حاد نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: استرس حاد، درد، آزمون فرمالین، موش صحرایی نر، گیرنده اورکسین ۱

مقدمه

انتقال، پردازش و تعدیل درد مورد توجه پژوهشگران بوده است. مهار درد بنام یک جزء از اجزاء رفتارهای سازمان بندی شده پیچیده می‌باشد که موجود زنده میان نیازهای درونی و بیگانه و رفتارهای دردزا حق تقدم قائل می‌شود. یک نمونه از چنین رفتارهای دفاعی سازمان بندی شده دربرگیرنده بی‌دردی جهت آماده کردن جانور برای رفتارهای جنگ و گریز می‌باشد [۲۲].

از دیرباز مطالعه روی درد و نقش مراکز عصبی گوناگون در

hasan.azhdari@gmail.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

استرس و درد، هدف این مطالعه بررسی نقش سیستم اورکسینرژیک در مکانیسم تعدیل درد ناشی از استرس بی‌حرکتی حاد با استفاده از مدل آزمون فرمالین در موش صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه موش صحرایی نرسفید از انستیتو رازی، نژاد ویستار (۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم) تهیه و تحت جراحی استروتاکسی، کانول راهنما در داخل بطن جانبی چپ آنها گذاشته شد. برای کانول گذاری، حیوان پس از بیهوش شدن (کتامین mg/kg ۱۰۰ و زیلازین $IP, 10 mg/kg$) در دستگاه استروتاکسی مستقر و پوست ناحیه سر برش داده شد و پس از شناسایی نواحی برگما و لامبدا با کمک اطلس پاکسینوس نواحی سطح مجامه متعلق به بطن جانبی چپ از نقطه برگما (AP:-.9, L:2, H:4.3) مشخص گردید. بعد از علامت گذاری با استفاده از مته دندان پزشکی در محل مذکور منفذی به اندازه قطر کانول راهنما (سرسوزن نمره ۲۳) ایجاد و کانول راهنما در درون مغز مستقر و بوسیله یک پیچ کوچک در استخوان مجامه و سیمان دندان پزشکی ثابت شد. منفذ کانول راهنما در بیرون بوسیله درپوش خاصی مسدود گردید که فقط در زمان های تزریق دارو برداشته می‌شد. تزریق به کمک کانول نازکتر (سوزن نمره ۳۰) که طول آن حدود ۲ میلی‌متر بیشتر از نوک کانول راهنما بود و از طریق لوله پلی اتیلن به سیستم تزریق (سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتر) دقیق وصل شده بود و حجم ماده تزریقی (۵ میکرولیتر) انجام می‌شد.

پس از طی یک هفته دوره بهبودی موشها به ۵ گروه زیر توزیع شدند:

۱. گروه کنترل آزمون فرمالین
۲. گروه تحت استرس حاد بر روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین
۳. گروه آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین بر روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین
۴. گروه تحت استرس و تزریق حلال بر روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین
۵. گروه تحت استرس و تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱

بی‌دردی ناشی از استرس شامل تعدادی موقعیت یا تجربه استرس‌زا است که بطور تجربی قابل اندازه‌گیری است و سبب بی‌دردی می‌شود، برای نمونه بی‌دردی ناشی از استرس می‌تواند به وسیله شوک الکتریکی، شنای اجباری، چرخش گریز از مرکز و همچنین تهدیدهای زیست محیطی شامل بوهای حیوانات استرسی از گونه مشابه و یا مواجه با صیاد بوجود آید. مکانیسم این نوع بی‌دردی‌ها کاملاً شناسایی نشده ولی عمده آن ناشی از فعال سازی سیستم ایپوئیدی و یا غیرایپوئیدی مغز بوده و به وسیله سیستم ماده خاکستری دور کاریز مغزی (PAG) و بخش شکمی میانی بصل‌النخاع (RVM) وساطت می‌شوند [۱۲]. احتمالاً سیستم PAG و RVM در غیاب استرس برونی هم سبب تعدیل پردازش درد می‌شوند، برای نمونه رفتارهای درد سبب رفلکس یا رفتارهای سازمان بندی شده می‌شود که با رفتارهای تغذیه و هموستاتیک هم تداخل پیدا می‌کنند [۳۶]. فهم مکانیسم عصبی که با آن فاکتورهای روان شناختی سبب تعدیل درد می‌شوند هنوز به صورت چالش باقی مانده و احتمالاً شناخت سیستم‌ها و نورترانسmitter های عصبی درگیر بتواند درک‌های متفاوت برآمده از یک محرک دردزاد را در حالات روحی-روانی گوناگون توجیه کند. اورکسین A (هیپوکرتین ۱) پپتیدی ۳۳ اسید آمینه ای است که از پیش ساز ۱۳۱-۱۳۰ اسید آمینه‌ای پری‌پرواورکسین مشتق می‌شود. در نورون‌های پری فورنیکال، قسمت پشتی-شکمی، پهلویی و شکمی هیپوتالاس یافت می‌شود [۱۱، ۲۶].

ساکوریا و همکاران در سال ۱۹۹۸ دو گیرنده اورکسین جفت شونده با پروتئین G را توصیف کردند. پژوهش‌های ریخت شناسی ثابت کرده است که نورون‌ها و فیبرهای اورکسین در مناطق گوناگون مغزی درگیر در تعدیل درد شامل: شاخ پشتی نخاع، هیپوکامپ، هیپوتالاموس، هسته رافه بزرگ (NRM)، هیپوتالاموس جانبی (LH)، کورتکس مغزی، قسمت سری شکمی میانی پیاز مغز و ماده خاکستری دور کاریز مغزی پخش شده است [۲۳، ۳۳]. اورکسین در تنظیم عملکردهای بدنی و مغزی گوناگون از قبیل تغذیه، هموستاز انرژی [۲۵، ۳۰]، نوراندوکراین، قلب و عروق، خواب [۱۷، ۲۸] پاداش و اعتیاد [۱۵، ۴۰] درگیر است. همچنین یافته‌های گذشته نقش اورکسین را در بی‌دردی نشان می‌دهند [۵، ۷، ۲۹، ۳۹]. با توجه به تعدیل درد در زمان استرس و نقش اورکسین در

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 و میانگین گیری گردید. داده ها با استفاده از آزمون آماری one-way ANOVA و به دنبال آن آزمون توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقدار $p < 0.05$ به عنوان حد معنی دار تفاوتها در نظر گرفته شد.

یافته ها

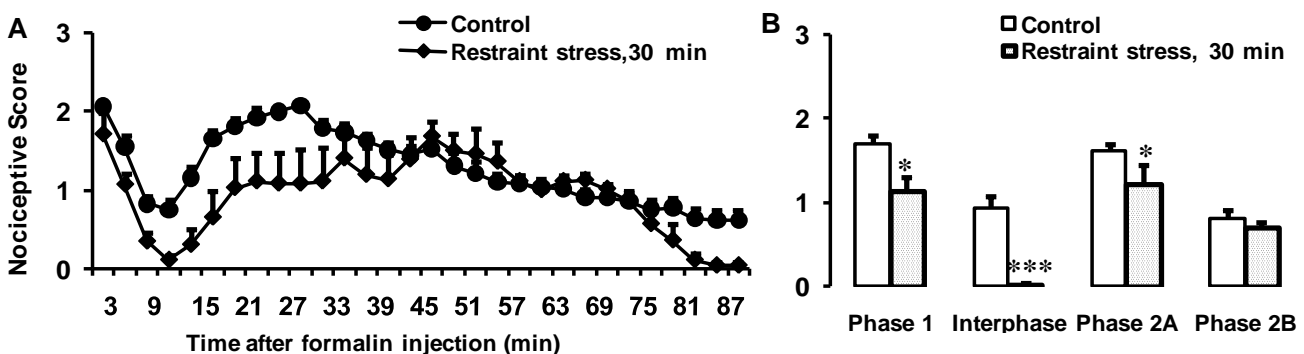
اثر استرس حاد روی رفتارهای درد ناشی از تزریق فرمالین: تزریق فرمالین سبب بروز رفتارهای درد در بازه زمانی ۹۰ دقیقه بعد از تزریق شد، قرار دادن حیوان به مدت ۳۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای درد در فاز یک ($p < 0.05$)، اینترفاز ($p < 0.001$) و فاز ۲ ($p < 0.05$) آزمون فرمالین شد ($p < 0.05$)، در حالی که روی رفتارهای درد در ۲ تاثیر معنی دار نداشت (شکل ۱) ($p > 0.05$). اثر آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین بر اثر استرس حاد روی رفتارهای درد ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان: یافته‌های به دست آمده نشان داد که بین دو گروه کنترل و شم تفاوت معنی‌داری در پاسخها وجود نداشت. قرار دادن حیوان به مدت ۳۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای درد در فاز ۱ ($p < 0.05$)، اینترفاز ($p < 0.05$) و فاز 2A ($p < 0.01$) آزمون فرمالین شد

اورکسین بر روی رفتارهای درد ناشی از تزریق فرمالین در روز آزمون ابتدا هر حیوان به مدت ۳۰ دقیقه در رسترینر قرار می گرفت (ایجاد استرس حاد) [۱، ۲، ۲۰، ۳۴]. سپس ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲٪ به زیر پوست پنجه پای راست حیوان با یک سر سوزن نمره ۳۰ تزریق گردید و رفتارهای درد تا ۹۰ دقیقه مشاهده و ثبت شد. در گروه تجربی آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین یعنی - SB ۳۳۴۸۶۷، ۵ دقیقه قبل از آزمون فرمالین و در گروه کنترل حلال آن در بطن تزریق شد.

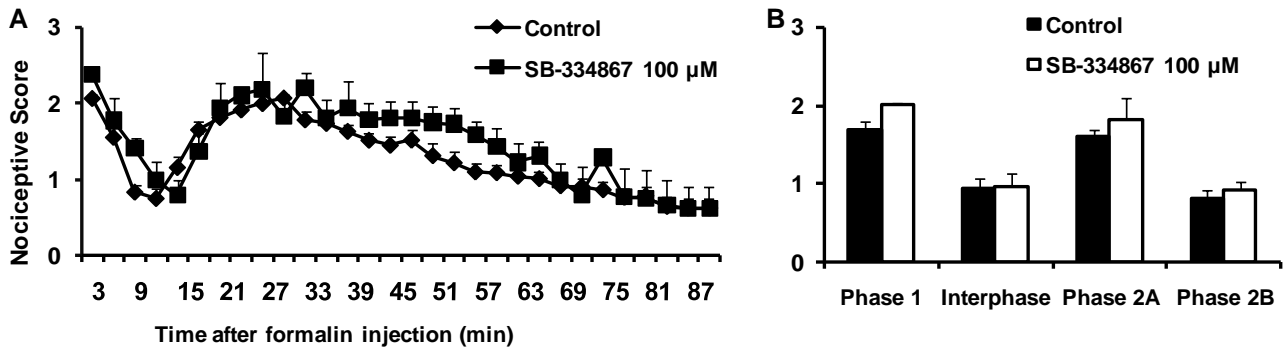
آزمون فرمالین یک روش ارزشمند و مدل مناسب برای سنجش و ارزیابی درد می‌باشد. در این تست به منظور مشاهده و بررسی رفتارهای حیوان، از یک محفظه شفاف به ابعاد $30 \times 30 \times 30$ سانتی‌متر و از جنس پلکسی‌گلاس که در زیر آن آئینه‌ای تعبیه شده است استفاده شد. به دنبال تزریق فرمالین، حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای درد را نشان می‌دهد، به رفتارهای درد بصورت زیر نمره ۰ تا ۳ داده شد: [۱۴]

۰. بودن پای حیوان بطور طبیعی روی زمین
۱. بودن مختصری از پای حیوان روی زمین
۲. کنده بودن کامل پای حیوان از زمین
۳. گاز گرفتن و یا لیس زدن پا

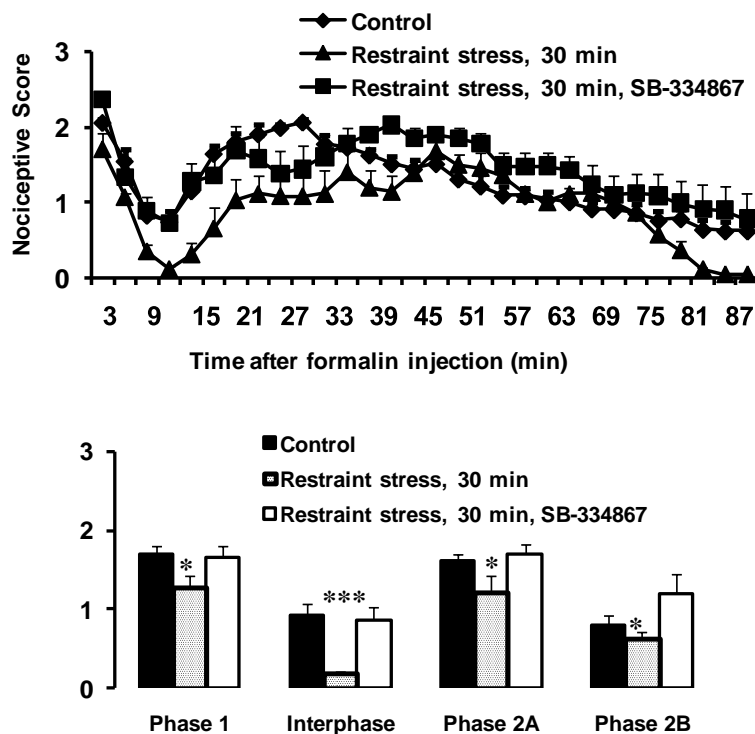
این رفتارها از دو فاز تشکیل شده است که این دو فاز توسط اینترفاز (کاهش رفتارهای درد) از یکدیگر جدا می شوند. فاز اول از دقیقه ۰ تا ۷ و سپس فاز دوم از دقیقه ۱۵ تا ۹۰ رتبه بندی می شود. جهت مشخص شدن اثر استرس روی



شکل ۱- مقایسه نمره آزمون فرمالین در گروه کنترل و گروه تحت استرس حاد بوسیله رسترینر برای مدت زمان ۳۰ دقیقه (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز 2A و B2 آزمون فرمالین (B). استرس به مدت ۳۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای درد در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین شد. به ترتیب اختلاف معنی دار از گروه کنترل: * $P < 0.05$ ، ** $P < 0.01$ ، *** $P < 0.001$. تعداد رت ها ۸ عدد در گروه کنترل و ۶ عدد در گروه استرس حاد می باشد.



شکل ۲- اثر آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین (۱۰۰ میکرومولار) بر روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین برای مدت زمان ۹۰ دقیقه (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲A و B۲ آزمون فرمالین (B). تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین به داخل بطن جانبی سبب تغییر رفتارهای دردی در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین نشد. تعداد رت ها ۸ عدد در گروه کنترل و ۶ عدد در گروه آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین می باشد.



شکل ۳- مقایسه نمره آزمون فرمالین در گروه کنترل و گروه های تحت استرس حاد بوسیله رسترینر برای مدت زمان ۳۰ دقیقه و گروهی که قبل از آزمون فرمالین در داخل بطن جانبی آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین (۱۰۰ میکرومولار SB-334867) تزریق شده است (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز 2A و 2B آزمون فرمالین (B). استرس به مدت ۳۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین شد و فاز 2B فقط با گروه آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین معنی دار است. اختلاف معنی دار از گروه کنترل $P < 0.05$ * و $P < 0.01$ ** و $P < 0.001$ *** تعداد رت ها ۷-۵ عدد در هر گروه می باشد

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که ایجاد استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه توسط رسترینر سبب کاهش رفتارهای درد در فاز ۱، اینترفاز و فاز 2A آزمون فرمالین می شود. هم راستا با مطالعه حاضر، کینگ و همکاران در ۲۰۰۳ نشان دادند که استرس حاد

(شکل ۱ قسمت میانی ($p < 0.05$))، در حالی که روی رفتارهای دردی در 2B تاثیر معنی دار نداشت (شکل ۱ قسمت میانی ($p > 0.05$)) که تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین سبب پیشگیری از این کاهش رفتارهای دردی به دنبال استرس حاد شد. (شکل ۳) و تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین به تنهایی هیچ اثری روی رفتارهای دردی نداشت. (شکل ۲).

گرفت و گراسنکو و همکارانش نشان دادند که مهار نورونهای اورکسینی در هیپوتالاموس جانبی موجب کاهش اثر تسکینی استرس بر درد می شود [۱۶]. همچنین همراستا با این پژوهش موشهای دارای ژن knockout اورکسین میزان بالاتری از hyperalgesia ناشی از التهاب محیطی و درجه کمتری از استرس بی دردی را نسبت به موش معمولی نشان دادند [۳۵]. پژوهشهای ریخت شناسی ثابت کرده است که نورونها و فیبرهای اورکسین در مناطق گوناگون مغزی درگیر در رفتارهای درد و استرس پخش شده است [۸-۱۰، ۲۱، ۲۳، ۳۲]. و اورکسین در مدولاسیون و تعدیل درد نقش دارد. گزارش شده که به هنگام دردو استرس فعالیت نورونهای اورکسین تغییر کرده و متعاقب آن میزان فعالیت برخی از مدارهای عصبی مرتبط با استرس را تغییر می دهد همچنین میزان بیان اورکسین پس از استرس افزایش می یابد. بنابراین، ممکن است تغییر بیان اورکسین سبب تغییر آستانه درد در زمان استرس شود. از طرفی ثابت شده است که تجویز اورکسین نیز رفتارهای شبه استرسی را در موشها ایجاد و برانگیختگی حیوانات را تشدید می نماید [۴، ۱۳، ۳۸]. در این بین به نظر می رسد نقش اصلی را در این مکانیسم گیرنده های A برعهده دارند. در یک مطالعه مشابهی بدنبال تجویز اورکسین A و B، فرمالین تزریق گردید که تنها اورکسین A موجب کاهش درد شد و این اثر با تجویز آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین یعنی SB-۳۳۴۸۶۷ مهار گردید. به نظر می رسد که با بروز درد یا استرس نوروپپتیدهای متعددی از هیپوتالاموس آزاد می شوند که یکی از آنها اورکسین است که بر تعدیل رفتار درد و تنظیم پاسخ به استرس موثر می باشد [۳۹]. در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که اعمال استرس حاد بی حرکتی موجب بی دردی در فاز ۱ و در طول فاز ۲ درد تونیک می شود و مسیر اورکسینرژیک و بویژه گیرنده A می تواند در مکانیسم بروز بی دردی ناشی از استرس حاد نقش داشته باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین به شماره ۹۲ می باشد.

سبب کاهش پاسخ رفلکسی به ورودیهای دردی می شود، حالی که افزایش پاسخ عامل حذف به این محرک (همان محرک درد حرارتی) را نشان می دهد [۱۸]. مطالعات متعددی نشان داده که مواجهه حاد با عوامل استرس زا سبب بی دردی حیوانات در آزمونهای مختلف می شود [۱۹، ۳۶، ۳۷]. اگر چه برخی مطالعات هم برعکس گزارش کردهاند که در برخی شرایط، استرس حاد و مزمن می تواند پردردی را به جای بی دردی ایجاد کند. برای نمونه قرار گرفتن مکرر در معرض محیط سرد (۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ دقیقه) موجب ۳ روز پردردی مکانیکی می شود [۲۷]. قرار گرفتن در رستریز برای یک ساعت در هر روز و به مدت ۴۰ روز سبب پردردی حرارتی می شود که به مدت حداقل ۲۸ روز پس از خاتمه از درمان مزمن همچنان ادامه دارد [۳۱]. تکرار استرس شنا بدون درد (۱۰-۲۰ دقیقه در روز برای ۳ روز) سبب پردردی حرارتی و شیمیایی-جلدی می شود [۲۴]. هدف اصلی مطالعه حاضر تعیین نقش اورکسین بر اثر استرس حاد ناشی از رستریز روی رفتارهای دردی ناشی از آزمون فرمالین به عنوان یک مدل درد تونیک و التهابی بود. اگر چه تست فرمالین برای ارزیابی اثر محرکهای استرسزا در بسیاری از مدل های تجربی، مانند استرس شنا کردن در موش و قرار گرفتن در معرض بوی گربه در موشهای صحرایی استفاده شده است، ولی اثر استرس رستریز روی آزمون فرمالین در موشهای صحرایی نژاد ویستار انجام نشده است یکی از اثرات قرار گیری در معرض استرس حاد، کاهش رفلکس پاسخ کشیدن دم یا پا و لیس زدن آن در موشهای صحرایی است. اگر چه بیشتر این پاسخها به نظر می رسد مسیر نخاعی- ساقه مغز- نخاع را درگیر می سازد و به پردازش سیگنال های درد در قشر مغز که منجر به ادراک درد می شود بستگی ندارد [۶]. مدل استرس رستریز بطور طولانی مدت و یا متناوب ممکن است در بررسی مکانیسم های ارتباط بین استرس و درد مفید باشد و روشی را برای ارزیابی اثر درمانی بالقوه مواد مخدر در برابر بیماری های دردناک با جزء (بخشی شامل) استرس شدید را فراهم کند. همچنین نتایج ما نشان داد که تجویز آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین (۱۰۰ میکرومولار) پاسخ کاهش رفتارهای درد ناشی از استرس حاد که توسط رستریز ایجاد شد را در فاز ۱، اینترفاز و فاز 2A آزمون فرمالین مهار کرد. در این رابطه بتازگی مطالعه مشابهی صورت

References

- [1] Aloisi AM, Ceccarelli I, Lupo C. Behavioural and Hormonal Effects of Restraint Stress and Formalin Test in Male and Female Rats. *Brain Res. Bull.* 47 (1998) 57-62.
- [2] Aloisi AM, Zimmermann M, Herdegen T. Sex-Dependent Effects of Formalin and Restraint on C-Fos Expression in the Septum and Hippocampus of the Rat. *Neuroscience.* 81 (1997) 951-958.
- [3] Azhdari ZH, Semnani S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, Rohampour K. Intra-Periaqueductal Gray Matter Microinjection of Orexin-A Decreases Formalin-Induced Nociceptive Behaviors in Adult Male Rats. *J. Pain.* 12 (2011) 280-287.
- [4] Berridge CW, Espana RA, Vittoz NM. Hypocretin/Orexin in Arousal and Stress. *Brain Res.* 1314:91-102. Epub; 2009 Sep 11. (2010) 91-102.
- [5] Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, Irving EA, Sammons MJ, Wyles M, Jeffrey P, Cutler L, Riba I, Johns A, Porter RA, Upton N, Hunter AJ, Parsons AA. Orexin-A, an Hypothalamic Peptide With Analgesic Properties. *Pain.* 92 (2001) 81-90.
- [6] Butler RK, Finn DP. Stress-Induced Analgesia. *Prog. Neurobiol.* 88 (2009) 184-202.
- [7] Cheng JK, Chou RC, Hwang LL, Chiou LC. Antiallodynic Effects of Intrathecal Orexins in a Rat Model of Postoperative Pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307 (2003) 1065-1071.
- [8] Ciriello J, de Oliveira CV. Cardiac Effects of Hypocretin-1 in Nucleus Ambiguus. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol.* 284 (2003) R1611-R1620.
- [9] Ciriello J, McMurray JC, Babic T, de Oliveira CV. Collateral Axonal Projections From Hypothalamic Hypocretin Neurons to Cardiovascular Sites in Nucleus Ambiguus and Nucleus Tractus Solitarius. *Brain Res.* 991 (2003) 133-141.
- [10] Date Y, Mondal MS, Matsukura S, Nakazato M. Distribution of Orexin-A and Orexin-B (Hypocretins) in the Rat Spinal Cord. *Neurosci. Lett.* 288 (2000) 87-90.
- [11] de LL, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The Hypocretins: Hypothalamus-Specific Peptides With Neuroexcitatory Activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95 (1998) 322-327.
- [12] Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and Physiology of a Nociceptive Modulatory System. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 308 (1985) 361-374.
- [13] Furlong TM, Vianna DM, Liu L, Carrive P. Hypocretin/Orexin Contributes to the Expression of Some but Not All Forms of Stress and Arousal. *Eur. J. Neurosci.* 30 (2009) 1603-1614.
- [14] Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (4th and 6th Edition), Academic Press, New York (1998 and 2007).
- [15] Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, Mieda M, Willie JT, Eisch AJ, Yanagisawa M, Nestler EJ, DiLeone RJ. Involvement of the Lateral Hypothalamic Peptide Orexin in Morphine Dependence and Withdrawal. *J. Neurosci.* 23 (2003) 3106-3111.
- [16] Gerashchenko D, Horvath TL, Xie XS. Direct Inhibition of Hypocretin/Orexin Neurons in the Lateral Hypothalamus by Nociceptin/Orphanin FQ Blocks Stress-Induced Analgesia in Rats. *Neuropharmacology.* 60 (2011) 543-549.
- [17] Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, Benham CD, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, Munton RP, Ashmeade TE, Shah AS, Hatcher JP, Hatcher PD, Jones DN, Smith MI, Piper DC, Hunter AJ, Porter RA, Upton N. Orexin A Activates Locus Coeruleus Cell Firing and Increases Arousal in the Rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96 (1999) 10911-10916.
- [18] King CD, Devine DP, Vierck CJ, Rodgers J, Yeziarski RP. Differential Effects of Stress on Escape and Reflex Responses to Nociceptive Thermal Stimuli in the Rat. *Brain Res.* 987 (2003) 214-222.
- [19] LaFrance M, Roussy G, Belleville K, Maeno H, Beaudet N, Wada K, Sarret P. Involvement of NTS2 Receptors in Stress-Induced Analgesia. *Neuroscience.* 166 (2010) 639-652.
- [20] Miller DB, Chernoff N. Restraint-Induced Stress in Pregnant Mice-Degree of Immobilization Affects Maternal Indices of Stress and Developmental Outcome in Offspring. *Toxicology.* 98 (1995) 177-186.
- [21] Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of Orexin Neurons in the Adult Rat Brain. *Brain Res.* 827 (1999) 243-260.

- [22] Parikh D, Hamid A, Friedman TC, Nguyen K, Tseng A, Marquez P, Lutfy K. Stress-Induced Analgesia and Endogenous Opioid Peptides: the Importance of Stress Duration. *Eur. J. Pharmacol.* 650 (2011) 563-567.
- [23] Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de LL, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J. Neurosci.* 18 (1998) 9996-10015.
- [24] Quintero L, Moreno M, Avila C, Arcaya J, Maixner W, Suarez-Roca H. Long-Lasting Delayed Hyperalgesia After Subchronic Swim Stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67 (2000) 449-458.
- [25] Sakurai T. [Roles of Biologically Active Peptide in Regulation of Feeding Behavior and Energy Homeostasis. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 122 (2003) 236-242.
- [26] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and Orexin Receptors: a Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors That Regulate Feeding Behavior. *Cell.* 92 (1998) 573-585.
- [27] Satoh M, Kuraishi Y, Kawamura M. Effects of Intrathecal Antibodies to Substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide and Galanin on Repeated Cold Stress-Induced Hyperalgesia: Comparison With Carrageenan-Induced Hyperalgesia. *Pain.* 49 (1992) 273-278.
- [28] Siegel JM. Narcolepsy: a Key Role for Hypocretins (Orexins). *Cell.* 98 (1999) 409-412.
- [29] Suyama H, Kawamoto M, Shiraishi S, Gaus S, Kajiyama S, Yuge O. Analgesic Effect of Intrathecal Administration of Orexin on Neuropathic Pain in Rats. *In Vivo.* 18 (2004) 119-123.
- [30] Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM. Feeding Response to Central Orexins. *Brain Res.* 821 (1999) 535-538.
- [31] Torres IL, Gamaro GD, Silveira-Cucco SN, Michalowski MB, Correa JB, Perry ML, Dalmaz C. Effect of Acute and Repeated Restraint Stress on Glucose Oxidation to CO₂ in Hippocampal and Cerebral Cortex Slices. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 34 (2001) 111-116.
- [32] Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg LH, Guan XM. Distribution of Orexin Receptor mRNA in the Rat Brain. *FEBS Lett.* 438 (1998) 71-75.
- [33] Van den Pol AN. Hypothalamic Hypocretin (Orexin): Robust Innervation of the Spinal Cord. *J. Neurosci.* 19 (1999) 3171-3182.
- [34] Wang Z, Bradesi S, Maarek JM, Lee K, Winchester WJ, Mayer EA, Holschneider DP. Regional Brain Activation in Conscious, Nonrestrained Rats in Response to Noxious Visceral Stimulation. *Pain.* 138 (2008) 233-243.
- [35] Watanabe S, Kuwaki T, Yanagisawa M, Fukuda Y, Shimoyama M. Persistent Pain and Stress Activate Pain-Inhibitory Orexin Pathways. *Neuroreport.* 16 (2005) 5-8.
- [36] Wideman CH, Murphy HM, McCartney SB. Interactions between Vasopressin and Food Restriction on Stress-Induced Analgesia. *Peptides.* 17 (1996) 63-66.
- [37] Wolf G, Yirmiya R, Kreisel T, Goshen I, Weidenfeld J, Poole S, Shavit Y. Interleukin-1 Signaling Modulates Stress-Induced Analgesia. *Brain Behav. Immun.* 21 (2007) 652-659.
- [38] Xie X, Wisor JP, Hara J, Crowder TL, LeWinter R, Khroyan TV, Yamanaka A, Diano S, Horvath TL, Sakurai T, Toll L, Kilduff TS. Hypocretin/Orexin and Nociceptin/Orphanin FQ Coordinately Regulate Analgesia in a Mouse Model of Stress-Induced Analgesia. *J. Clin. Invest.* 118 (2008) 2471-2481.
- [39] Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic Effect of Intrathecally Administered Orexin-A in the Rat Formalin Test and in the Rat Hot Plate Test. *Br. J. Pharmacol.* 137 (2002) 170-176.
- [40] Zhou Y, Bendor J, Hofmann L, Randesi M, Ho A, Kreek MJ. Mu Opioid Receptor and Orexin/Hypocretin mRNA Levels in the Lateral Hypothalamus and Striatum Are Enhanced by Morphine Withdrawal. *J. Endocrinol.* 191 (2006) 137-145.