



## Chronic heterogeneous sequential stress increases formalin-induced nociceptive behaviour in male rats

Hassan Azhdari-Zarmehri<sup>1,2\*</sup>, Elaheh Erami<sup>3</sup>, Elmira Ghasemi<sup>1,2</sup>, Mahmoud Elahdadi Salmani<sup>4</sup>

1. Dept. of Physiology, Qazvin Medical Science University, Qazvin, Iran

2. Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

3. Academic Member, Nursing School, Torbat-e Heydarieh University of Medical Sciences, Torbat-e Heydarieh, Iran

4. School of Biology, Damghan University, Damghan, Iran

Received: 13 Aug 2012

Accepted: 11 Nov 2012

### Abstract

**Introduction:** Chronic heterogeneous stress may be better for evaluation of the effect of chronic stress situations on the nociceptive behaviour. The present study investigated the effects of chronic heterogeneous sequential stress on thermal-induced nociception and formalin induced pain behavior in rats.

**Methods:** In the present study, adult rats (220-300 g) were used. Animals were divided in stressed and non-stressed groups. Heterogeneous sequential stress including food deprivation, water deprivation, restraint, restraint at room temperature, restraint at 4 °C, forced swimming and social isolation stress. Formalin and hot-plate tests were used as chemical and thermal pain model effects in rats, respectively.

**Results:** While non-stressed animals gained weight during the experiments, stressed rats lost their weight. Chronic heterogeneous sequential stress significantly increased latency to hot-plate test when compared to control, while it increased the nociceptive behaviour in phase 2 of formalin test in male rats compared to control ones.

**Conclusion:** The model of chronic heterogeneous sequential stress presented here may be useful in evaluating the basic mechanisms linking stress and pain and suggest a method to assess the potential therapeutic efficacy of drugs targeting painful disorders with a strong stress component.

**Key words:** chronic heterogeneous stress, Pain, formalin test, hot-plate, rat

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

## استرس مزمن نا همگن ترتیبی رفتارهای دردی ناشی از آزمون فرمالین را در موش صحرایی نر افزایش می دهد

حسن اژدری زرمهری<sup>۱\*</sup>، الهه ارمی<sup>۳</sup>، المیرا قاسمی<sup>۲،۱</sup>، محمود اله دادی سلمانی<sup>۴</sup>  
۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین  
۲. مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین  
۳. دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه  
۴. دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان

پذیرش: ۲۱ آبان ۹۱

دریافت: ۲۳ مرداد ۹۱

### چکیده

**مقدمه:** استرس ناهمگن مزمن ممکن است به طور بهتری اثرات استرس مزمن را بر رفتار دردی ارزیابی کند. در این مطالعه اثرات استرس ناهمگن ترتیبی بر آستانه درد در دو مدل آزمون فرمالین و صفحه داغ بررسی شد.  
**روش ها:** در این پژوهش از موش های صحرایی سفید نر در محدوده وزنی ۲۲۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در دو گروه با استرس و بدون استرس تقسیم بندی گردیدند. استرس ناهمگن مزمن شامل محرومیت غذایی، محرومیت از آب، استرس بی حرکتی، بی حرکتی در دمای ۴ درجه سانتی گراد، شنای اجباری و استرس اجتماعی برای گروه های استرسی استفاده شد. آزمون فرمالین به عنوان مدل درد التهابی شیمیایی و آزمون صفحه داغ به عنوان مدل درد گرمایی حاد استفاده شد.  
**یافته ها:** در حالی که وزن بدن موش های بدون استرس در طول مدت آزمایش افزایش داشت، وزن گروه های تحت استرس کاهش یافت. گروه های تحت استرس ناهمگن مزمن افزایش در زمان تأخیر در آزمون صفحه داغ را نشان دادند. استرس ناهمگن مزمن در گروه موش های صحرایی باعث افزایش رفتارهای دردی در هر دو بخش ابتدایی و انتهایی فاز ۲ آزمون فرمالین شد.  
**نتیجه گیری:** مدل استرس ناهمگن ترتیبی می تواند در ارزیابی مکانیسم های پایه اثر استرس بر درد مفید باشد و روشی برای بررسی داروهای ضد درد برای درمان بیماری های دردناک با منشأ استرسی قوی پیشنهاد می کند.

**واژه های کلیدی:** استرس مزمن چندگانه، درد، آزمون فرمالین، صفحه داغ، موش صحرایی

### مقدمه

می شود و بسیاری از نوروترانسمیترها و سیستم های هورمونی شناخته شده اند که توسط شرایط استرسی متأثر شده و در فرآیند سازگاری به استرس دخالت دارند [۵، ۷]. از آنجایی که استرس حاد می تواند باعث سرکوب رفتارهای دردی در آزمون فرمالین شود [۱۴، ۲۲]، پدیده ای تحت عنوان بی دردی القا شده توسط استرس نامیده می شود، تکرار قرارگیری در معرض یک نوع شرایط استرسی برای مدت زمان کوتاه و یا طولانی می تواند سبب افزایش رفتارهای دردی به جای کاهش در این رفتارها

شواهد متعددی وجود دارد که نشان می دهد استرس می تواند باعث تغییرات فیزیولوژیکی در بدن شود که به دنبال آن بدن به مکانیسم های ویژه با شرایط استرسی جدید سازگار

hasan.azhdari@gmail.com

www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

## مواد و روش ها

شود [۲۴].

مطالعات پایه و بالینی متعددی حاکی ارتباط پیچیده‌ی استرس مزمن و وجود دارند [۴، ۱۷]. درد بر رفتارهای استرسی اثر گذار است و استرس پاسخ‌های دردی را تعدیل می‌کند [۴، ۱۷]. مدارک فراوانی نیز در تایید اینکه که شرایط استرسی تکرار شده باعث القاء پردردی می‌شود، وجود دارد [۱۰]، برای مثال بعضی شرایط استرس زا که با یک تحریک غیر مضر ایجاد می‌شود، می‌تواند باعث ایجاد پردردی شود و از طرف دیگر تکرار قرارگیری در معرض محرک‌های استرس زا باعث تقویت رفتارهای دردی در موش‌های صحرایی می‌شود [۳، ۷]. استرس قادر به ایجاد تغییر در شبکه عصبی دخیل در پردازش درد در مغز از طریق دگرگون کردن فعالیت هر کدام از سیستم‌های تنظیمی (که در هوموستاز دخیلند) می‌باشد و دنبال آن تغییرات رفتاری بوجود می‌آید [۱۸].

مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهند در انسان استرس مزمن با کاهش در آستانه‌ی درد و افزایش حساسیت به درد وابسته است. گزارش شده است که قرارگیری در معرض شرایط استرس زا در انسان باعث افزایش حساسیت به درد شده و همچنین آستانه درد را کاهش می‌دهد که پیشنهاد کننده این است که استرس ممکن است در افزایش حساسیت به تحریک دردناک بعدی، دخیل باشد. بنابراین به نظر می‌رسد که استرس‌های روانی به عنوان یک ریسک فاکتور برای درد اسکلتی عضلانی باشند [۱۶، ۲۶]. از طرفی، استرس یک عامل اولیه در آسیب‌های دردناک در بیماران رنجور از درد مزمن کمر، درد نوروپاتی و درد مفصلی ناشی از سرطان می‌باشد [۶، ۱۱، ۱۹، ۲۷].

اثر طولانی مدت استرس ناهمگن چندگانه بر روی درد ممکن است برای فهم علت شناسی اختلالات دردی وابسته به استرس نقش اساسی داشته باشد. برای شبیه سازی این آزمایش به شرایط استرس‌زای زندگی و همچنین استفاده از نتایج در زندگی انسان استرس ناهمگن چندگانه ممکن است نسبت به شرایط استرس مزمن ارزیابی بهتری را بر رفتارهای دردی داشته باشد از این رو مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر استرس ناهمگن چندگانه بر درد حاد ناشی از صفحه داغ و درد مزمن ناشی از التهاب القا شده توسط فرمالین در موش صحرایی نر انجام شده است.

در این پژوهش از موش‌های صحرایی سفید نر ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم خریداری شده از انستیتو رازی استفاده گردید. حیوانات در گروه‌های هشت‌تایی در قفس‌های بزرگ به اندازه‌ی ۶۰ × ۴۰ سانتیمتر و با دسترسی کامل به آب و غذا گروه بندی شدند. به منظور جلوگیری از استرس‌های ناخواسته دمای محل نگهداری حیوانات در حد مناسبی حفظ شده و از تغییرات شدید آن جلوگیری به عمل آمد. همچنین حیوانات در معرض روشنائی ۱۲ ساعته برای تطابق با شرایط طبیعی قرار گرفتند. در این پژوهش از مطالعه اولیه رفتاری با مدل درد التهابی ناشی از فرمالین و نیز درد حاد ناشی از صفحه داغ استفاده شد. استرس ناهمگن مزمن (Chronic Heterogeneous Sequential Stress) از مدل‌های مختلف انواع استرس با کمی تغییرات اقتباس شده است [۹]. حیوانات در دو گروه با استرس و بدون استرس حیوانات نر تقسیم بندی شدند.

گروه‌های بدون استرس بدون دریافت هیچ استرسی در قفس‌های خود در طول ۱۰ روز فقط آب و غذا دریافت کردند. موش‌های سفید آزمایشگاهی گروه‌های تحت استرس در طی ۱۰ روز انواع مختلف شرایط استرس زا را دریافت نمودند. عوامل استرس زا مورد استفاده و مدت زمان اعمال هر عامل در جدول ۱ ذکر شده است. استرس‌های زیر مورد استفاده قرار گرفتند.

۲۴ ساعت محرومیت غذایی، ۲۴ ساعت محرومیت آب، ۳ ساعت بی‌حرکتی که در زیر شرح داده شده، ۲-۱/۵ ساعت بی‌حرکتی در دمای ۴ درجه، شنای اجباری به مدت ۱۰ دقیقه که در زیر شرح داده شده، ۲۴ ساعت استرس جداسازی اجتماعی. به منظور به حداقل رساندن قابلیت پیش بینی شدن استرس، القاء آن در زمان‌های مختلفی از روز شروع می‌شد.

بی‌حرکتی با قرارگیری در محفظه‌ی پلاستیکی لوله‌ای شکلی به ابعاد ۲۱ سانتی متر در ۶ سانتی متر که طول آن برای موش‌های مختلف قابل تنظیم بود به انجام می‌رسید، به صورتی که حیوانات قادر به حرکت نبودند. در ضمن به منظور تنفس حیوان یک حفره‌ی ۶ سانتی متری در انتهای این محفظه ایجاد شده بود.

جدول ۱- برنامه استرس ناهمگن مزمن با کمی تغییرات اقتباس شده [۹]

روز استرس	نوع استرس	مدت زمان
۱	استرس شنا	۱۰ دقیقه
۲	استرس رسترینر	۳ ساعت
۳	محرومیت از آب	۲۴ ساعت
۴	استرس رسترینر در ۴°C	۱.۵ ساعت
۵	استرس اجتماعی	۲۴ ساعت
۶	محرومیت از غذا	۲۴ ساعت
۷	محرومیت از آب	۲۴ ساعت
۸	استرس رسترینر در ۴°C	۲ ساعت
۹	محرومیت از غذا	۲۴ ساعت
۱۰	استرس شنا	۱۰ دقیقه

عکس‌العمل یا مدت زمان لازم تا حیوان به محرک درد پاسخ بدهد بر حسب ثانیه اندازه گیری شد. زمان عکس‌العمل در واقع به زمانی اطلاق می‌شود تا حیوان پنجه‌های خود را بلیسد و یا از محفظه‌ی پلاستیکی روی صفحه داغ به بیرون بپرد. جهت جلوگیری از آسیب بافتی زمان خاتمه‌ی آزمون Cut-off time ۵۰ ثانیه در نظر گرفته شد. این آزمون برای هر موش قبل و ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق محلول انجام می‌گرفت [۸]. نتایج به دست آمده به شکل زمان تأخیر در عکس‌العمل به درد Pain latency و بر حسب ثانیه بیان می‌شد. لازم به ذکر است که این تست یک روز قبل از آزمون فرمالین انجام شد و نیز به منظور عادت کردن حیوانات به محیط برای به حداقل رساندن استرس، ۳ روز قبل از آزمون صفحه داغ موش‌ها روزانه به مدت ۳ دقیقه برای آشنایی به محیط بر روی صفحه داغ خاموش قرار داده می‌شدند. همچنین برای کاهش اشتباهات انسانی تمامی این تست توسط یک فرد انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری T. test و ANOVA یک طرفه استفاده شد.  $P < 0.05$  به عنوان معنی داری تلقی شد.

## یافته ها

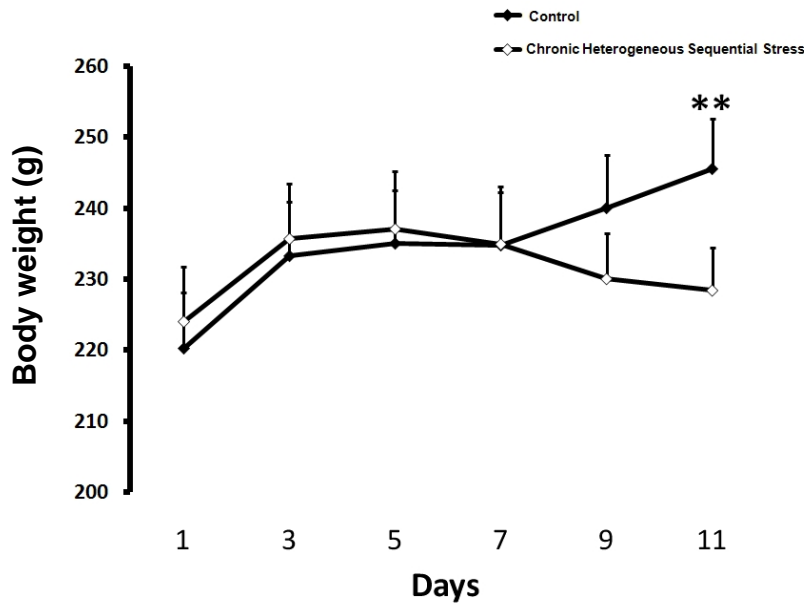
وزن بدن موش به عنوان یک ایندکس برای بررسی استرس مزمن اندازه گیری شد. تغییر وزن بدن اثر معمول استرس می‌باشد و غالباً در روش‌هایی که برای بررسی مدل‌های استرسی تعریف می‌شود مورد استفاده قرار می‌گیرد. در حالی که وزن موش‌های کنترل (بدون استرس) در طول دوره آزمایش افزایش یافته بود وزن موش‌های تحت استرس ناهمگن چندگانه کاهش یافت.

تزریق فرمالین سبب رفتارهای دردنی شد که در بازه زمانی ۹۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین مشاهده شدند، این رفتارها از دو فاز تشکیل شده که توسط اینترفاز از یکدیگر جدا می‌شوند. فاز اول از دقیقه ۰ تا ۷ می‌باشد که در قسمت B شکل ۲ برای گروه کنترل و تحت استرس بصورت ستونی نشان داده شده است بعد از فاز اول رفتارهای دردنی طی مرحله اینترفاز که از دقیقه‌ی ۸ تا ۱۴ می‌باشد کاهش پیدا می‌کنند که در قسمت B شکل ۲ بصورت ستونی نشان داده شده است، سپس فاز دوم شروع می‌شود که در این مرحله از دقیقه‌ی ۱۵ تا ۹۰ رفتارهای

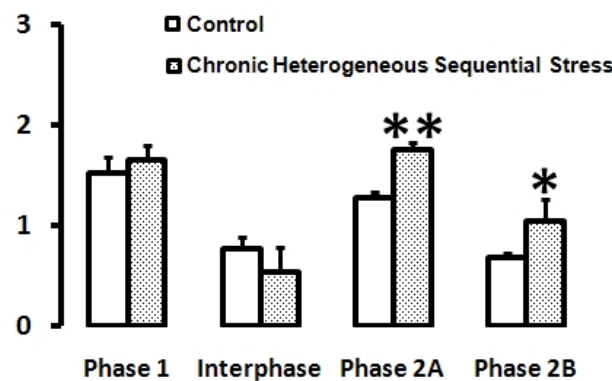
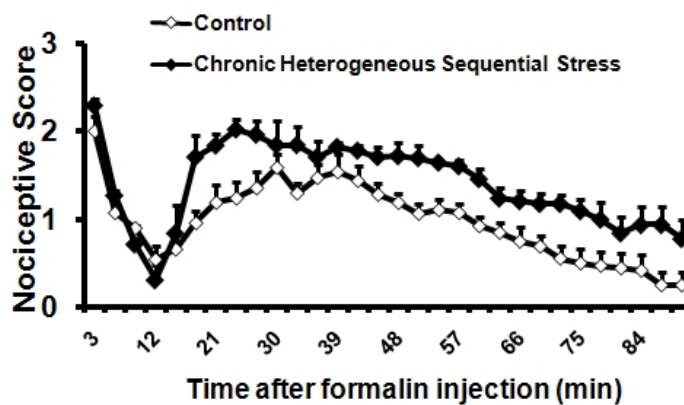
شنای اجباری نیز با قراردادن حیوان در مخزن پلاستیکی با اندازه‌های ۴۴ x ۳۳ x ۳۰ سانتی متر و با عمق ۳۰ سانتی متر آب در دمای  $20 \pm 1^{\circ}C$  صورت می‌گرفت.

آزمون فرمالین یک روش ارزشمند و مدل مناسب برای سنجش و ارزیابی درد مداوم و پایدار ناشی از یک محرک شیمیایی می‌باشد و از سوی دیگر می‌توان اثرات درد حاد را نیز در طی فاز اول این تست بررسی کرد. در این تست به منظور مشاهده و بررسی رفتارهای حیوان، از یک محفظه شفاف با کف مسطح، به ابعاد ۳۰x۳۰x۳۰ و از جنس پلاکسی‌گلاس استفاده شد. برای مشاهده پنجه پای حیوان، آینه‌ای در زیر این محفظه شفاف تعبیه شده است. در این تست، ۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین ۲٪ به زیر پوست پنجه پای حیوان توسط یک سر سوزن نمره ۳۰ تزریق شد. به دنبال تزریق فرمالین، حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای القاء شده با فرمالین و رفتارهای خودبخودی را نشان می‌دهد که به آنها نمره ۰ تا ۳ داده می‌شود. رتبه ۰- پای حیوان بطور طبیعی روی زمین قرار می‌گیرد، رتبه ۱- پای حیوان مختصری روی زمین قرار می‌گیرد، رتبه ۲- پای حیوان از زمین کنده شده است و رتبه ۳- حیوان پایش را گاز می‌گیرد و یا لیس می‌زند [۱، ۲، ۸].

آزمون صفحه داغ در  $52 \pm 0.1$  درجه سانتی‌گراد تنظیم شده و حیوان روی این صفحه‌ی داغ قرار می‌گرفت و زمان



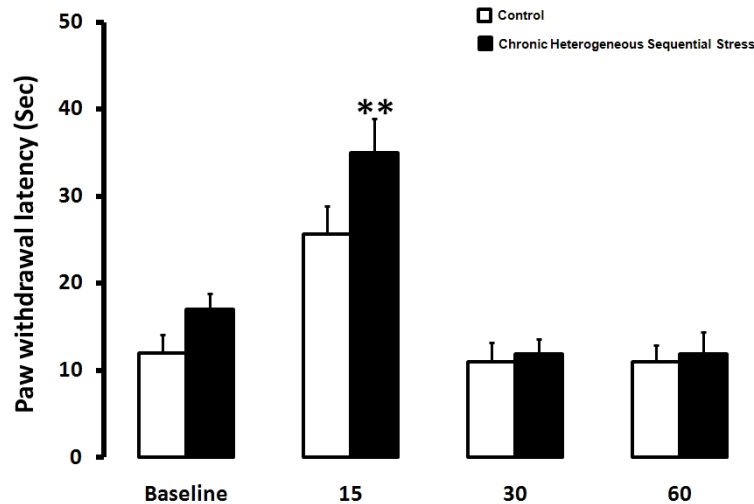
شکل ۱- وزن بدن موش به عنوان یک ایندکس برای بررسی استرس مزمن. در حالی که وزن موش های کنترل (بدون استرس) در طول دوره آزمایش افزایش یافته بود وزن موش های تحت استرس ناهمگن چندگانه کاهش یافت.



شکل ۲- مقایسه نمره آزمون فرمالین در گروه کنترل و گروه تحت استرس ناهمگن مزمن بر اساس جدول یک در موش های صحرایی نر (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز 2A و 2B آزمون فرمالین (B). تعداد موش های سفید آزمایشگاهی ۸ عدد در هر گروه می باشد.

تقسیم شد: 2A از دقیقه ۱۵ تا ۶۰ و 2B شامل رفتارهای دردی از دقیقه ۶۱ تا ۹۰ می باشد. در این گروه هم همانند گروه

دردی رتبه بندی شده و جهت مشخص شدن اثر استرس روی قسمت نخست یا انتهایی فاز دوم، این مرحله به دو قسمت



شکل ۳- ثبت زمان تاخیر پایه بوسیله صفحه داغ به دنبال استرس شنا. در این بررسی تنها در دقیقه ۱۵ بعد از استرس شنا در گروه تحت استرس ناهمگن مزمن افزایش معنی دار با زمان تاخیر وجود داشت و در دقایق ۳۰ و ۶۰ تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و تحت استرس وجود نداشت.

## بحث

نتیجه‌ی نهایی این پژوهش این بود که استرس ناهمگن مزمن در گروه موش‌های صحرایی باعث افزایش معنی دار رفتارهای درد در هر دو بخش ابتدایی و انتهایی فاز ۲ آزمون فرمالین گردید همچنین در این گروه یک افزایش در فاز یک و کاهش در مرحله اینترفاز مشاهده می‌شود که این تغییرات معنی دار نمی‌باشد. همچنین افزایش در زمان تأخیر در آزمون صفحه داغ در گروه تحت استرس در مقایسه با گروه بدون استرس مشاهده شده است. در واقع بر اساس تفاوت نوع درد در دو مرحله‌ی آزمون فرمالین می‌توان بیان کرد که این نوع استرس سبب افزایش درد مزمن در گروه تحت استرس به صورت معنی دار و نیز افزایش بدون معنی درد حاد در گروه تحت درمان موش‌های صحرایی نر می‌شود. و بر اساس نتیجه‌ی آزمون صفحه داغ نیز می‌توان بیان کرد که این دوره‌ی قرارگیری مزمن در معرض استرس‌های مختلف باعث کاهش حساسیت به درد گرمایی آزمون صفحه داغ و در نتیجه کاهش درد حاد در گروه تحت استرس شده است.

اگر چه استرس حاد سبب بی‌دردی در آزمون فرمالین می‌شود [۲۲] بعضی از مطالعات گزارش کرده‌اند که هر دو شرایط استرسی حاد و مزمن می‌توانند باعث ایجاد پردردی بجای بی‌دردی شوند. بطور مثال قرارگیری کوتاه مدت در معرض استرس روانی غیر مضر، مثل نگهداشتن موش در دست

کنترل رفتارهای درد دردی حاصل از تزریق فرمالین در بازه‌ی زمانی ۹۰ دقیقه‌ای ثبت گردید. بر اساس نمودار شکل ۲ رفتارهای درد در گروه تحت استرس ناهمگن چندگانه در موش‌های صحرایی نر در فاز 2A و 2B دارای افزایش می‌باشد که این افزایش در فاز یک بی‌معنا بوده اما در هر دو مرحله‌ی فاز ۲ معنی دار می‌باشد. همچنین در مرحله اینترفاز نیز یک کاهش در رفتارهای درد در گروه تحت استرس نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود که این تفاوت معنی دار نمی‌باشد. در حالی که تفاوت معنی داری در زمان تأخیر پایه در آزمون صفحه داغ در گروه‌های آزمایش و کنترل در روز اول وجود نداشت اما گروه‌های تحت استرس ناهمگن چندگانه افزایش در زمان تأخیر در آزمون صفحه داغ در روز دهم استرس را نشان دادند ( $P < 0.05$ ).

بعد از ثبت زمان تأخیر پایه بوسیله صفحه داغ، استرس شنای اجباری در روز دهم به موش‌های گروه کنترل و گروه تحت استرس اعمال شد. پس از استرس شنای اجباری زمان تأخیر در هر دو گروه تا دقیقه ۶۰ در سه دوره‌ی زمانی (۳۰، ۱۵ و ۶۰ دقیقه بعد از استرس) بر اساس صدم ثانیه ثبت شد. در این بررسی تنها در دقیقه ۱۵ بعد از استرس شنا در گروه تحت استرس افزایش معنی دار با زمان تأخیر وجود داشت (نمودار ۳:  $P < 0.01$ ) و در دقایق ۳۰ و ۶۰ تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و تحت استرس وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

مرکزی سیستم‌های عصبی مرکزی ایجاد شود. آنالیز مرحله‌ی اینترفاز که از دقیقه‌ی ۸ تا ۱۴ را شامل می‌شود افزایش معنی داری را در رفتارهای دردی نشان نداد ولی می‌توان یک افزایش معنی دار در مرز بین شروع فاز دوم و اینترفاز در دقایق ۱۸ تا ۲۱ را مشاهده کرد که دلالت بر کوتاه شدن اینترفاز و یا شروع سریع رفتارهای دردی در فاز ۲ دارد این مساله نشان می‌دهد که استرس مزمن ممکن است نقش مهمی را در تعدیل مرحله اینترفاز و همچنین پردازش عصبی که در طول فاز انتهایی آزمون فرمالین انجام می‌شود را داشته باشد. دوره‌ی بین دو فاز رفتارهای درد به طور گسترده‌ای بررسی شده است و غالباً به عنوان یک فاز غیر فعال در نظر گرفته شده است اما شواهدی هم وجود دارد که بیان می‌کند مرحله‌ی اینترفاز آزمون فرمالین یک مرحله‌ی فعال و در نتیجه‌ی فعالیت مکانیسم‌های مهارکننده‌ی درون زاد می‌باشد [۱۲، ۱۳، ۱۵]. فرانکلین و همکاران در سال ۱۹۹۳ گزارش کردند که پنتوباریتال و دیازپام و الکل باعث مهار مرحله اینترفاز می‌شوند و بیان کردند که این آگونیست‌های رسپتور  $GABA_A$  باعث بروز دردی می‌شوند که توسط مکانیسم‌های مهارکننده‌ی ای سرکوب شده‌اند [۱۲]. هنری در سال ۱۹۹۹ نشان داد که بعد از دو بار تزریق فرمالین (به فاصله‌ی ۲۰ دقیقه‌ای) یک کاهش ثانویه در امتیاز دهی رفتارهای دردی بعد از تزریق دوم فرمالین و نه مجموعه‌ی افزایش یافته‌ای از پاسخ‌های دردی نسبت به دو تزریق فرمالین ایجاد می‌شود [۱۵].

افزایش رفتارهای دردی ثبت شده در طول بخش اول فاز ۲ ممکن است نشان دهنده‌ی کوتاه شدن دوره‌ی اینترفاز در پاسخ به استرس ناهمگن مزمن و یا اثرات جبرانی بر مکانیسم‌های دردی در فاز ۲ باشد. رفتارهای دردی القا شده توسط فرمالین می‌تواند توسط دستکاری جسم خاکستری دور قناتی تغییر کند [۲، ۲۳]. بنابراین استرس ناهمگن مزمن احتمالاً باعث افزایش رفتارهای دردی در آزمون فرمالین توسط کاهش کنترل مهاری بخش‌های مرکزی مثل ماده خاکستری دور قناتی، باشد. عوامل استرس زا به عنوان فعال کننده‌ی بخش‌های مختلفی از مغز مثل هسته‌ی پاراونتریکولار در هیپوتالاموس و هیپوکمپ شناخته شده‌اند [۲۰]. بنابراین استرس تحت مزمن ممکن است باعث افزایش درد توسط افزایش فعالیت ساختار لیمبیک (مثل هیپوکمپ و هیپوتالاموس) برای این پردردی شود و عوامل

می‌تواند باعث پردردی کوتاه مدتی شود که به وسیله‌ی یک دوره‌ی طولانی‌تر بی‌دردی ادامه پیدا می‌کند [۲۵]. به طور مشابه استرس طولانی مدت با تکرار قرارگیری در محیط سرد باعث القاء پردردی به مدت ۳ روز می‌شود [۲۱]. اثرات مختلف استرس حاد و مزمن در پاسخ به درد در حیوان آزمایشگاهی نشان داده شده است و مواجهه حاد با انواع عوامل استرس‌زا سبب بی‌دردی در آزمون‌های مختلف شده است. اگر چه برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که برخی شرایط استرس حاد و مزمن می‌تواند پردردی به جای بی‌دردی ایجاد کند [۴].

در مطالعه‌ی حاضر اثرات pronociception ایجاد شده توسط استرس ناهمگن چندگانه‌ی ترکیبی در آزمون فرمالین همسو با استرس مزمن بی‌حرکتی می‌باشد که باعث ایجاد پردردی طولانی مدت بعد از توقف درمان می‌شود. پاسخ بی‌دردی ایجاد شده در برابر استرس شنای اجباری حاد در هر دو گروه کنترل و استرس ناهمگن چندگانه مشاهده شد اما این پاسخ به صورت معنی داری ۱۵ دقیقه بعد از استرس در گروه تحت استرس نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. نتایج پیشنهاد می‌کنند که در مدل درد گرمایی (صفحه داغ) و مدل التهابی (آزمون فرمالین) پاسخ دردی بر طبق دوره‌ی زمانی و ارزیابی پاسخ دارای الگوی متفاوتی است [۷].

نتایج تاییدکننده‌ی یافته‌های قبلی بوده و نشان دهنده‌ی این موضوع می‌باشند که استرس طولانی مدت منجر به ایجاد حساسیت دردی در پاسخ به تحریک و افزایش درد القا شده توسط آزمون فرمالین می‌شود که می‌تواند منجر به افزایش پایایی تغییرات در سیستم عصبی دخیل در تعدیل رفتارهای دردی، شود. در تایید این مطالعه Quintero و همکاران در سال ۲۰۰۰ اعلام کردند که استرس شنای تحت مزمن می‌تواند باعث افزایش پایدار درد در پاسخ‌های دردی در آزمون فرمالین شود و برخلاف نتایج ما وی اعلام کرد که تحریک غیر مضر دمایی پردردی ایجاد می‌کند که این ممکن است منعکس کننده‌ی تفاوت‌های نژادی، تفاوت در مدل‌های استفاده شده (استرس تحت مزمن شنا و استرس مزمن چندگانه)، تفاوت در روش‌ها (نور، صدا، استرس نگه داشتن موش در دست) باشد [۲۰]. همچنین وی پیشنهاد کرد که استرس تحت مزمن شنا باعث القای پردردی دمایی و افزایش پاسخ دردی شیمیایی می‌شود که ممکن است توسط کاهش فعالیت سروتونین

## سپاسگزاری

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

ممکن است در این مناطق برای مهار سیستم لیمبیک واسطه‌ای پردردی برانگیخته شده توسط استرس شوند. مدل استرس ناهمگن ترتیبی ممکن است در ارزیابی مکانیسم پایه که استرس را با درد ارتباط می‌دهد مفید باشد و همچنین وسیله‌ای برای بررسی داروهای برای بیماری‌های دردناک با منشاء استرسی قوی را فراهم کند.

## References

- [1] Azhdari-Zarmehri H, Semnani S, Fathollahi Y, Comparing the Analgesic Effects of Periaqueductal Gray Matter Injection of Orexin A and Morphine on Formalin-Induced Nociceptive Behaviors. *Physiol Pharmacol* 12 (2008) 188-193.
- [2] Azhdari-Zarmehri H, 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.
- [3] Bardin L, Malfetes N, Newman-Tancredi A, Depoortere R, Chronic Restraint Stress Induces Mechanical and Cold Allodynia, and Enhances Inflammatory Pain in Rat: Relevance to Human Stress-Associated Painful Pathologies. *Behav Brain Res* 205 (2009) 360-366.
- [4] Butler RK, Finn DP, Stress-Induced Analgesia. *Prog Neurobiol* 88 (2009) 184-202.
- [5] Cancela LM, Bregonzio C, Molina VA, Anxiolytic-Like Effect Induced by Chronic Stress Is Reversed by Naloxone Pretreatment. *Brain Res Bull* 36 (1995) 209-213.
- [6] Conrad R, Schilling G, Bausch C, Nadstawek J, Wartenberg HC, Wegener I, Geiser F, Imbierowicz K, Liedtke R, Temperament and Character Personality Profiles and Personality Disorders in Chronic Pain Patients. *Pain* 133 (2007) 197-209.
- [7] da ST I, Cucco SN, Bassani M, Duarte MS, Silveira PP, Vasconcellos AP, Tabajara AS, Dantas G, Fontella FU, Dalmaz C, Ferreira MB, Long-Lasting Delayed Hyperalgesia After Chronic Restraint Stress in Rats-Effect of Morphine Administration. *Neurosci Res* 45 (2003) 277-283.
- [8] Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, Esmaeili MH, Semnani S, Intra-Paragigantocellularis Lateralis Injection of Orexin-A Has an Antinociceptive Effect on Hot Plate and Formalin Tests in Rat. *Brain Res* 1478 (2012) 16-23.
- [9] Espinosa-Oliva AM, de Pablos RM, Villaran RF, Arguelles S,
- [10] ro JL, Machado A, Cano J, Stress Is Critical for LPS-Induced Activation of Microglia and Damage in the Rat Hippocampus. *Neurobiol Aging* 32 (2011) 85-102.
- [11] Fereidoni M, Javan M, Semnani S, Ahmadiani A, Chronic Forced Swim Stress Inhibits Ultra-Low Dose Morphine-Induced Hyperalgesia in Rats. *Behav Pharmacol* 18 (2007) 667-672.
- [12] Fishbain DA, Cole B, Cutler RB, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS, Chronic Pain and the Measurement of Personality: Do States Influence Traits? *Pain Med* 7 (2006) 509-529.
- [13] Franklin KB, Abbott FV. Pentobarbital, Diazepam, and Ethanol Abolish the Interphase Diminution of Pain in the Formalin Test: Evidence for Pain Modulation by GABAA Receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 46 (1993) 661-666.
- [14] Gaumont I, Arsenault P, Marchand S, The Role of Sex Hormones on Formalin-Induced Nociceptive Responses. *Brain Res* 958 (2002) 139-145.
- [15] Heidari-Oranjaghi N, zhdari-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* 103 (2012) 299-307.
- [16] Henry JL, Yashpal K, Pitcher GM, Coderre TJ, Physiological Evidence That the 'Interphase' in the Formalin Test Is Due to Active Inhibition. *Pain* 82 (1999) 57-63.



- [17] Hoogendoorn WE, Bongers PM, de Vet HC, Houtman IL, Ariens GA, van MW, Bouter LM, Psychosocial Work Characteristics and Psychological Strain in Relation to Low-Back Pain. *Scand J Work Environ Health* 27 (2001) 258-267.
- [18] Larauche M, Mulak A, Tache Y, Stress and Visceral Pain: From Animal Models to Clinical Therapies. *Exp Neurol* 233 (2012) 49-67.
- [19] Melzack R, From the Gate to the Neuromatrix. *Pain Suppl* 6 (1999) S121-S126.
- [20] Nilsen KB, Sand T, Westgaard RH, Stovner LJ, White LR, Bang LR, Helde G, Ro M, Autonomic Activation and Pain in Response to Low-Grade Mental Stress in Fibromyalgia and Shoulder/Neck Pain Patients. *Eur J Pain* 11 (2007) 743-755.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Sofi-Abadi M, Heidari-Oranjahi N, Ghasemi E, Esmaeili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, Azhdari Zarmehri H, Assesment of Orexin Receptor 1 in Stress Attenuated Nociceptive Behaviours in Formalin Test. *Physiol Pharmacol* 12 (2011) 188-193.
- [24] Vaccarino AL, Chorney DA, Descending Modulation of Central Neural Plasticity in the Formalin Pain Test. *Brain Res* 666 (1994) 104-108.
- [25] Vidal C, Jacob J, Hyperalgesia Induced by Emotional Stress in the Rat: an Experimental Animal Model of Human Anxiogenic Hyperalgesia. *Ann N Y Acad Sci* 467 (1986) 73-81.
- [26] Vidal C, Jacob JJ, Stress Hyperalgesia in Rats: an Experimental Animal Model of Anxiogenic Hyperalgesia in Human. *Life Sci* 31 (1982) 1241-1244.
- [27] Vlaeyen JW, Linton SJ, Fear-Avoidance and Its Consequences in Chronic Musculoskeletal Pain: a State of the Art. *Pain* 85 (2000) 317-332.
- [28] Zautra AJ, Parrish BP, Van Puymbroeck CM, Tennen H, Davis MC, Reich JW, Irwin M, Depression History, Stress, and Pain in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Behav Med* 30 (2007) 187-197.