



The antinociceptive effect of 17β -estradiol in the paragigantocellularis lateralis of male rats is mediated by estrogenic receptors

Roghaieh Khakpay, Shabnam Barani*, Homeira Hatami Nemati

Dept. of Animal Science, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Received: 12 Apr 2014

Accepted: 18 Jun 2014

Abstract

Introduction: 17β -Estradiol is a neuroactive steroid and its pain modulatory role has been well studied previously. 17β -Estradiol modulates nociception by binding to its receptors and also by allosteric interaction with other membrane-bound receptors such as glutamate and GABA_A receptors. Paragigantocellularis lateralis (LPGi) is also involved in pain modulation and perception, in addition to its well-known autonomic functions such as regulation of circulation.

Methods: In order to study the effect of intra-LPGi injection of 17β -estradiol on both acute and persistent pain, 50 μ l of 4% formalin was injected into the male rats' hind paw, then formalin-induced paw jerking behaviour was recorded for 60 min.

Results: The results of this study indicated that intra-LPGi injection of 17β -estradiol attenuated the second phase, but not the acute phase of formalin induced pain ($P < 0.001$). The estrogen receptor antagonist (*ICI182,780*) counteracted 17β -estradiol's effect, but could not reverse the antinociceptive effect of 17β -estradiol to its basic level.

Conclusion: It may be concluded that a part of the analgesic effect of 17β -estradiol in formalin induced inflammatory pain is mediated by intracellular estrogen receptors; the other part of this effect is possibly mediated through allosteric interactions with other membrane-bound receptors such as glutamate and GABA_A receptors.

Key words: 17β -estradiol, paragigantocellularis lateralis nucleus, *ICI182,780*, pain modulation, rat

* Corresponding author e-mail: shabnam.barani37@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

اثر ضد دردی ۱۷-بتا - استرادیول در هسته پاراژیکانتوس سلولاریس کناری موش‌های صحرایی نر توسط گیرنده های استروژنی میانجی گری می‌شود

رقیه خاکپای، شبنم بارانی*، حمیرا حاتمی نعمتی
گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز

پذیرش: ۲۸ خرداد ۹۳

دریافت: ۲۳ فروردین ۹۳

چکیده

مقدمه: ۱۷-بتا - استرادیول درک درد را از طریق اتصال به گیرنده‌های استروژنی و/یا واکنش آلوستریک با گیرنده‌های غشایی دیگر مثل گیرنده های گلوتاماتی و GABAA تعدیل می‌نماید. هسته پاراژیکانتوس سلولاریس کناری (LPGi) علاوه بر کنترل برخی از اعمال اتونومیک، در تعدیل درد نیز نقش دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش گیرنده های داخل سلولی استروژنی در تعدیل درد در هسته LPGi موش‌های صحرایی نر بود.

روش‌ها: در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۷۰ گرم استفاده شد. برای بررسی اثر ریزتزریق ۱۷-بتا - استرادیول به داخل هسته LPGi در تعدیل درد حاد و مزمن، کانول گذاری هسته LPGi انجام شد. سپس ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۴٪ به پنجه پای حیوان تزریق شد و تکان‌های ناگهانی پا (Paw jerking) ناشی از تزریق فرمالین به مدت ۶۰ دقیقه ثبت شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه اخیر نشان داد که تزریق ۱۷-بتا - استرادیول به داخل LPGi فاز دوم درد القا شده با فرمالین را کاهش می‌دهد ($P < 0.001$) ولی فاز اول آزمون فقط به وسیله دوز بالای ۱۷-بتا - استرادیول کاهش یافت ($P < 0.05$). آنتاگونیست گیرنده‌های استروژن (ICI182,780) اثر ۱۷-بتا - استرادیول را خنثی نمود ولی نتوانست اثر ضد دردی ناشی از ۱۷-بتا - استرادیول را به حالت پایه و کنترل برگرداند.

نتیجه گیری: براساس یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً بخشی از اثر بی‌دردی ۱۷-بتا - استرادیول روی درد التهابی القا شده با فرمالین از طریق گیرنده‌های داخل سلولی استروژن وساطت می‌شود؛ بخش دیگر این اثر احتمالاً از طریق واکنش آلوستریک با گیرنده‌های غشایی دیگر مثل گیرنده‌های گلوتاماتی و GABA_A وساطت می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ۱۷-بتا - استرادیول، هسته پاراژیکانتوس سلولاریس کناری، ICI182,780، تعدیل درد، موش صحرایی

مقدمه

درک درد در افراد مختلف و وجود مکانیسم‌های متعدد دریافت، انتقال و تعدیل درد توسط سیستم عصبی [۳۳، ۲۱، ۲۰]؛ شناخت مکانیسم عملکرد مراکز عصبی درگیر در تعدیل درد به ویژه درد مزمن - که از چالش‌های اساسی عصر حاضر است - دارای اهمیت زیادی می‌باشد.

هسته پاراژیکانتوس سلولاریس کناری (LPGi) یک هسته مشبک واقع در قسمت سری بصل النخاع است که در موش‌های صحرایی در جهت سری - دمی کشیده شده است [۲]. هسته LPGi ورودی‌هایی را از مناطق مختلف مانند

پاسخ مناسب به محرک‌های دردزا نقش حفاظتی مهمی در مواجهه‌ی موجود زنده با آسیب‌های بافتی مختلف دارد. درد پدیده‌ای چند بعدی است که تحت تأثیر عوامل حسی، هیجانی و محیطی قرار می‌گیرد. بنابراین، به دلیل تفاوت‌های تجربه و

* نویسنده مسئول مکاتبات: shabnam.barani37@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

شده با فرمالین طی فاز دوم آزمون فرمالین را کاهش می‌دهد [۱۸]. برعکس، در موش‌های صحرایی نر تزریق داخل بطنی استرادیول رفتارهای خم کردن و لیسیدن پای ملتهب را افزایش داده است ولی رفتار تکان دادن پای ملتهب^۳ را کاهش داده است [۱۶]. تزریق ۱۷بتا- استرادیول به داخل هسته LC رفتارهای القا شده با فرمالین طی فاز دوم آزمون فرمالین را کاهش می‌دهد؛ و اثرات ضدردی ۱۷بتا- استرادیول در التهاب ناشی از فرمالین در این هسته از طریق تعامل با گیرنده‌های غشایی که احتمالاً گیرنده‌های NMDA است وساطت می‌شود [۱۴].

هدف از انجام مطالعه اخیر بررسی اثر ۱۷بتا- استرادیول در تعدیل درد در هسته LPGi بود. نقش گیرنده‌های استروژنی این هسته روی تغییرات القا شده با استرادیول روی تکان‌های پای ملتهب ناشی از تزریق فرمالین نیز بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش از موش‌های صحرایی نژاد ویستار نر و سفید، در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۷۰ گرم استفاده می‌شد که از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز خریداری می‌شدند. حیوانات به طور تصادفی در گروه‌های شش‌تایی قرار می‌گرفتند و دسترسی کاملی به آب و غذا داشتند. همچنین حیوانات در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند.

برای بررسی اثر استرادیول روی تعدیل پایین‌رو درد از آزمون فرمالین استفاده شد [۱]. 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 نخست این تست بررسی کرد. در این آزمون، ۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین (خریداری شده از شرکت دکتر مجللی) ۴ درصد به زیر پوست پنجه پای چپ حیوان توسط سرنگ انسولین تزریق می‌شد. به دنبال تزریق فرمالین حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای القاء شده با فرمالین را نشان می‌داد؛ که در این مطالعه فرکانس رفتار

هسته‌ی لوکوس سرولئوس (LC)، هسته‌ی دستجات منزوی، ماده خاکستری دورقناتی (PAG)، رافه بزرگ، هسته Kolliker-Fuse، تشکیلات مشبک بصل‌النخاعی و ... دریافت می‌کند که همه این نواحی نیز در تعدیل درد درگیر هستند [۲]. مهم‌ترین و واضح‌ترین واپران هسته LPGi به هسته LC وارد می‌شود. هسته‌ی پارازیگانتوسلولاریس به عنوان حس‌گر شیمیایی بصل‌النخاع شناخته شده و نورون‌های آن در اعمال متفاوتی همچون تنظیم عملکرد دستگاه قلب و عروق، کنترل تنفس، بیداری، تعدیل درد و القا بی‌دردی نقش دارند [۳]. نورون‌های هسته‌ی LPGi به محرک‌های دردناک پاسخ داده و یکی از مراکز مهم ارائه‌کننده پیام‌های درد و اطلاعات حسی پیکری به LC می‌باشند [۲].

پاسخ‌های رفتاری، هورمونی و عصبی حیوانات ماده به محرک‌های دردناک به مراتب شدیدتر از حیوانات نر می‌باشد [۴، ۱]. شواهدی وجود دارد که استروژن سبب پردردی^۱ و تستوسترون سبب بی‌دردی^۲ می‌گردد [۹، ۱۳]. در طی تکوین و در سراسر بلوغ، بخش اعظم اثرات تستوسترون در حیوانات نر به وسیله استرادیولی وساطت می‌شود که از طریق حلقوی شدن تستوسترون تولید می‌شود [۱، ۲۴]. گیرنده‌های استروژنی به طور گسترده در سراسر سیستم اعصاب مرکزی پراکنده شده‌اند. بیان mRNA ایزوفرم ERα گیرنده استرادیول در نورون‌های LPGi نشان داده شده است [۲۲، ۲۳]. استروژن در غلظت‌های بالا، علاوه بر اثر از طریق گیرنده‌های استروژنی داخل سلولی به گیرنده‌های غشایی نوروترانسمیترهای دیگر از جمله گیرنده‌های NMDA، AMPA و GABA_A نیز متصل می‌شود [۲۶].

بخش زیادی از مطالعات اخیر نقش استروئیدهای جنسی را در پاسخ به محرک‌های دردزای درد حاد بررسی کرده‌اند [۱۱، ۲۹، ۳۰]. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که استرادیول اثری روی پاسخ‌های رفتاری ناشی از تزریق فرمالین در فاز اول آزمون فرمالین ندارد [۱۶، ۱۸]. علیرغم کم بودن مطالعات درد مداوم و مزمن، شواهدی وجود دارد که در موش‌های صحرایی ماده جایگزین کردن تدریجی ۱۷بتا- استرادیول رفتارهای القا

1. Hyperalgesia

2. Hypoalgesia

3. Paw-jerking

تکان دادن پای ملتهب به مدت ۶۰ دقیقه طی دو مرحله - فاز اول یا حاد از زمان تزریق تا دقیقه ۷ و فاز دوم یا مزمن از دقیقه ۱۵ تا دقیقه ۶۰ - ثبت می‌گردید.

برای ریز تزریق داروها، ابتدا کانول گذاری هسته LPGi انجام می‌شد و پس از بهبودی، حیوانات برای آزمون رفتاری مورد استفاده قرار می‌گرفتند. برای کانول گذاری، کانول‌های راهنما در هسته LPGi حیوان تعبیه می‌شدند. بدین منظور پس از بی‌هوشی، حیوان در دستگاه استرئوتاکی مستقر می‌شد، نواحی برگما و لامبدا شناسایی و ناحیه مربوط به هسته LPGi در سطح حجمه براساس مختصات ذکر شده در اطلس پاکسینوس [۱۰] (قدامی - خلفی (AP): ۱۱/۹-؛ طرفی (L): $\pm 1/6$ و عمق (H): ۱۰/۴ میلی‌متر) مشخص شده، حجمه سوراخ و کانول راهنما وارد می‌شد. از سرسرنگ نمره ۲۳ برای تهیه کانول راهنما استفاده می‌شد و منفذ کانول راهنما در بیرون حجمه به وسیله درپوش خاصی مسدود بوده و فقط در زمان تزریق دارو برداشته می‌شد. یک کانول نازکتر که معمولاً سرسرنگ نمره ۳۰ می‌باشد به طول حدود ۲ میلی‌متر بلندتر از کانول راهنما تهیه شده و به عنوان کانول تزریق استفاده می‌شد؛ که از یک طرف به یک لوله نازک پلی اتیلن وصل می‌گردید و سر دیگر لوله پلی اتیلن به سرنگ هامیلتون^۱ وصل شده و ۵۰۰ نانولیتتر از داروی مورد نظر تزریق می‌شد. بعد از اتمام جراحی موش باید ۵-۷ روز دوره بهبودی را طی می‌کرد تا برای آزمون رفتاری آماده گردد.

در پژوهش حاضر، از نرمال سالین به عنوان حلال ۱۷ بتا-استرادیول (۱۷ بتا-استرادیول کپسول دار شده با سیکلودکسترین، خریداری شده از شرکت سیگما) و از DMSO به عنوان حلال ICI 182,780 (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های استروژن، خریداری شده از شرکت سیگما) استفاده شد. در این مطالعه غلظت‌های ۰/۱ μmol ، ۰/۴ و ۰/۸، ۱۷ بتا-استرادیول [۱] و غلظت ۲۵ nmol، ICI 182,780 [۱۴] مورد استفاده قرار گرفت. در روز آزمایش، ۵۰۰ نانولیتتر استرادیول و داروهای دیگر در هر گروه با استفاده از سرنگ هامیلتون با سرعت ۱ $\mu\text{l}/\text{min}$ به صورت یک طرفه به طرف راست هسته LPGi تزریق می‌شد و پس از ۱۵

1. Hamilton syringe

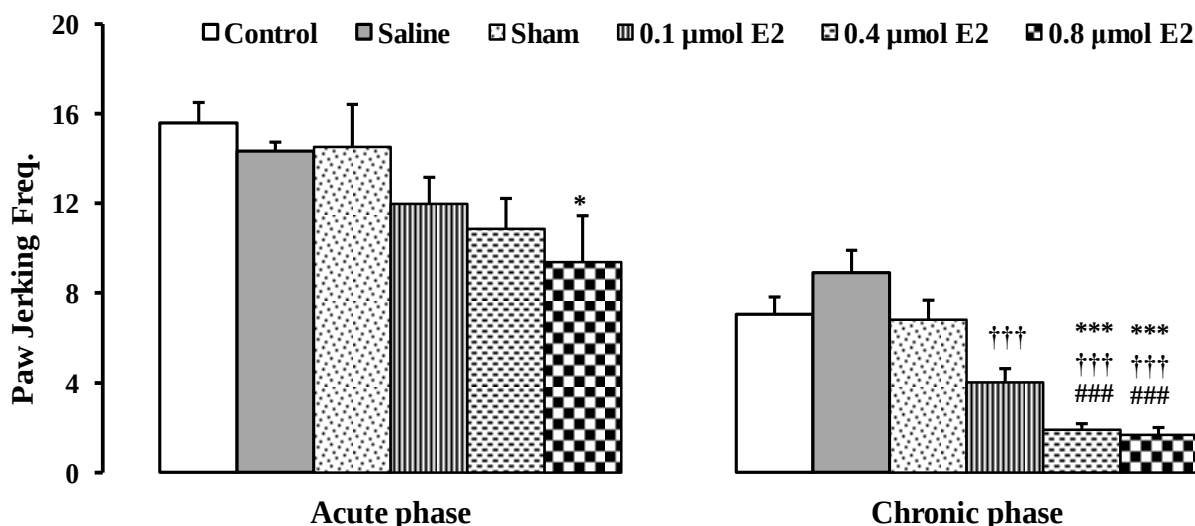
دقیقه، آزمون فرمالین انجام می‌شد.

در این مطالعه، حیوانات به طور تصادفی در ۹ گروه شش-تایی قرار گرفتند که عبارتند از: گروه اول یا کنترل (انجام آزمون فرمالین روی حیوانات دست نخورده)، گروه دوم یا ششم (انجام آزمون فرمالین روی حیوانات کانول گذاری شده)، گروه سوم یا سالین (انجام آزمون فرمالین ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۵۰۰ nl نرمال سالین)، گروه چهارم (انجام آزمون فرمالین ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۵۰۰ nl، ۱۷ بتا-استرادیول ۰/۱ میکرومول)، گروه پنجم (انجام آزمون فرمالین ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۵۰۰ nl، ۱۷ بتا-استرادیول ۰/۴ میکرومول)، گروه ششم (انجام آزمون فرمالین ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۵۰۰ nl، ۱۷ بتا-استرادیول ۰/۸ میکرومول)، گروه هفتم (انجام آزمون فرمالین ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۵۰۰ nl، ۰/۱٪)، گروه هشتم (انجام آزمون فرمالین ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۵۰۰ nl، ICI 182,780 ۲۵ نانومول) و در گروه نهم برای بررسی نقش گیرنده‌های استروژنی در اثر بی‌دردی ناشی از تزریق ۱۷ بتا-استرادیول به داخل هسته LPGi، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های ۱۷ بتا-استرادیول (ICI 182,720) ۱۵ دقیقه پیش از تزریق ۱۷ بتا-استرادیول به داخل هسته LPGi تزریق شد و ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۱۷ بتا-استرادیول فرمالین تزریق و بلافاصله رفتارهای دردی ناشی از فرمالین بررسی شد. در این مطالعه برای جلوگیری از اثرات نوسانات ترشح هورمون‌های گلوکوکورتکونیدی روی پاسخ حیوان به درد القا شده با فرمالین تمامی آزمایشات روزانه در فاصله زمانی ۱۶-۸ انجام می‌شد.

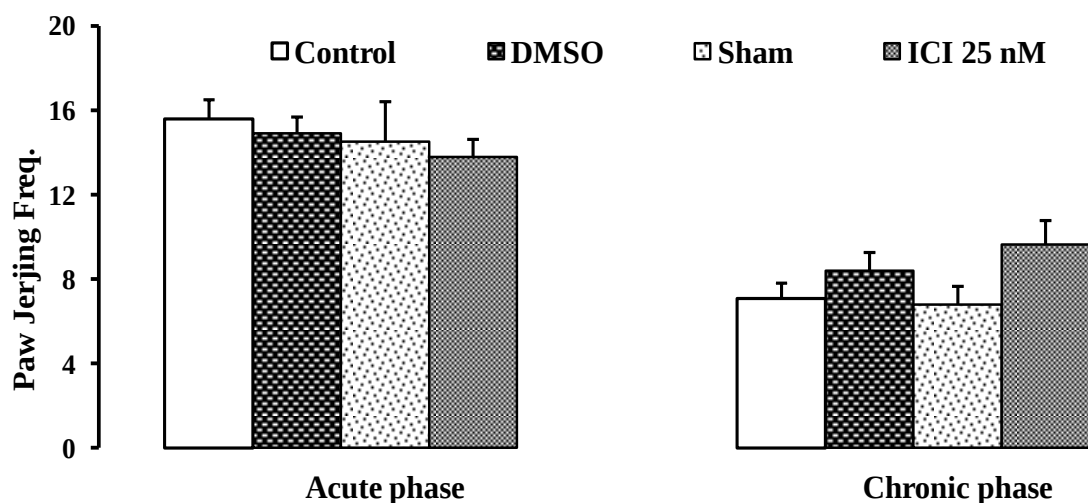
نتایج حاصله با کمک آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و PostHoc توکی و LSD مقایسه شدند و ($P < 0.05$) به عنوان تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در پژوهش حاضر تزریق غلظت‌های ۰/۱ و ۰/۴ میکرومول ۱۷ بتا-استرادیول به داخل هسته LPGi نتوانست فرکانس تکان دادن پای ملتهب را طی فاز اول آزمون فرمالین تغییر دهد (شکل ۱)؛ ولی تزریق غلظت ۰/۸ میکرومول آن فاز اول فرکانس تکان دادن پای ملتهب را به طور



شکل ۱- اثر تزریق دوزهای مختلف ۱۷-بتا-استرادیول به داخل هسته LPGi روی فرکانس تکان دادن پای ملتهب در آزمون فرمالین. ۱۵ دقیقه پیش از آزمون فرمالین (تزریق ۵۰ μl فرمالین ۴٪ به سطح داخلی پنجه پا)، ریزتزریق دوزهای ۰/۱، ۰/۴ و ۰/۸ میکرومول ۱۷-بتا-استرادیول به داخل هسته LPGi انجام می‌شد. فاز اول (فاز حاد) میانگین پاسخ‌های رفتاری ۷ دقیقه اول آزمون و فاز دوم (فاز مزمن) میانگین پاسخ‌های رفتاری بین دقیقه‌های ۱۵ تا ۶۰ می‌باشد. E2: ۱۷-بتا-استرادیول. * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، † نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه نرمال سالیین و # نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه شم می‌باشد. * نشان‌دهنده احتمال (P<0.05) و *** نشان‌دهنده احتمال (P<0.001) می‌باشد. در هر گروه ۶ سر موش صحرایی نر استفاده شده است.

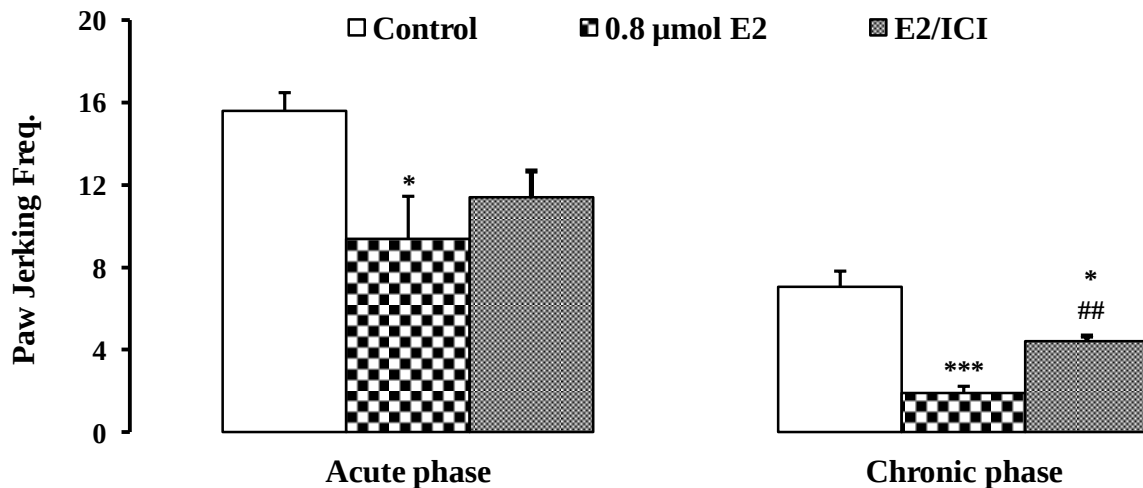


شکل ۲- اثر تزریق ۲۵ نانومول ICI 182,780 (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های ۱۷-بتا-استرادیول) به داخل هسته LPGi روی فرکانس تکان دادن پای ملتهب ناشی از تزریق ۵۰ μl فرمالین ۴٪ به سطح داخلی پنجه پا. ۱۵ دقیقه پیش از آزمون فرمالین، ریزتزریق ۲۵ نانومول ICI 182,780 به داخل هسته LPGi انجام می‌شد. فاز اول میانگین پاسخ‌های رفتاری ۷ دقیقه اول آزمون و فاز دوم میانگین پاسخ‌های رفتاری بین دقیقه‌های ۱۵ تا ۶۰ می‌باشد. E2: ۱۷-بتا-استرادیول. در هر گروه ۶ سر موش صحرایی نر استفاده شده است.

سالیین (P<0.001) کاهش داد (شکل ۱).

تزریق ۲۵ نانومول ICI 182,720 اثر معنی‌داری روی فاز اول و دوم فرکانس تکان دادن پای ملتهب نداشت (شکل ۲). از آنجایی که برای ادامه مطالعه دوزی از آنتاگونیست مورد نیاز بود که علی‌رغم داشتن اثر آنتاگونیستی، تعدیل درد را تحت تأثیر قرار ندهد؛ براساس نتایج به دست آمده غلظت ۲۵

معنی‌داری (P<0.05) نسبت به گروه کنترل کاهش داد (شکل ۱). تزریق ۰/۴ و ۰/۸ میکرومول ۱۷-بتا-استرادیول، فاز دوم فرکانس تکان دادن پای ملتهب را نسبت به هر سه گروه کنترل، سالیین و شم به طور معنی‌داری (P<0.001) کاهش داد (شکل ۱)؛ ولی تزریق ۰/۱ میکرومول ۱۷-بتا-استرادیول، فاز دوم فرکانس تکان دادن پای ملتهب را فقط نسبت به گروه



شکل ۳- نقش گیرنده‌های استروژنی در اثر بی‌دردی ناشی از تزریق ۱۷ بتا- استرادیول به داخل هسته LPGi. ۱۵ دقیقه پیش از تزریق ۱۷ بتا- استرادیول به داخل هسته LPGi ۲۵ نانومول ICI 182,720 به این هسته تزریق شد و ۱۵ دقیقه پس از تزریق ۱۷ بتا- استرادیول ۵۰ μ l فرمالین ۴٪ به سطح داخلی پنجه پا تزریق شد. سپس فرکانس تکان دادن پای ملتهب ناشی از تزریق فرمالین بین سه گروه کنترل، ۰/۸ میکرومول ۱۷ بتا- استرادیول، و گروهی که قبل از ۱۷ بتا- استرادیول ICI 182,780 دریافت کرده بودند، مقایسه شد. E2: ۱۷ بتا- استرادیول و E2/ICI ۱۸۲,۷۸۰ ICI ۱۷ بتا- استرادیول. * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل و # نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۰/۸ میکرومول ۱۷ بتا- استرادیول می‌باشد. *** نشان‌دهنده احتمال ($P < 0.001$), * نشان‌دهنده احتمال ($P < 0.05$) و ## نشان‌دهنده احتمال ($P < 0.01$) می‌باشد. در هر گروه ۶ سر موش صحرایی نر استفاده شده است.

و واکنش‌های بین نورونی تنظیم می‌نمایند [۵، ۱۸، ۱۹، ۲۷، ۳۲]. بسیاری از مطالعات اخیر نقش استروئیدهای جنسی را در پاسخ به دردهای حاد بررسی کرده‌اند ولی نتایج گزارش شده بحث‌برانگیز هستند؛ به عنوان مثال هم افزایش و هم کاهش آستانه پاسخ به آزمون صفحه داغ و مدت زمان تأخیر آزمون پس کشیدن دم به وسیله استرادیول گزارش شده است [۱۱، ۲۹، ۳۱]. بنابراین در مطالعه حاضر ما آزمون فرمالین را برگزیدیم تا علاوه بر فاز حاد درد (فاز اول) بتوانیم درد مداوم (فاز دوم) را نیز بررسی کنیم.

استرادیول در تعدیل درد نقش داشته [۸] و استفاده از آن پاسخ‌های رفتاری به محرک‌های دردناک را هم در حیوانات ماده [۲۹] و هم در حیوانات نر [۱] تغییر می‌دهد؛ که با نتایج این مطالعه مطابقت دارد. تزریق ۰/۸ میکرومول ۱۷ بتا- استرادیول به داخل هسته LPGi تکان دادن پای ملتهب ناشی از تزریق فرمالین را طی فاز اول آزمون کاهش داد که با نتایج Kuba و همکاران مغایرت دارد [۱۶]. برخلاف نتایج مطالعه حاضر، Mannino و همکارانش نیز نشان دادند که تزریق دوزهای مدرج شده‌ی ۱۷ بتا- استرادیول به موش‌های

نانومول ICI 182,720 برای ادامه مطالعات رفتاری انتخاب شد.

پیش تیمار هسته LPGi با ۲۵ نانومول ICI 182,780، اثر بی‌دردی ناشی از تزریق داخل هسته LPGi ۱۷ بتا- استرادیول روی تکان دادن پای ملتهب طی دوم آزمون فرمالین را خنثی نمود ($P < 0.001$) ولی نتوانست آن را به شرایط پایه‌ای کنترل برگرداند (شکل ۳).

بحث

نتایج به دست آمده از این پژوهش نشان داد که بالاترین غلظت ۱۷ بتا- استرادیول ($0.8 \mu\text{mol}$) اثر ضددردی مؤثرتری را روی تکان دادن پای ملتهب اعمال می‌کند که با پیش تیمار آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های استروژنی (ICI 182,780) این اثر خنثی می‌گردد ولی به شرایط پایه‌ای برنمی‌گردد. بنابراین اثر ضددردی ۱۷ بتا- استرادیول ممکن است تا حدودی به وسیله گیرنده‌های داخل سلولی استروژن وساطت شود.

هورمون‌های استروئیدی اعمال نورونی متعددی را در سیستم اعصاب مرکزی با تغییر وسعت میدان دریافت نورون‌ها

ضددردی ۱۷-بتا- استرادیول در التهاب ناشی از فرمالین در هسته LC از طریق تعامل با گیرنده‌های غشایی که احتمالاً گیرنده‌های NMDA است وساطت می‌شود [۱۴]؛ ولی براساس نتایج این مطالعه احتمالاً بخشی از اثر بی‌دردی ۱۷-بتا- استرادیول روی درد التهابی القا شده با فرمالین از طریق گیرنده‌های داخل سلولی استروژن وساطت می‌شود؛ و ممکن است بخش دیگر این اثر از طریق واکنش آلوستریک با گیرنده‌های غشایی دیگر مثل گیرنده‌های گلوتاماتی و $GABA_A$ وساطت شود.

در این پژوهش ۱۷-بتا- استرادیول فرکانس تکان دادن پای ملتهب را کاهش داد. این رفتار یک رفلکس فازیست که کاهش آن نشان‌دهنده آستانه درد بالاتر می‌باشد [۱]. بنابراین می‌توان پیشنهاد داد که تزریق ۱۷-بتا- استرادیول به داخل هسته $LPGi$ ممکن است از طریق گیرنده‌های استروژنی فعالیت نورونی مدارات نخاعی تحریک شده با محرک‌های دردی را تحت تأثیر قرار داده و سبب القا بی‌دردی گردد.

نتایج پژوهش اخیر نشان داد که تزریق ۱۷-بتا- استرادیول به داخل هسته $LPGi$ باعث القا بی‌دردی قوی می‌شود. اثر ضددردی ۱۷-بتا- استرادیول به‌طور معنی‌داری توسط $ICI 182,780$ کاهش یافت. بنابراین، به نظر می‌رسد که احتمالاً در سطح رفتاری گیرنده‌های استروژنی در اثر ضددردی استرادیول در هسته $LPGi$ درگیر هستند.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت و همکاری دانشگاه تبریز به انجام رسیده است. بدین وسیله از این دانشگاه تشکر و قدردانی می‌شود.

صحرائی ماده پاسخ‌های رفتاری ناشی از تزریق فرمالین را فقط طی فاز دوم آزمون کاهش می‌دهد [۱۸]. تزریق داخل بطنی استرادیول به موش‌های صحرائی نر رفتار تکان دادن ناگهانی پای ملتهب را کاهش می‌دهد [۱، ۶] که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر همخوانی دارد. تزریق ۱۷-بتا- استرادیول به داخل هسته LC رفتارهای القا شده با فرمالین را فقط طی فاز دوم آزمون فرمالین کاهش می‌دهد [۱۴] که با نتایج پژوهش اخیر مغایرت دارد. اما غلظت و نحوه تزریق استرادیول، روش‌های سنجش درد و جنس حیوانات مورد استفاده در مطالعات ذکر شده متفاوت بوده است.

استرادیول ممکن است پاسخ‌های التهابی را از طریق تغییر سطوح پروستاگلندین $E2$ و کورتیزول تعدیل نماید؛ بنابراین در تولید پاسخ‌های دردی به محرک‌های التهابی نقش دارد [۱۶] که در پژوهش حاضر نیز استرادیول در پاسخ به درد نقش داشته و باعث کاهش احساس درد می‌گردد. جایگزینی ۱۷-بتا- استرادیول تا سطح فیزیولوژیک استروژن، در مدل درد التهابی آزمون فرمالین دارای اثرات ضددردی می‌باشد [۷]. استرادیول در مدل درد التهابی ناشی از فرمالین سبب کاهش رفتارهای ناشی از درد می‌شود ولی آنتاگونیست آن، تاموکسیفن، سبب القا پردردی می‌گردد [۲۳] که با نتایج حاضر همخوانی دارد. Kelly و همکاران نشان دادند که ۱۷-بتا- استرادیول به سرعت باعث تعدیل پاسخ‌های التهابی در شرایط *in vitro* و *in vivo* می‌شود [۱۲]، در مطالعه حاضر نیز ۱۷-بتا- استرادیول باعث تعدیل درد می‌گردد.

تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱۷-بتا- استرادیول ($ICI 182,780$) به داخل هسته LC نتوانست اثرات ضددردی ۱۷-بتا- استرادیول روی رفتارهای التهابی ناشی از فرمالین را خنثی نماید [۱۴] که با نتایج حاضر مغایرت دارد. اثرات

References

- [1] Aloisi AM, Ceccarelli I, Role of gonadal hormones in formalin-induced pain responses of male rats: modulation by estradiol and naloxone administration. *Neuroscience* 95 (2000) 559-66.
- [2] Aston-jones G, Chiang C, Alexinsky T, Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog Brain Res* 88 (1991) 501-20.
- [3] Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, *Principles of neural sciences*. Fourth Edition Mc graw-hill

- publication 2000, p. 472-491.
- [4] Berkley KJ, Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 20 (1997) 371-380.
 - [5] Bradshaw HB, Berkley KJ, Estrous changes in responses of rat gracile nucleus neurons to stimulation of skin and pelvic viscera. *J Neurosci* 20 (2000) 7722-7.
 - [6] Ceccarellia I, Fiorenzania P, Grassob G, Lariviera WR, Massafraa C, Massaib L, Muscettolaa M, Aloisi AM, Estrogen and m-opioid receptor antagonists counteract the 17 β -estradiol-induced licking increase and interferon-g reduction occurring during the formalin test in male rats. *Pain* 111 (2004) 181-190.
 - [7] Christy A, Samantha M, Vanya Quinones-Jenab, Charles E, Estradiol Replacement in Ovariectomized Rats Is Antihyperalgesic in the Formalin Test. *J Pain* 8 (2007) 334-342.
 - [8] Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM, Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 8 (2004) 397-411.
 - [9] Forman LJ, Tingle V, Estilow S, Cater J, The response to analgesia testing is affected by gonadal steroids in the rat. *Life Sci* 45 (1989) 447-454.
 - [10] Paxinos G, Watson C, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 4th and 6th ed., New York: Academic Press: 2005.
 - [11] Gordon FT, Soliman MR, The effects of estradiol and progesterone on pain sensitivity and brain opioid receptors in ovariectomized rats. *Horm Behav* 30 (1996) 244-50.
 - [12] Kelly A, Matthew P, Stephen B, Nathan A, James L, Kenneth M, William P, 17 β -Estradiol Rapidly Enhances Bradykinin Signaling in Primary Sensory Neurons In Vitro and In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 335(1) (2010) 190-196.
 - [13] Kepler KL, Kest B, Kiefel JM, Cooper ML, Bodnar RJ, Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats. *Pharmac Biochem Behav* 34 (1989) 119-127.
 - [14] Khakpay R, Semnanian S, Javan M, Janahmadi M, The effect of intra-locus coeruleus injection of 17-estradiol on inflammatory pain modulation in male rat. *Behav Brain Res* 214 (2010) 409-416.
 - [15] Kuba T, Hunter D, Zhou L, Jenab SH, Quinones-Jenab V, Acute and chronic estradiol replacements differentially alter corticosterone and cox-mediated responses to an inflammatory stimulus in female rats. *Ethn Dis* 20 (2010) 50-54.
 - [16] Kuba T, Kemen LM, Quinones-Jenab V, Estradiol administration mediates the inflammatory response to formalin in female rats. *Brain Res* 1047 (2005) 119-122.
 - [17] Lee DY, Chai YG, Lee EB, Kim KW, Nah SY, Oh TH, Rhim H, 17 β -Estradiol inhibits high-voltage-activated calcium channel currents in rat sensory neurons via a non-genomic mechanism. *Life Sci* 70 (2002) 2047-59.
 - [18] Mannino CA, South SM, Quinones-Jenab V, Inturrisi CE, Estradiol replacement in ovariectomized rats is antihyperalgesic in the formalin test. *J Pain* 8 (2007) 334-342.
 - [19] McEwen BS, Coirini H, Westlind-Danielsson A, Frankfurt M, Gould E, Schumacher M, Woolley C, Steroid hormones as mediators of neural plasticity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 39 (1991) 223-32.
 - [20] Mogil JS, Chesler EJ, Wilson SG, Juraska JM, Sternberg WF, Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci Biobehav Rev* 24 (2000) 375-89.
 - [21] Mogil JS, The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999) 7744-51.
 - [22] Murphy AZ, Hoffman GE, Distribution of gonadal steroid receptor-containing neurons in the preoptic-periaqueductal gray-brainstem pathway: a potential circuit for the initiation of male sexual behavior. *J Comp Neurol* 438 (2001) 191-212.
 - [23] Normandin JJ, Murphy AZ, Nucleus paragigantocellularis afferents in male and female rats: organization, gonadal steroid receptor expression, and activation during sexual behavior. *J Comp Neurol* 508 (2008) 771-94.
 - [24] Pilgrim C, Hutchinson JB, Developmental regulation of sex differences in the brain: can the role of gonadal steroids be redefined? *Neuroscience* 60 (1994) 843-855.
 - [25] Rezaei Sadrabadi M, Dashti MH, Ahmadvour MA, Anvari M, Comparison the effects of tamoxifen and letrozole on pain in ovariectomized rats. *Eur J Biol Sci* 3 (2011) 72-77.
 - [26] Rupprecht R, Holsboer F, Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological

- perspectives. *Trends Neurosci* 22 (1999) 410-416.
- [27] Saleh TM, Connell BJ, Centrally mediated effect of 17 β -estradiol on parasympathetic tone in male rats. *Am J Physiol* 276 (1999) R474-R481.
- [28] Singewald N, Philippu A, Release of neurotransmitters in the locus coeruleus. *Prog Neurobiol* 56 (1998) 237-67.
- [29] Stoffel EC, Ulibarri C, Craft RM, Gonadal steroidhormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats. *Pain* 103 (2003) 285-302.
- [30] Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE, Rice KC, Craft RM, Gonadal hormone modulation of Mu, Kappa, and Delta opioid antinociception in male and female rats. *Pain* 6 (2005) 261-274.
- [31] Tsuruoka M, Willis WD, Bilateral lesions in the area of the nucleus locus coeruleus affect the development of hyperalgesia during carrageenan-induced inflammation. *Brain Res* 726 (1996) 233-236.
- [32] Womble MD, Andrew JA, Crook JJ, 17 β -Estradiol reduces excitatory postsynaptic potential (EPSP) amplitude in rat basolateral amygdala neurons. *Neurosci Lett* 331 (2002) 83-86.
- [33] Xu XJ, Plesan A, Yu W, Hao JX, Wiesenfeldhallin Z, Possible impact of genetic differences on the development of neuropathic pain-like behaviors after unilateral sciatic nerve ischemic injury in rats. *Pain* 89 (2001) 135-45.