مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره نهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۸۹، ۸۸-۷۹

ارزیابی اثر تزریق محیطی کورتیکوسترون بر درد حاد در موش سوری: احتمال اثر متقابل با سیستم نیتریک‌اکساید

عباسعلی طاهریان[۱]، عباسعلی وفایی[۲]، محمدنوید نسایی زین‌آباد[۳]

دریافت مقاله: ۸۸/٤/۱٤ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۸/۱۲/۳ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۹/۲/۱٤ پذیرش مقاله: ۸۹/۳/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات قبلی پیشنهاد نموده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها اثرات تعدیلی بر درد حاد دارند و احتمالاً یکی از عوامل مداخله‌گر در این اثر، نیتریک‌اکساید می‌باشد. هدف این مطالعه، تعیین اثرات متقابل سیستم نیتریک‌اکساید و کورتیکوسترون بر درد حاد در موش سوری در مدل‌های Hot Plate (HP) و Tail Flick (TF) بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی که در سال ۱۳۸۷ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی سمنان انجام شد، از ۱۴۰ سر موش سوری نر آلبینو با میانگین وزن ۳۰ - ۲۵ گرم استفاده گردید. برای ارزیابی درد از آزمون‌های TF و HP استفاده شد. L-Nitroarginine methyl ester (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به عنوان مهارگر تولید نیتریک‌اکساید، L-Arginine (۲۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) به عنوان پیش‌ساز نیتریک‌اکساید، سالین (۶ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) ۶۰ دقیقه قبل از ارزیابی درد، کورتیکوسترون (۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا حامل آن (پروپیل گلیکول+ سالین در حجم ۶ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی درد، به طور داخل صفاقی تزریق شدند. داده‌ها با کمک آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و دو طرفه و آزمون توکی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند کورتیکوسترون به طور معنی‌داری موجب اثرات ضددردی ($p<۰/۰۰۱$) و تزریق LA قبل از کورتیکوسترون به طور معنی‌داری موجب مهار اثرات ضددردی آن می‌شود ($p<۰/۰۵$)، در حالی که تزریق L-NAME تأثیر معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهند کورتیکوسترون اثرات ضددردی داشته و بخشی از اثرات ضددردی آن احتمالاً از طریق تعدیل فعالیت سیستم نیتریک‌اکساید انجام می‌شود و افزایش تولید نیتریک‌اکساید، این اثر را مهار می‌کند.

واژه‌های کلیدی: درد، کورتیکوسترون، Hot Plate، Tail Flick، L-Arginine، L-Nitroarginine methyl ester

۱- مربی گروه آموزشی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و آزمایشگاه درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
۲- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و آزمایشگاه درد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، سمنان
تلفن: ۰۲۳۱-۳۳٥٤۱۷۰، دورنگار: ۰۲۳۱-۳۳٥٤۱٦۱، پست الکترونیکی: aavaf43@yahoo.com
۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

مقدمه

درد به عنوان یک عامل هشداردهنده مطرح بوده و از مواردی است که محققین همواره در جستجوی سازوکارهای مداخله‌گر در بروز و کنترل آن می‌باشند. درد به دو شکل حاد و مزمن دیده می‌شود [۱]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که احتمالاً برخی از هورمون‌ها و به ویژه گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند بر تعدیل واکنش به درد تأثیرگذار باشند [۲]. شواهد قبلی نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوئیدها در طی بروز حالات التهابی، استرس و درد از قشر غدد فوق کلیوی رها شده و چون بسیار لیپوفیلیک هستند، فوراً وارد مغز شده و به گیرنده‌های داخل سلولی خود یعنی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی (Type II) متصل می‌شوند و اثرات خود را اعمال می‌کنند [۳-۲]. شواهد نشان می‌دهند که در طی درد و نیز واکنش‌های مرتبط با درد، فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال تغییر می‌کند، این موضوع نشان می‌دهد که احتمالاً هورمون‌های مترشحه از غده فوق کلیه شامل کورتیکواستروئیدها در تعدیل درد دخالت دارند [۴].

مطالعه‌ای در تأیید این موضوع نشان داده است که آدرنالکتومی دو طرفه باعث افزایش حساسیت به درد شده و با تغییرات چرخه ترشح کورتیکوسترون مرتبط است و زمان افزایش حساسیت به درد بعد از آدرنالکتومی هم‌زمان با تغییرات Adrenocorticotropin Hormone (ACTH) پیش می‌رود. به طوری که آدرنالکتومی به طور معنی‌داری حساسیت به درد را در روز ۹ و ۱۸ بعد از جراحی افزایش می‌دهد، در حالی که میزان ACTH به طور چشم‌گیری افزایش یافته بود و کورتیکوسترون حضور نداشت [۵].

از طرفی نیتریک‌اکساید [Nitric Oxide(NO)] که از اسید آمینه L-Arginine تحت تأثیر آنزیم نیتریک‌آکساید سنتتاز [Nitric Oxide Synthesis(NOS)] در بسیاری از بافت‌های بدن تولید می‌شود، به عنوان یک ماده میانجی، در بسیاری از عملکردهای سیستم عصبی و در درک محیطی و مرکزی تحریکات عصبی نقش دارد. نیتریک‌اکساید علاوه بر تأثیر بر سطح درد، در فرآیند تشکیل حافظه، اضطراب، تهاجم و رفتار تغذیه‌ای نقش مهمی را دارا است. هم‌چنین نیتریک‌اکساید ساخته شده در سیستم عصبی مرکزی، از نظر فیزیولوژی نقش مهمی در جریان خون مغزی، تنظیم نوروترانسمیترها، تعدیل عملکردهای نوروآندوکرین و ایمونولوژی و فعالیت‌های رفتاری دارد که در بسیاری از بیماری‌ها از قبیل: دیابت، فشارخون بالا، خونریزی زیر آراکنوییید و شوک سبب گشادی عروق مغزی می‌گردد [۶]. مطالعات اخیر وجود آنزیم نیتریک‌اکساید سنتتاز را در محل ضایعه دردناک و مناطق درگیر با رفتارهای درد، مانند هیپوتالاموس، آمیگدال و هیپوکامپ نشان داده است [۷].

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سیستم نیتریک‌اکساید در طی التهاب فعال شده و موجب گشادی و افزایش نفوذپذیری عروق می‌گردد. در نتیجه مدیاتورهایی که در ایجاد درد دخیل هستند آزاد شده و پس از خروج از عروق، باعث ایجاد سیگنال درد در محل التهاب می‌گردند. این سیستم مهارکننده‌هایی از قبیل L-NAME دارد که آنزیم نیتریک‌اکساید سنتتاز را مهار می‌کند هم‌چنین محرک‌هایی مانند L-Arginine پیش‌ساز تولید نیتریک‌اکساید بوده و در طی مطالعات گوناگون اثرات آنها بررسی شده و به اثبات رسیده است [۸].

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سیستم NO در بعضی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتارها نقش واسطه‌ای دارد، به طوری که مهار آنزیم NOS و کاهش تولید نیتریک‌اکساید موجب کاهش اضطراب، تحریک و افزایش

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

تولید آن سبب افزایش سطح اضطراب در مدل‌های تجربی می‌شود [۹].

شواهد قبلی نشان داده است که بعضی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتار و پاسخ‌های فیزیولوژیک ناشی از تعامل بین سیستم نیتریک‌اکساید در مغز و همین نوروترانسمیترهاست. به گونه‌ای که به دنبال تزریق L-NAME داخل بطن‌های مغز، سطح پلاسمایی کورتیکوسترون و ACTH کاهش یافت. این یافته نشان می‌دهد که سیستم NO اثر تنظیمی در ترشح کورتیکوسترون دارد [۱۰].

هم‌چنین نشان داده شده است که NO نقش مهمی در اثرات کورتیکوسترون بر تکثیر سلول‌ها در هیپوکامپ و اثرات استرس در موجود زنده دارد [۱۱]. از این رو احتمالاً NO در اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر درد نیز اثر تعدیل کننده دارد. بر این اساس، هدف این مطالعه تعیین اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک‌اکساید بر درد حاد در مدل‌های ارزیابی درد Tail Flick و Hot Plate (تفاوت این مدل‌ها در مسیر انتقال درد می‌باشد) در موش سوری بوده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۷ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی سمنان انجام شد از ۱۴۰ سر موش نر سوری (۱۴ گروه ۱۰ تایی)، با وزن تقریبی ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در یک دوره روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه‌سانتی‌گراد و دسترسی آزادانه به آب و غذای کافی نگهداری شدند.

داروها: L-NAME و L-Arginine و کورتیکوسترون که از شرکت سیگما (آلمان) تهیه و به صورت داخل صفاقی تزریق شدند.

روش‌های ارزیابی درد

آزمون Tail Flick: یکی از آزمون‌های استاندارد برای اندازه‌گیری میزان بی‌دردی می‌باشد. در این آزمون دم موش در جایگاهی قرار می‌گیرد که اشعه به آن می‌تابد. شدت تابش در این دستگاه از صفر تا یازده متغیر و قابل کنترل می‌باشد. در این آزمایشات شدت ۵ انتخاب شد. زمانی که حیوان در اثر تابش اشعه احساس درد کرده و دم خود را جابجا کند تابش اشعه قطع می‌شود که این مدت، زمان پاسخ به درد در نظرگرفته می‌شود. این زمان با حساسیت دهم ثانیه توسط دستگاه به ثبت می‌رسد. زمان خاتمه دادن تابش به صورت خودکار ۱۵ ثانیه می‌باشد.

آزمون Hot Plate: این دستگاه شامل یک صفحه به قطر ۱۹ سانتی‌متر و دیواره‌ای از جنس پلکسی‌گلاس به ارتفاع ۱۲ سانتی‌متر است که از طریق مقاومت الکتریکی داغ می‌شود و مجهز به زمان‌سنج و ترموستات می‌باشد. درجه گرمای صفحه در ۵۲/۵ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌گردد. حیوان روی صفحه داغ قرار داده شده و زمان‌سنج روشن می‌شود. زمانی که حیوان شروع به لیسیدن پاهای جلویی و یا بالابردن پاهای عقبی (پرش) کند به عنوان نقطه پایان و شاخص ارزیابی درد است که زمان‌سنج متوقف می‌شود. در صورت عدم واکنش در برابر درد بعد از ۲۰ ثانیه، آزمایش خاتمه یافته و حیوان از محل صفحه داغ برداشته می‌شود.

روش آزمایش: در صبح روز آزمون حیوانات به آزمایشگاه منتقل شده و یک ساعت قبل از تزریق به محیط عادت می‌کردند. کلیه موش‌ها در فاصله زمانی ساعت ۹ تا ۱۴ مورد آزمایش قرار می‌گرفتند. داروهای مورد نظر در ۲ مرحله: (مرحله اول ۱ ساعت و مرحله دوم ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی درد) به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شدند. سپس هر موش به طور جداگانه مورد ارزیابی قرار

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

گرفت. شاخص استاندارد ارزیابی درد شامل مدت زمان تأخیر در بلند کردن دم در پاسخ به تابش اشعه در مدل TF و یا تأخیر در بلندکردن پا در پاسخ به محرک دردناک حرارتی در مدل HP بود.

گروه‌های آزمایشی

۱- جهت ارزیابی اثرات کورتیکوسترون بر درد در مدل TF، گروه اول کورتیکوسترون با مقدار ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سالین، گروه دوم کورتیکوسترون با مقدار ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سالین، گروه سوم (کنترل) که هم حجم کورتیکوسترون از حامل (حلال دارو) و سالین دریافت کردند.

۲- برای ارزیابی اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک‌اکسید بر درد در مدل TF، به گروه اول کورتیکوسترون ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و L-NAME ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه دوم کورتیکوسترون ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و L-Arginine، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه سوم L-NAME و حامل و گروه چهارم L-Arginine و حامل تجویز شد.

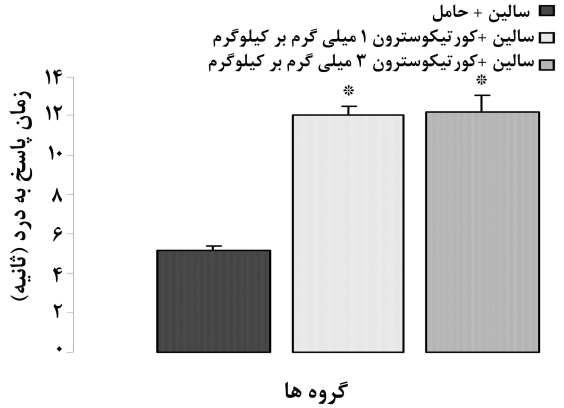
۳- جهت ارزیابی اثرات کورتیکوسترون بر درد در مدل HP، گروه اول کورتیکوسترون با مقدار۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سالین، گروه دوم کورتیکوسترون با مقدار ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سالین و گروه سوم (کنترل) هم حجم کورتیکوسترون از حامل و سالین دریافت نمودند.

۴- ارزیابی اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک‌اکسید بر درد در مدل HP، در گروه اول کورتیکوسترون ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و L-NAME ۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه دوم کورتیکوسترون ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و L-Arginine ۲۰میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه سوم L-NAME و حامل و گروه چهارم L-Arginine و حامل تجویز شد.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: از نرم افزار Sigma Stat و آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه و توکی جهت بررسی اثرات مقادیر مختلف کورتیکوسترون بر درد استفاده شد. ضمناً برای ارزیابی اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک‌اکساید، از آزمون‌های آنالیز واریانس دو طرفه و توکی استفاده شد. $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد و داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد از میانگین ارایه شدند.

نتایج

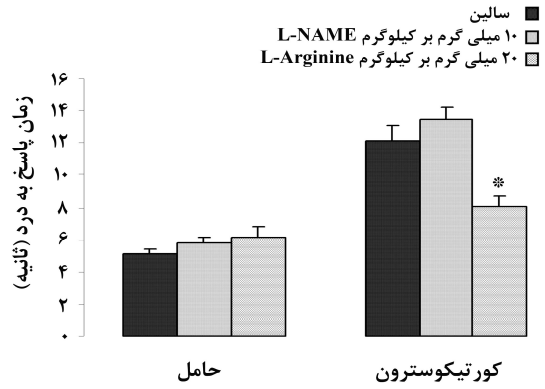
بررسی اثرات مقادیر مختلف کورتیکوسترون بر درد حاد در مدل TF: ملاک ارزیابی درد در این مدل، زمان نهفته قبل از واکنش به درد در دم حیوان بود. همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود آنالیز واریانس یک‌طرفه زمان واکنش به درد، حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف می‌باشد ($p<۰/۰۰۰۱$ و $F_{2,27}=۴۴/۰۵$). آنالیز بعدی با آزمون توکی نشان داد که زمان واکنش به درد در گروه‌هایی که مقدار ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورتیکوسترون دریافت کرده‌اند به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است ($p=۰/۰۰۰۱$) (نمودار ۱).



نمودار ۱- اثر تزریق کورتیکوسترون با مقادیر ۱ و۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر درد حاد در مدل ارزیابی درد TF. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) نشان‌دهنده زمان پاسخ به درد می‌باشد (n=۱۰ در هر گروه). * p<۰/۰۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

بررسی اثـرات متقابـل کورتیکوسـترون و سیـستم نیتریک‌اکساید بر درد حاد در مدل TF: آنالیز واریـانس دو طرفـه زمـان واکـنش بـه درد در مـورد اسـتفاده از L-Arginine حاکی از تفاوت معنی‌دار بـین گـروه‌هـا بـود ($F_{1.32}$=۴۴/۶۷ و p<۰/۰۰۶). آزمایش بعدی با تست توکی نشان داد که L-Arginine به تنهایی اثر ضد دردی ندارد و تفاوت بین گروه L-Arginine+حامل با گروه سالین+ حامل معنـی‌دار نبـود. از طـرف دیگـر L-Arginine اثـر کورتیکوسترون بر درد حاد را کاهش داده است. به طـوری که تفاوت بین گروهی کـه L-Arginine و کورتیکوسـترون دریافت نموده‌اند با گروه دریافت‌کننـده کورتیکوسـترون و سالین، معنی‌دار بود (p<۰/۰۱).



نمودار ۲- بررسی اثر L-NAME (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و L-Arginine (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تأثیرات ضددردی کورتیکوسترون در مدل ارزیابی TF. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) نشان‌دهنده زمان پاسخ به درد می‌باشد (n=۱۰ در هر گروه). * p<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کورتیکوسترون + سالین.

آنالیز واریانس دو طرفه زمان واکنش به درد، در مورد استفاده از L-NAME حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها نبود ($F_{1.32}$= ۰/۲۳ و p>۰/۰۵). L-NAME بـه تنهـایی اثـر ضددردی نداشته و تفاوت بین گروه L-NAME+ حامل بـا گروه سـالین + حامـل معنـی‌دار نـشد. از طـرف دیگـر L-NAME بر اثرات تعدیلی کورتیکوسترون بـر درد حـاد اثـر معنی‌داری نداشت و تفاوت بین گروهـی کـه L-NAME و کورتیکوسترون دریافـت نمودنـد بـا گـروه دریافـت‌کننـده کورتیکوسترون و سالین، معنی‌دار نبود (نمودار ۲).

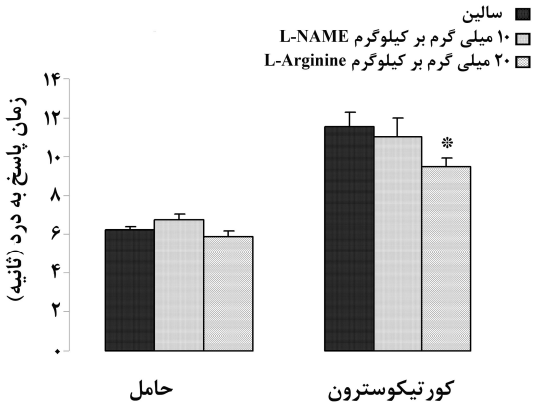
بررسی اثرات مقادیر مختلف کورتیکوسترون بر درد حاد در مدل HP: ملاک ارزیـابی درد در ایـن مـدل، زمـان نهفته قبل از واکنش به درد به صورت بلند کردن اندام‌ها و لیسیدن آنها بـود. همـان‌گونـه کـه در نمـودار ۳ مـشاهده می‌شود آنالیز واریانس یـک‌طرفـه زمـان واکـنش بـه درد، حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلـف مـی‌باشـد ($F_{2.27}$= ۵۰/۵۲ و p<۰/۰۰۰۱). آنالیز بعدی با تست تـوکی نشان داد که زمان واکنش به درد در گروه‌هایی کـه مقـدار ۱ و ۳ میلی‌گـرم بـر کیلـوگرم کورتیکوسـترون را دریافـت کرده‌اند به طور معنـی‌داری بیـشتر از گـروه کنتـرل اسـت (p=۰/۰۰۰۱) (نمودار ۳).

با توجه به این که مقدار ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثرات بهتری داشته است در ادامهٔ آزمایش‌ها، تعامل این مقدار بـا سیستم NO بررسی شده است.

نمودار ۳- اثر تزریق کورتیکوسترون با مقادیر ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر درد حاد در مدل ارزیابی درد HP. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) نشان‌دهنده زمان پاسخ به درد می‌باشد (n=۱۰ در هر گروه). * p<۰/۰۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

بررسی اثرات متقابل کورتیکوسترون و سیستم نیتریک‌اکساید بر درد حاد در مدل HP: آنالیز واریانس دو طرفه روی زمان واکنش به درد در مورد استفاده از L-Arginine حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها بود ($p<۰/۰۵$ و $F_{1.32}= ۳/۶۷$). آزمایش بعدی با تست توکی نشان داد که L-Arginine به تنهایی اثر ضددردی ندارد و تفاوت بین گروه L-Arginine + حامل با گروه سالین + حامل معنی‌دار نبود. از طرف دیگر L-Arginine اثر کورتیکوسترون را بر درد حاد کاهش داده است. به گونه‌ای که تفاوت بین گروهی که L-Arginine و کورتیکوسترون را دریافت نموده‌اند با گروه دریافت‌کننده کورتیکوسترون + سالین، معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$).



نمودار ٤- بررسی اثر L-NAME (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و L-Arginine (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تأثیرات ضد دردی کورتیکوسترون در مدل ارزیابی HP. محور عمودی (میانگین ± خطای استاندارد از میانگین) نشان‌دهنده زمان پاسخ به درد می‌باشد (n=۱۰ در هر گروه). * p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کورتیکوسترون + سالین.

آنالیز واریانس دو طرفه زمان واکنش به درد در مورد استفاده از L-NAME حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها نبود ($p>۰/۰۵$ و $F_{1.32}= ۱/۱۲$). L-NAME به تنهایی اثر ضددردی نداشته و تفاوت بین گروه دریافت‌کننده L-NAME + حامل با گروه سالین + حامل معنی‌دار نشد. از طرف دیگر L-NAME بر اثرات تعدیلی کورتیکوسترون بر درد حاد اثر معنی‌داری نداشت و تفاوت بین گروهی که L-NAME و کورتیکوسترون را با هم دریافت نمودند با گروه دریافت‌کننده کورتیکوسترون + سالین، معنی‌دار نبود (نمودار ۴).

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که کورتیکوسترون در مقادیر ۱ و۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب تعدیل دردهای حاد می‌گردد. علاوه براین، احتمالاً اثرات ضددردی کورتیکوسترون از طریق تداخل فعالیت سیستم NO انجام می‌شود زیرا افزایش تولید آن، اثرات ضد دردی کورتیکوسترون را مهار نمود در حالی که مهار تولید NO تأثیر معنی‌داری بر اثرات کورتیکوسترون نداشت.

مطالعات قبلی نشان داده که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در درون سلول قرار داشته و سازوکار عمل اصلی گلوکوکورتیکوئیدها، عمدتاً از طریق تنظیم بیان ژن صورت می‌گیرد، این فرآیند برای ظاهر شدن اثرات، حداقل به یک ساعت زمان نیاز دارد [۱۲]. از طرفی دیگر در مطالعات جدید، وجود گیرنده‌های غشایی برای گلوکوکورتیکوئیدها شناخته شده است. این گیرنده‌ها با فعال کردن آنزیم‌های غشایی منجر به بروز اثرات سریع یا غیرژنیتیکی گلوکوکورتیکوئیدها می‌شوند [۱۳]. در مطالعه حاضر کورتیکوسترون به عنوان آگونیست گلوکوکورتیکوئیدها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون به حیوانات تزریق شد که این زمان برای بروز اثرات ژنتیکی بسیار کوتاه است. بنابراین احتمال دارد که اثرات کورتیکوسترون بر درد، ناشی از تغییر فعالیت گیرنده‌های غشایی گلوکوکورتیکوئیدها باشد که مطالعات بیشتری برای تأیید آن نیاز است. در این مطالعه از مقادیر میانی کورتیکوسترون استفاده گردید. مطالعات قبلی نشان داده

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

که گلوکوکورتیکوئیدها اثرات خود را وابسته به مقدار اعمال می‌کنند که احتمالاً ناشی از اشباع کامل گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و یا عدم اشباع مطلوب آنها می‌باشد. بنابراین، اثرات آنها به شکل U وارونه دیده می‌شود به طوری که در مقادیر پایین و بالا بی‌اثر است در حالی که در مقدار میانی اثر معنی‌داری بر واکنش‌های رفتاری دارد [۱۴].

مطالعات قبلی نشان داده است که میزان درد با افزایش تولید نیتریک‌اکساید، افزایش و با مهار تولید آن (به ویژه دردهای التهابی) کاهش می‌یابد [۱۵]. در مطالعه حاضر مشاهده شد که استفاده از پیش‌ساز نیتریک‌اکساید از طریق استفاده از L-Arginine و افزایش تولید NO سبب مهار اثرات ضددردی کورتیکوسترون می‌شود در حالی که تزریق L-NAME که فعالیت آنزیم نیتریک‌اکساید سنتتاز را مهار می‌کند تأثیر معنی‌داری بر اثرات ضددردی کورتیکوسترون در مدل‌های مذکور ندارد. به عبارت دیگر، استفاده از کورتیکوسترون به دنبال افزایش تولید NO موجب مهار اثرات ضد دردی آن گردید. بر این اساس، احتمال می‌رود کورتیکوسترون از این طریق اثر ضددردی خود را اعمال می‌کند و در بخشی از اثرات کورتیکوسترون، سیستم نیتریک‌اکساید اثر تعدیل‌کنندگی دارد. این یافته با مشاهدات دیگران مبنی بر نقش NO در تعدیل درد مطابق است [۱۶]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در طی فرآیندهای التهابی به دنبال فعال شدن سیستم نیتریک‌اکساید موادی در بافت آزاد می‌گردد که منجر به تشدید التهاب و درد می‌شود [۱۷]. در مطالعه حاضر، احتمالاً به دنبال افزایش ساخت نیتریک‌اکساید، اثرات کورتیکوسترون مهار می‌گردد. در تأیید این نکته در مطالعه‌ای نشان داده شد برداشتن غدد فوق کلیوی (که منجر به حذف گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود) فعالیت آنزیم نیتریک‌اکساید سنتتاز را افزایش می‌دهد در حالی که تزریق گلوکوکورتیکوئیدها نیز منجر به افزایش فعالیت آنزیم فوق می‌شود [۱۸]. بنابراین، احتمالاً اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر آنزیم فوق و از این رو، تولید NO به غلظت گلوکوکورتیکوئیدها بستگی دارد. در مطالعات دیگر نشان داده شد که بیان mRNA آنزیم نیتریک‌اکساید سنتتاز و میزان فعالیت آن می‌تواند توسط هورمون‌های استروئیدی تنظیم شود [۱۹] و بخشی از اثر هورمون‌های استروئیدی ممکن است با واسطه رهایش نیتریک‌اکساید اعمال شود [۲۰] که می‌تواند نقطه قوتی بر این احتمال باشد که سیستم نیتریک‌اکساید از این طریق موجب تعدیل اثرات کورتیکوسترون بر درد شده است. از طرفی تعامل سیستم NO و گلوکوکورتیکوئیدها در بعضی از پاسخ‌های دیگر از قبیل فعالیت‌های حرکتی و تکثیر سلولی و اضطراب [۹] نشان داده شده است. اغلب مطالعات نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها از طریق تعدیل افزایش تولید NO اثرات خود را اعمال می‌کنند و مهار تولید NO اثرات کورتیکوسترون را تقویت می‌کند [۲۱] که خود تأیید دیگری بر اثرات متقابل این دو سیستم می‌باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که فعالیت طبیعی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی برای تعدیل دردهای حاد ضروری است و گلوکوکورتیکوئیدها در مقادیر ۱ و ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثرات ضددردی دارند. بخشی از اثرات ضددردی کورتیکوسترون احتمالاً از طریق تعدیل فعالیت سیستم NO انجام می‌شود به گونه‌ای که افزایش تولید NO این اثر را مهار می‌کند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه آقای محمد نویدنسایی که جهت اخذ دکتری حرفه‌ای پزشکی طراحی شده بود، استخراج شده است. از کلیه اساتید، همکاران بخش و مرکز تحقیقات فیزیولوژی سمنان به خصوص آقایان دکتر وکیلی، صفاخواه، صادقی و شهبازی تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

[1] Vanderah TW. Pathophysiology of Pain. *Med Clin North Am* 2007; 91(1): 1-12.

[2] Vafaei AA, Taherian AA. Evaluation of interaction between glucocorticoids receptor and opioid system on modulation of acute and chronic pain in mice. *J Daneshvar* 2008; 73: 65-73. [Farsi]

[3] Rashidy-Pour A, Sadeghi H, Taherian AA, Vafaei AA, Fathollahi Y. The effects of acute restraint stress and dexamethasone on retrieval of long-term memory in rats: an interaction with opiate system. *Behav Brain Res* 2004; 154(1): 193-8.

[4] Cepeda MS, Bonney I, Weiss JM, Moyano J, Carr DB. Corticotropin-releasing hormone (CRH) produces analgesia in a thermal injury model independent of its effect on systemic beta-endorphin and Corticosterone. *Regul Pept* 2004; 118(1-2): 39-43.

[5] Myers B, Dittmeyer K, Greenwood-Van Meerveld B. Involvement of amygdaloid corticosterone in altered visceral and somatic sensation. *Behav Brain Res* 2007; 181(1): 163-7.

[6] Anbar M, Gratt BM. Role of nitric oxide in Physiopathalogy of pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14(4): 225-54.

[7] Sofiaabadi M, Sadeghipour HR, Shabanzadeh AR, Zarrindast MR, Dehpour AR. Possible involvement of nitric oxide (NO) in anxiety-like behavior induced by female steroid hormones. *Koomesh J Semnan Univ Med Sci* 2001; 2(3-4): 79-86. [Farsi]

[8] Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001; 429(1-3): 23-37.

[9] Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Hesami E, Taherian AA. Evaluation the role of nitric oxide in corticosterone effect's on anxiety like behaviors in mice. *J Golestan Univ Med Sci* 2008; 10(1): 5-11. [Farsi]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

[10] Bugajski J, Gadek-Michalska A, Głod R, Borycz J, Bugajski AJ. Blockade of nitric oxide formation impairs adrenergic-induced ACTH and corticosterone secretion. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50(2): 327-34.

[11] Dubey RK, Flammer J, Lüscher TF. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 3-24.

[12] Vafaei AA, Yazdani A, Rashidy-Pour A. Evaluation the role of dorsal hippocampus's intracellular processes of protein synthesis on systemic injection of dexamethasone on consolidation of emotional memory in rats. *J Endo Met* 2008; 10(3): 257-64. [Farsi]

[13] Khaksari M, Rashidy-Pour A, Vafaei AA. Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone-induced impairment of memory retrieval in rats. *Neurosci* 2007; 149(4): 729-38.

[14] Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Taherian AA. Peripheral injection of corticosterone has different effects on consolidation and retrieval spatial memory. *Tabriz Pharmaciutical Sci* 2009; 14(4): 237-45. [Farsi]

[15] Boettger MK, Uceyler N, Zelenka M, Schmitt A, Reif A, Chen Y, et al. Differences in inflammatory pain in nNOS, iNOS and eNOS-deficient mice. *Eur J Pain* 2007; 11(7): 810-8.

[16] Min SS. Effect of NOS inhibitor arthritis and arthritic pain in rates. Korean *J Physiol Pharmacol* 2007; 11: 253-7.

[17] Steven BA. Nitric oxide in inflammation and pain associated with Osteoarthritis. *Arthritis Research Therapy* 2008; 10(Suppl 2): 2.

[18] Kris C, Vissers RF, DeJongh BJP, Vinken CP, Meert TF. Adrenalectomy affects pain behavior of rats after formalin injection. *Life Sci* 2004; 74(10): 1243-51.

[19] Anagnostaras SG, Craske MG, Fanselow MS. Anxiety: at the intersection of genes and experience. *Nat Neurosci* 1999; 2(9): 780-2.

[20] Yildiz F, Ulok G, Erden B, Gacar N. Anxiolytic-like effects of 7-Nitroindazol in the rat plus maze test, *Phamacol. Biochem Behav* 2000; 65(2): 199-202.

[21] Suzuki H. New insight from the interplay between nitric oxide and glucocorticoids. *Crit Care Med* 2004; 32(11): 2362-3.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]

Evaluation of the Effect of Peripheral Injection of Corticosterone on Acute Pain in Mice: the Likely Interaction with Nitric Oxide System

A.A. Taherian[1], A.A. Vafaei[2], M.N. Nesaei-Zeinabad[3]

Received: 05/07/09 **Sent for Revision: 22/02/10** **Received Revised Manuscript: 04/05/10** **Accepted: 31/05/10**

Background and Objectives: Previous studies have suggested that glucocorticoids have modulatory effects on acute pain, and possibly one of the mechanisms that mediate these effects is nitric oxide. The aim of this study was to determine the interaction between Corticosterone and Nitric Oxide (NO) system on acute pain in Hot plate (HP) and Tail Flick (TF) models in mice.

Materials and Methods: This experimental study was done in Semnan physiology research center in 2008. One handered forty male albino mice (25-30 g) were used. For evaluation of acute pain, HP and TF tests were used. All animals received two IP injection, L-NAME (10 mg/kg) as a NO synthesis inhibitor or L-Arginine (20 mg/kg), as a NO precursor or saline (6 ml/kg) for 60 min. Different doses of Corticosterone (1 and 3 mg/kg) or Vehicle (Propylene glycol + Saline in 6 ml) were injected for 30 min before the evaluation tests. One way and two way ANOVA and Tukey test were used for data analysis.

Results: Findings indicated that Corticosterone at doses of 1 and 3 mg significantly reduced acute pain reaction in mice ($p<0.001$). Also pretreatment of LA inhibited the analgesic effects of Corticosterone in both tests ($p<0.05$), while injection of LN did not have any significant effects.

Conclusion: It is concluded that Corticosterone induced analgesic effects possibly through modulation of NO system. The increase of NO production inhibits this effect.

Key words: Pain, Corticosterone, Hot plate, Tail Flick, L-Arginine, L-Nitroarginine Methyl Ester

Funding: This research was funded by Semnan University of Medical Sciences.

Conflict of Interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Semnan University of Medical Sciences approved the study.

1- Academic Member, Dept. of Physiology, Physiology Research Center, Pain Lab, University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Associate Prof., Dept. of Physiology, Physiology Research Center, Pain Lab, University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Corresponding Author) Tel: (0231) 3354170, Fax: (0231) 3354161, E-mail: aavaf43@yahoo.com

3- General Physician, University of Medical Sciences, Semnan, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-09-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.2.2.7]