# تفاوت وابسته به جنس در روند پیدایش درد نوروپاتیک ناشی از بستن عصب سیاتیک در موش سوری

عباس حق‌پرست[۱]*(Ph.D)، غلامرضا سپهری[۱](Ph.D)، منظومه شمسی‌میمندی[۱](M.Sc)، سودابه نواده‌خدادادی[۲]، نرگس اشرف‌گنجوئی[۲]، لعیا اخلاص‌پور[۲]

۱ - دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، گروه فیزیولوژی - فارماکولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان

۲ - دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان

## خلاصه

سابقه و هدف: در حیوانات طبیعی آسیب اعصاب محیطی ایجاد درد مزمن نوروپاتی می‌کند که باعث تشدید پاسخ به محرک‌های دردزا (Hyperalgesia) و غیردردزا (Allodynia) می‌شود که همراه با یک‌سری تغییرات نئوپلاستیک در سطح نخاع می‌باشد. با توجه به این که مکانیسم‌های ایجاد دردهای نوروپاتی تحت تأثیر جنسیت و سطح هورمون‌های جنسی می‌باشد، هدف این مطالعه بررسی اثر جنسیت بر روند پیدایش درد نوروپاتیک ناشی از بستن عصب سیاتیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، سه گروه موش سوری نر و سه گروه موش سوری ماده استفاده شدند. گروه اول در هر دو جنس، گروه کنترل بودند که هیچ‌گونه دست‌کاری در آنها انجام نشد. گروه دوم در هر دو جنس، گروه کاذب (Sham) بودند که در این گروه جراحی انجام می‌شد؛ ولی عصب سیاتیک بسته نمی‌شد. گروه سوم در هر دو جنس، گروه Ligated بود. در این گروه، بعد از عمل جراحی، عصب سیاتیک طرف چپ بسته می‌شد. برای پاسخ‌دهی به محرک درد حاد، از مدل Tail flick Test استفاده شد. در این مدل، دم حیوان در محل خاصی روی دستگاه مخصوصی قرار داده می‌شد و به آن محرک حرارتی اعمال می‌شد. مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان دم خود را از حرارت دور نماید (Tail flick Latency, TFL) به عنوان شاخصی از درد در نظر گرفته شد. در گروه اول، فقط یک بار TFL اندازه‌گیری شد و TFL آنها به عنوان زمان پایه در نظر گرفته شد. تمام حیوانات گروه دوم و سوم، در فواصل زمانی ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸ و ۲۰ روز بعد از عمل جراحی در مدل فوق تست شدند و TFL آنها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در غیاب صدمه عصبی، موش‌های سوری نر دست‌نخورده (TFL= ۸/۴±۰/۹۵ s) و Sham (TFL= ۸/۳۵±۰/۳s) به محرک دردزای حرارتی سریع‌تر از موش‌های ماده کنترل (TFL =۸/۷±۰/۹۹s) و Sham (TFL= ۸/۹±۰/۳۴ s) پاسخ دادند. با این وجود هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در هر دو جنس و با یکدیگر وجود نداشت؛ در حالی که در موش‌های سوری نر و ماده Ligated پردردی حرارتی به طور معنی‌داری ۱۰ روز پس از بستن عصب سیاتیک ایجاد شد ($P<0/01$) ولی دوره زمانی پردردی در موش‌های نر به مدت ۶ روز و در موش‌های ماده بیش از ۱۰ روز ادامه یافت. از طرفی میانگین TFL به طور معنی‌داری در موش‌های نر (۴/۹±۰/۱s) بیشتر از موش‌های ماده (۶/۸±۰/۱۷s) کاهش یافت ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها فوق نشان می‌دهند که مکانیسم‌های زیربنایی روند درد مزمن تحت تأثیر جنسیت بوده و شاید مربوط به سطح هورمون‌های جنسی باشد.

*واژه‌های کلیدی:* تفاوت جنسی، درد نوروپاتیک، بستن عصب سیاتیک، موش سوری

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۳۴۱-۲۱۱۱۰۱۰، نمابر: ۰۳۴۱-۲۱۱۱۰۱۰، E.mial: haghparast@yahoo.com



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

## مقدمه

درد نوروپاتیک، نوعی درد مزمن است که از آسیب به عصب محیطی ناشی می‌شود و اغلب به ضددردهای رایج از قبیل داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و اپیوئیدها مقاوم است [۲،۱۳،۱۷]. برای ایجاد درد نوروپاتیک در مدل حیوانی می‌توان از تحت فشار قراردادن یک عصب محیطی (معمولاً عصب سیاتیک) استفاده نمود. زیرا عمل مذکور سبب تشدید پاسخ به محرک‌های دردزا (Hyperalgesia) و غیردردزا (Allodynia) می‌شود که می‌تواند به عنوان یک مدل در مطالعه دردهای نوروژنیک مورد استفاده قرارگیرد [۲۰]. بستن عصب سیاتیک و آسیب به آن با یک‌سری تغییرات نوروپلاستیک در سطح نخاعی همراه می‌باشد. این تغییرات شامل تنظیم افزایشی (Up-regulation) و یا تنظیم کاهشی (Down-regulation) در بعضی از نوروترانسمیترها می‌باشد [۴]. تنظیم افزایشی در نوروترانسمیترهایی مانند دینورفین، نوروپپتید Y و کوله‌سیستوکینین نشان داده شده‌است. از طرفی، بعضی از مطالعات پیشین نشان داده‌اند که فعالیت گیرنده‌های اسیدآمینه تحریکی همچون N-متیل-D-آسپارتات (NMDA) نیز در شرایط فوق افزایش می‌یابد [۴،۲۳].

شواهد اخیر نشان‌دهنده این مطلب است که سلول گلیال (Glial Cell) به عنوان سلول پشتیبان سیستم عصبی مرکزی، نقش مهمی در پاتوژنز درد نوروپاتیک به عهده دارد. این سلول‌ها در ارتباط با نورون‌ها هستند و نقش حفاظت از آنها را به عهده دارند. سلول‌های مذکور مواد فعال‌کننده نورونی مثل اسیدهای‌آمینه تحریکی، فاکتورهای رشد عصب و انکفالین‌ها را تولید می‌کنند [۴]؛ به علاوه، مطالعات قبلی وجود سلول‌های گلیال در شاخ خلفی نخاع و نقش آنها در تعدیل درد را به اثبات رسانده‌اند. مطالعات فوق نشان داده‌اند که تحریک سلول‌های گلیال در شاخ خلفی نخاع موجب درد می‌شود [۴،۲۳]. داروهایی که بر سلول‌های گلیال و مواد متزشحه از آنها اثر می‌گذارند (مانند مشتقات متیل‌گزانتین) می‌توانند در تسکین دردهای مذکور نقش داشته‌باشند [۴]. از طرفی گزارشات متعددی وجود دارد که نشان‌دهنده پاسخ‌دهی بیشتر جنس ماده به انواع مختلف دردهای کلینیکی در مقایسه با پاسخ‌دهی جنس نر به آنها می‌باشد [۵،۶،۸]. مشاهدات تجربی در انسان نشان داده‌است که زنان نسبت به درد حساس‌تر از مردان می‌باشند [۵] و این در حالی است که محققین نشان داده‌اند که موش‌های صحرایی نر به اثرات ضددردی مرفین نسبت به جنس ماده پاسخ بهتری نشان می‌دهند [۷]. این تفاوت جنسی در مدل‌های حیوانی درد نوروپاتیک نیز مشاهده شده‌است. دردهای نوروپاتیک متعاقب بستن عصب سیاتیک نیز در موش‌های صحرایی ماده، شدت بیشتری از موش‌های صحرایی نر داشته‌است و پاسخ موش‌های صحرایی ماده به محرک‌های دردزا همچون دردهای فشاری و محرک‌های غیردردزا نیز افزایش یافته‌است [۱۰،۱۱]. از طرفی بعضی از محققین نشان داده‌اند که پاسخ موش صحرایی نر به محرک دردناک، سریع‌تر از آن در جنس ماده بوده‌است [۲۲]. لذا اگر چه تفاوت جنسی در پاسخ به محرک‌های دردزا در حیوانات نر و ماده نشان داده شده‌است ولی این گزارشات همخوانی کاملی با یکدیگر ندارند. علت تفاوت پاسخ به درد در موش‌های صحرایی نر و ماده می‌تواند مربوط به تداخلات هورمون‌های جنسی استرواییدی و سیستم اپیوییدی، در تنظیم عصبی درد باشد. به طور مثال به نظر می‌رسد که افزایش سطح دینورفین می‌تواند با هورمون‌های جنسی در ارتباط باشد. ماده مذکور یک اپیوید درونزا است که بیشترین اثر را بر گیرنده کاپا اعمال می‌کند و میزان آن در التهاب محیطی و هیپرآلژزی افزایش می‌یابد [۱،۷].

اگر چه پاسخ به درد نوروپاتیک در دو جنس نر و ماده متفاوت است، معهذا روند بوجود آمدن درد نوروپاتیک در این دو جنس مورد بررسی قرار نگرفته‌است. لذا در این تحقیق روند ایجاد درد نوروپاتیک ناشی از بستن عصب سیاتیک در موش‌های سوری نر و ماده مورد بررسی قرار می‌گیرد تا تفاوت‌های احتمالی موجود در زمان شروع و توسعه روند مذکور در دو جنس مشخص



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

گردد.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات.** در مطالعه فوق از ۴۸ سر موش سوری نر و ماده به وزن تقریبی ۳۵-۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات در گروه‌های چهارتائی در قفس و شرایط مناسب از نظر درجه حرارت ($۲۲ \pm ۲^{\circ}C$) و دوره نوردهی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند و دسترسی کافی به آب و غذا را به استثنای زمان انجام آزمایش‌ها داشتند.

**مدل نوروپاتی.** برای مطالعه تفاوت‌های جنسی در پیشرفت آسیب مزمن ناشی از تحت فشار قرارگرفتن عصب سیاتیک که موجب هیپرآلژزی در موش‌های سوری نر و ماده می‌شود، از مدل نوروپاتی یک طرفه عصب محیطی بر روی اندام عقبی چپ بر اساس روش Seltzer و همکارانش [۲۰] استفاده گردید. در این مدل از روش ایجاد صدمه عصب محیطی و اختصاصاً از روش PSNL (Partial sciatic nerve ligation) استفاده شد [۱۰، ۱۱، ۲۰]. در این مدل پس از بیهوشی حیوانات توسط تیوپنتال سدیم به روش درون صفاقی (۴۰-۸۰mg/kg) و ثابت نمودن حیوان بر تخته تشریح، موهای پوست پا در ناحیه محل برش به اندازه ۳-۲ سانتی‌متر با قیچی چیده و موضع برش با الکل ضدعفونی می‌گردید. از طرفی باتوجه به آن که عصب سیاتیک از ناحیه فرورفتگی بین استخوان ران و شیار نخاعی عبور می‌کند لذا در این ناحیه، شیار ظریفی ایجاد و عضله، برش داده‌می‌شد؛ سپس بلافاصله در زیر محل برش، عصب سیاتیک که رشته سفید رنگ و نسبتاً قطوری است مشاهده و بافت‌های پیوندی اطراف عصب جدا می‌گردید. سپس از یک رشته سیم مسی نرم به عنوان لیگاتور (Ligator) به صورت مماس به دور عصب سیاتیک و به منظور تحت فشار قراردادن آن و ایجاد درد نوروپاتیک استفاده گردید و متعاقب آن عصب در جای خود قرار می‌گرفت. سپس محل عمل جراحی توسط سالین استریل شسته و پوست بخیه زده‌می‌شد.

**روش سنجش درد.** برای پاسخ‌دهی به محرک درد حاد، از دستگاه Tail flick (شرکت اسپارکو؛ مشهد) استفاده شد. این دستگاه از یک منبع تولید اشعه حرارتی که به سطح پشتی دم حیوان تابانده می‌شود، یک زمان سنج (تایمر) که زمان تأخیر پس‌کشیدن دم را نشان می‌دهد و یک حس‌گر الکترونیکی که مدار آن طوری تنظیم شده که به محض کنار رفتن دم حیوان از روی آن، زمان‌سنج را به طور اتوماتیک قطع می‌کند، تشکیل شده‌است. در روش فوق، اشعه (حرارت) در cm ۳-۲ از انتهای دم، تابانده می‌شد و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان دم خود را از محل تابش اشعه دورکند به عنوان زمان تأخیر پس‌کشیدن دم (Tail flick Latency; TFL) بر حسب ثانیه اندازه‌گیری می‌شد. برای بررسی هیپرآلژزی (افزایش پاسخ‌دهی به محرک دردزا)، شدت اشعه طوری تنظیم گردید که زمان تأخیری پس‌کشیدن دم در شرایط پایه، حدود ۱۰ ثانیه باشد. زمان قطع تحریک (Cut-off point) در مطالعه اخیر ۱۵ ثانیه در نظر گرفته شد که چنانچه زمان تأخیر پس‌کشیدن دم بیش از ۱۵ ثانیه طول می‌کشید، برای جلوگیری از صدمه بافتی و سوختن دم حیوان، تابش اشعه قطع می‌گردید.

**گروه‌های آزمایشی.** هرگروه موش سوری نر و ماده به سه زیرگروه تقسیم شدند:

۱) گروه کنترل: در این گروه فقط آزمون تأخیر پس‌کشیدن دم انجام می‌گردید. در این گروه هر موش سوری یک بار تحت آزمون پس‌کشیدن دم قرارگرفته و TFL اندازه‌گیری می‌شد. این گروه برای به دست‌آوردن زمان پایه تأخیری پس‌کشیدن دم استفاده شد. برای هر جنس (نر و ماده) در این گروه ۶ موش در نظر گرفته شد ($n=۱۲$).

۲) گروه Sham-operated: این گروه در واقع همان گروه شاهد می‌باشند که حیوانات در ابتدا، یک‌بار تحت آزمون پس‌کشیدن دم و سپس مورد عمل جراحی قرار گرفته و در آنها عصب سیاتیک Expose می‌گردید ولی بستن (ligation) عصب انجام نمی‌گرفت. در این گروه موش‌های سوری نر و ماده پس از عمل جراحی در روزهای ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸ و ۲۰ پس از



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

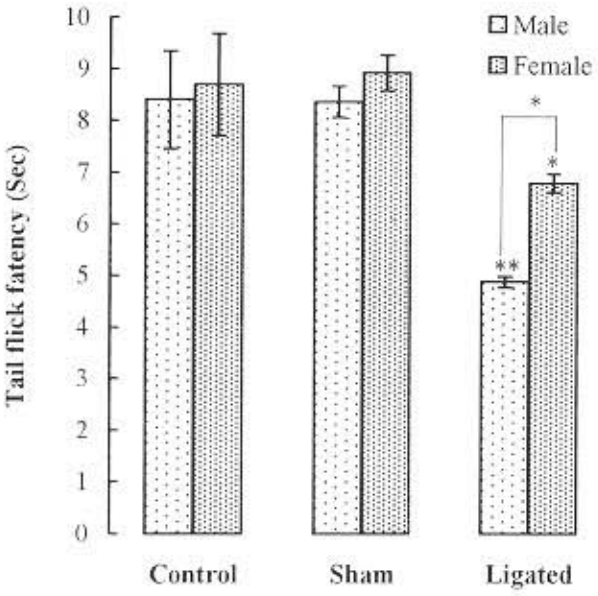
عمل جراحی مورد آزمون TFL قرارگرفتند. تعداد موش‌های سوری در هر جنس ۶ عدد در نظر گرفته شد (n=۱۲).

۳) گروه Ligated: این گروه در واقع گروه مورد مطالعه بوده و پس از عمل جراحی، عصب سیاتیک به روش PSNL که در ابتدای این بخش توضیح داده‌شد، تحت فشار قرار می‌گرفت. سپس در روزهای زوج به مدت بیست روز (روزهای ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸ و ۲۰) پس از Ligation، آزمون تأخیر پس‌کشیدن دم روی هر موش سوری نر و ماده انجام می‌شد. در این گروه، ۱۲ سر موش سوری جنس نر و جنس ماده مورد آزمون قرار گرفتند (n=۲۴).

آنالیز آماری. مقایسه بین گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون Unpaired t-test و یا آنالیز واریانس (ANOVA) و متعاقب آن آزمون Newman-Keuls انجام شد. Pکمتر از ۰/۰۵ بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. ضمناً برای مقایسه زمان تأخیر پس‌کشیدن دم در هر جنس و در روزهای مختلف، از ANOVA مدل Repeated measures با آزمون متعاقب Tukey's استفاده گردید.

## نتایج

TFL در گروه‌های کنترل و Sham در هر دو جنس نر و ماده در فواصل زمانی مورد مطالعه (میانگین ۲۰ روز) تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بدین معنی که میانگین در TFL موش‌های سوری کنترل و Sham جنس ماده به ترتیب ۰/۹۹±۸/۷ و ۰/۳۴±۸/۹ ثانیه بود در حالی که میانگین TFL در موش‌های سوری کنترل و Sham جنس نر به ترتیب ۰/۹۵±۸/۴ و ۰/۳±۸/۳۵ ثانیه بود. نتایج فوق نشان می‌دهد که نرها سریع‌تر از ماده‌ها به محرک دردآور حرارتی پاسخ می‌دهند ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست. همچنین هیچ تفاوت معنی‌داری در TFL در گروه‌های کنترل نر و ماده و گروه موش‌های Sham نر و ماده در مقایسه با یکدیگر مشاهده نگردید و لذا بدین ترتیب مشخص گردید که علی‌رغم کمتر بودن TFL در جنس نر نسبت به جنس ماده، از نظر آماری زمان پاسخ‌دهی به محرک دردناک در هر دو جنس یکسان است (شکل ۱).

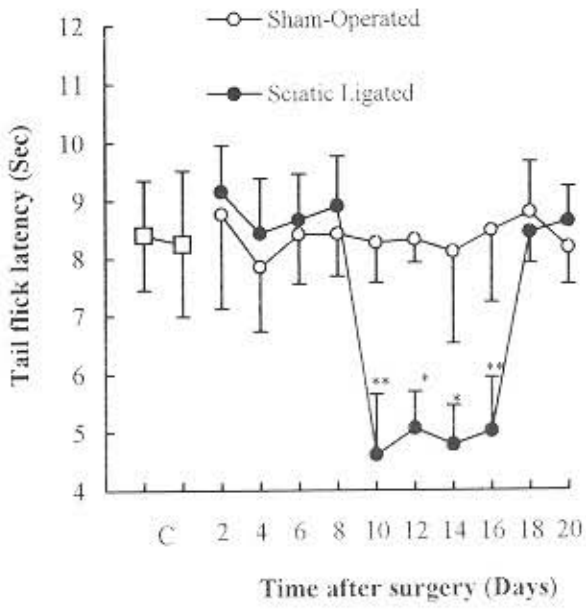



شکل ۱. مقایسه میانگین زمان پس کشیدن دم، (TFL) در گروه‌های کنترل، Sham و ligated موش‌های سوری نر و ماده. در گروه ligated (n=۱۲) تفاوت معنی‌داری در میانگین TFL نسبت به موش‌های کنترل (n=۶) و Sham (n=۶) وجود دارد. در حالی که تفاوت معنی‌داری در میانگین TFL بین گروه کنترل و Sham مشاهده نشد. **P<۰/۰۱ *P<۰/۰۵ نسبت به گروه Sham.

آنالیز واریانس یک طرفه میانگین TFL در گروه‌های مختلف به تفکیک جنس در شکل ۱ نشان داد که TFL در موش‌های سوری نر Ligated (۰/۱±۴/۹ ثانیه)، تفاوت معنی‌داری با گروه‌های نر کنترل و Sham دارد ($F_{۵,۴۱}$ = ۱۲/۳۲ ،P<۰/۰۰۰۱)؛ این تفاوت بدین معنی است که بستن یک‌طرفه عصب سیاتیک موجب هیپرآلژزی در موش‌های سوری جنس نر شده‌است (P<۰/۰۱ تست توکی). در نمودار ۲، روند هیپرآلژزی به تفکیک روز در جنس نر نشان داده شده‌است. آزمون Tukey متعاقب آنالیز واریانس با مدل Repeated measures نشان داد که زمان بروز هیپرآلژزی در نرها، روز دهم پس از بستن عصب سیاتیک می‌باشد و این اثر به طور بارزی تا پایان روز شانزدهم نیز ادامه پیدا کرده‌است ($F_{۱۰,۱۳۹}$ = ۴/۴۰۳ ،P<۰/۰۰۰۸).



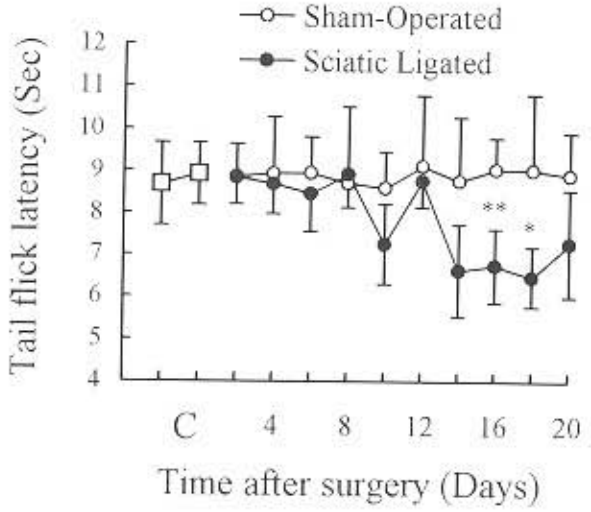
[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]




شکل ۲. روند توسعه هیپرآلژزی (افزایش پاسخ‌دهی به محرک دردزا) در موش سوری نر پس از بستن عصب سیاتیک چپ. نقاط رسم شده میانگین TEL در موش‌های سوری نر Sciatic ligated (n=۹-۱۲) و Sham (n=۶) به تفکیک روزهای پس از عمل جراحی و گروه کنترل (n=۶) است. تفاوت معنی‌داری در میانگین TFL بین گروه کنترل (n=۶) و Sham مشاهده نشد. $P<0/01$ ** $P<0/05$ * نسبت به گروه Sham، C:control

از طرفی آزمون Tukey متعاقب آنالیز واریانس یک‌طرفه در شکل ۱ نشان داد که میانگین TFL متعاقب بستن عصب سیاتیک در ماده‌ها (۰/۱۷±۶/۸ ثانیه) نیز به طور معنی‌داری کمتر از موش‌های سوری ماده کنترل و Sham بود ($P<0/05$) که این امر نشان دهنده بروز هیپرآلژزی در ماده‌ها می‌باشد. از طرفی، زمان شروع هیپرآلژزی در ماده‌ها نیز ده روز پس از بستن عصب سیاتیک می‌باشد ولی تفاوت معنی‌داری در TFL به محرک دردآور در مقایسه با گروه کنترل و Sham دیده نشد. این در حالی است که آزمون توکی متعاقب آنالیز واریانس با مدل Repeated measures نشان داد که میانگین TFL به محرک دردناک، شانزده روز پس از بستن یک‌طرفه عصب سیاتیک در موش‌های سوری ماده به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و Sham ماده کاهش یافته‌است ($F_{10,154}=2/073$، $P<0/03$) و این اثر تا پایان روز هیجدهم نیز باقی ماند. معهذا در روز بیستم به حد نرمال بازنگشت (شکل ۳).

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که میانگین TFL پس از بستن عصب سیاتیک در موش‌های سوری نر (۰/۱±۴/۹ ثانیه) به صورت معنی‌داری کمتر از آن در موش‌های Ligated جنس ماده (۰/۱۷±۶/۸ ثانیه) می‌باشد (شکل ۱؛ $P<0/05$). از طرفی، میانگین درصد پاسخ‌دهی به محرک حرارتی دردزا (هیپرآلژزی) در موش‌های سوری نر Ligated در روزهای ۱۰، ۱۲، ۱۴ و ۱۶ پس از بستن عصب سیاتیک، ۰/۶۷±۳۴/۸٪ نسبت به گروه کنترل کاهش یافته‌بود ($P<0/001$)؛ در حالی که میانگین درصد پاسخ‌دهی به این محرک در موش‌های سوری ماده Ligated در روزهای ۱۶ و ۱۸ پس از بستن عصب سیاتیک، ۱/۹±۲۱/۲٪ نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد ($P<0/01$).




شکل ۳. روند توسعه هیپرآلژزی در موش سوری ماده پس از بستن عصب سیاتیک چپ. نقاط رسم شده میانگین TFL در موش‌های سوری نر Sciatic ligated (n=۱۰-۱۲) و Sham (n=۴-۶) به تفکیک روزهای پس از عمل جراحی و گروه کنترل (n=۶) است. تفاوت معنی‌داری در میانگین TFL بین گروه کنترل (n=۶) و Sham مشاهده نشد. $P<0/01$ ** $P<0/05$ * نسبت به گروه Sham، C:control

نتایج فوق نشان‌دهنده این مطلب است که زمان شروع



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

و درصد اثر هیپرآلژزی در موش‌های سوری نر Ligated به ترتیب زودتر و شدیدتر از آنها در مقایسه با موش‌های ماده Ligated می‌باشد، در حالی که طول دوره هیپرآلژزی در موش‌های سوری ماده Ligated نسبت به آن در گروه نر Ligated بیشتر است.

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که قبل از بستن عصب سیاتیک هیچ اختلافی بین گروه کنترل و Sham در پاسخ‌دهی به محرک دردناک وجود ندارد ولی بستن عصب سیاتیک، موجب بروز هیپرآلژزی در موش‌های سوری نر و ماده گردید. در این مطالعه زمان بروز هیپرآلژزی متعاقب بستن عصب سیاتیک در موش‌های سوری نر زودتر از ماده‌ها بود که این امر نشان‌دهنده این مطلب است که موش‌های سوری نر به پیشرفت درد نوروپاتیک ناشی از بستن یک طرفه عصب سیاتیک (مدل PSNL) حساس‌تر بوده‌اند و این در حالی است که بعضی از مطالعات گذشته نشان داده‌اند که در مدل PSNL موش‌های صحرایی ماده نسبت به نرها به پیشرفت آلودینی (حساسیت به محرک غیردردزا) لمسی به عنوان شاخصی از درد نوروپاتیک مستعدترند [۱۰،۱۱]. همچنین بسیاری از مطالعات انسانی، نشان‌دهنده این مطلب است که آستانه درد در زنان، کمتر از مردان است و موارد کلینیکی گزارش شده برای درد در زنان بیش از مردان می‌باشد [۵،۸،۱۴]. لذا نتایج به دست آمده در این تحقیق با بعضی از گزارش‌های محققین دیگر [۵،۱۰،۱۱] همخوانی چندانی نداشته و دلیل آن می‌تواند مربوط به گونه حیوانات مورد آزمایش باشد [۱۲]، زیرا بسیاری از مطالعات انجام شده مربوط به موش صحرایی است؛ در حالی که در این تحقیق، مطالعه بر روی موش سوری انجام گرفته‌است. علاوه بر این فاکتورهای دیگری مانند زمان مطالعه در ارتباط با سیکل هورمون‌های جنسی [۱۵] و یا آزمون دردسنجی نیز می‌تواند در پاسخ به محرک دردناک مؤثر باشد. همچنین الگوی بررسی روند توسعه درد نوروپاتیک در مطالعه اخیر با مطالعات انجام شده قبلی متفاوت است [۳،۵،۸،۱۰،۱۱]. از سوی دیگر زمان شروع هیپرآلژزی در موش سوری در هر دو جنس، ده روز پس از بستن عصب سیاتیک بود که با گزارشات سایر محققین همخوانی دارد [۵،۱۰،۱۱،۲۰].

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که سلول‌های گلیال نقش مهمی در پاتوژنز درد نوروپاتیک به عهده دارند [۴] و وجود سلول‌های گلیال در شاخ خلفی نخاع و نقش آنها در تعدیل درد نیز به اثبات رسیده‌است [۲۳]. از طرفی، تفاوت پاسخ به محرک دردناک در جنس نر و ماده می‌تواند مربوط به تداخلات هورمون‌های جنسی استرویدی و سیستم اپیوییدی دخیل در تنظیم عصبی درد باشد [۱،۷،۱۴،۲۳]. گزارش‌هایی دال بر پاسخ فارماکولوژیک بیشتر حیوانات نر به اپیوییدها در مقایسه با جنس ماده وجود دارد [۳،۸،۹]. محققین نشان داده‌اند که حداکثر اثر ضددردی مرفین در موش‌های صحرایی نر بیش از موش‌های ماده است. علت این اختلاف در پاسخ‌دهی، حساسیت زیادتر سیستم عصبی مرکزی جنس نر در مقایسه با ماده به اثر ضددردی مرفین در موش صحرایی ذکر شده‌است؛ زیرا غلظت سرمی مرفین و زمان لازم برای رسیدن به حداکثر اثر ضددردی مرفین در هر دو گروه یکسان بوده‌است [۸]. مطالعه دیگر نشان‌دهنده آن است که موش‌های صحرایی و سوری نر و ماده گونادکتومی شده، پاسخ بیشتری به اثر ضددردی مرفین در مقایسه با حیوانات سالم نشان می‌دهند [۱]. همچنین یک گزارش حاکی از آن است که میمون‌های نر سالم، اثر ضددردی بیشتری نسبت به مرفین و بوتورفانول در مقایسه با میمون‌های ماده گونادکتومی شده نشان می‌دهند، اما اثر ضددردی فنتانیل در دو گروه یکسان است و تجویز مقادیر زیاد استروژن موجب تشدید اثر ضددردی بوتورفانول در میمون‌های ماده شده‌است [۱۸] در حالی که تجویز استروژن به تنهایی و یا همراه با پروژسترون موجب کاهش پاسخ‌دهی موش‌های صحرایی ماده گونادکتومی شده به مرفین در مقایسه با ماده‌های سالم شده‌است [۱]. تجویز حاد استروژن نیز موجب تشدید پاسخ به محرک دردناک



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

می‌شود ولی مصرف قرص استروژن، موجب کاهش حساسیت به محرک دردناک می‌گردد [۱۶،۲۱].

به طور خلاصه مطالعات مختلف نشان‌دهنده این مطلب است که افزایش میزان استروژن به تنهایی و یا همراه با پروژسترون موجب افزایش پاسخ به محرک دردناک می‌شود [۱،۱۹]. شایان ذکر است که بعضی محققین دریافته‌اند که عقیم‌سازی جنس نر سبب کاهش تعداد گیرنده‌های اپیوییدی در نواحی مختلف مغز موش صحرایی می‌گردد [۱]. همچنین تنظیم افزایشی دینورفین در طناب نخاعی با افزایش آستانه درد حاد در موش صحرایی ماده در طول دوره حاملگی و زایمان منطبق شده‌است؛ لذا سیکل تخمدانی و تغییر میزان هورمون‌های تخمدان و بیضه، می‌توانند سیستم اپیوییدی را تحت تأثیر قرار دهند [۲۳].

مکانیسم احتمالی دیگری که در القاء درد نوروپاتیک مطرح شده، فقدان تون مهاری در شاخ خلفی نخاع بر مسیرهای انتقال‌دهنده حس درد می‌باشد. این مکانیسم، توجیه‌کننده تشدید پاسخ به محرک‌های دردزا (هیپرآلژزی) و محرک‌های غیردردزا (آلودینی) است. فقدان تون مهاری، ممکن است ناشی از تنظیم کاهشی گیرنده‌های نوروترانسمیترهای مهاری همچون GABA و گلایسین در سطح نخاعی باشد. به علاوه گزارش‌هایی دال بر تأثیر هورمون‌های تخمدانی بر پاسخ‌های گاباأرژیک و گلایسینرژیک در سیستم عصبی مرکزی وجود دارد [۴،۱۰،۲۳]. لازم به ذکر است که آزمون پس‌کشیدن دم برای بررسی عوامل مؤثر بر تعدیل و انتقال درد حاد در سطح نخاع استفاده می‌گردد. لذا بعضی از تفاوت‌های موجود در نتایج مطالعه اخیر با مطالعات محققین دیگر که از آزمون صفحه داغ (Hot plate test) استفاده کرده‌اند، بررسی فاکتورهای مؤثر بر سیستم‌های دخیل در تعدیل و انتقال حس درد در سطوح نخاعی (آزمون پس‌کشیدن دم) و فوق‌نخاعی (آزمون صفحه داغ) است. از سوی دیگر شواهدی دال بر یک کنترل ژنتیکی (به علت وجود یک ژن خاص یا جنسیت حیوان) برای فاکتورهای القاءکننده درد نوروپاتیک نیز وجود دارد [۱۰].

به طورکلی، نتایج این بررسی نشان می‌دهد که افزایش بیشتر پاسخ‌ها به محرک حرارتی دردناک با یک دوره زمانی کوتاه‌تر در موش‌های سوری نر در مقایسه با جنس ماده پس از بستن یک‌طرفه عصب سیاتیک می‌توانند مربوط به تفاوت در نوع هورمون‌های استروییدی جنسی و الگوی رهایش آنها در هر دو جنس نر و ماده باشد. از طرفی، یافته‌های فوق حاکی از آن است که مکانیسم‌های زیربنایی روند درد نوروپاتیک، تحت تأثیر جنسیت بوده و شاید مربوط به سطح هورمون‌های جنسی و ارتباط آنها با سیستم‌های دخیل در انتقال و تعدیل درد در سطوح نخاعی و فوق‌نخاعی باشد. لذا این تحقیق می‌تواند پایه‌ای برای مطالعات دقیق‌تر و بررسی مکانیسم‌های دخیل در روندهای فوق باشد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان که هزینه این طرح تحقیقاتی را متقبل شده‌است و از کارکنان این مرکز، دکتر حامد ریحانی، اعضای مرکز تحقیقات دانشجویی آقایان آرین اسماعیلی و علی میرزازاده و واحد نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات دانشگاه به خاطر همکاری صمیمانه‌شان تشکر و قدردانی می‌گردد.

## منابع

[1] Ali, B.H., Sharif, S.I. and Elkadi, A., Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antinociception and dependence in rats and mice, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 22 (1995) 342-344.

[2] Arner, S. and Meyerson, B.A., Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain, Pain, 33 (1998) 11-23.

[3] Baamonde, A.I., Hidalgo, A. and



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

Andres-Trelles, F., Sex-related differences in the effects of morphine and stress on visceral pain, Neuropharmacology, 28 (1989) 967-970.

[4] Bajwa, Z.H. and Ho, C., Mechanism-based treatment of neuropathic and cancer pain. 20th Annual Meeting of the American Pain Society, Day 1-April 19, 2001.

[5] Berkley, K.J., Sex differences in pain, Behav. Brain Sci., 20 (1997) 371-380.

[6] Boyer, J.S., Morgan, M.M. and Craft, R.M., Microinjection of morphine into the rostral ventromedial medulla produces greater antinociception in male compared to female rats, Brain Res., 796 (1998) 315-318.

[7] Candido, J., Lutfy, K., Billings, B., Sierra, V., Duttaroy, A., Inturrisi, C.E. and Yoburn, B.C., Effect of adrenal and sex hormones on opioid analgesia and opioid receptor regulation, Pharmacol. Biochem. Behav., 42 (1992) 685-692.

[8] Cicero, T.J., Nock, B. and Meyer, E.R., Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine, J. Pharmacol. Exp. Ther., 279 (1996) 267-273.

[9] Cicero, T.J., Nock, B. and Meyer, E.R., Sex related differences in morphine's antinociceptive activity: relationship to serum and brain morphine concentrations, J. Pharmacol. Exp. Ther., 282 (1997) 939-944.

[10] Coyle, D.E., Sehlhorst, C.S. and Behbehani, M.M., Intact female rats are more susceptible to the development of tactile allodynia than ovariectomized female rats following partial sciatic nerve ligation (PSNL), Neurosci. Lett., 203 (1996) 37-40.

[11] Coyle, D.E., Schlhorst, C.S. and Maşcari, C., Female rats are more susceptible to the development of neuropathic pain using the partial sciatic nerve ligation (PSNL) model, Neurosci. Lett., 186 (1995) 135-138.

[12] Deleo, J.A. and Rutkowski, M.D., Gender differences in rat neuropathic pain sensitivity is dependent on strain, Neurosci. Lett., 283 (2000) 197-199.

[13] Fields, H.L., Can opiates relieve neuropathic pain? Pain, 35 (1988) 355-365.

[14] Fillingim, R.B. and Ness, T.J., Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses, Neurosci. Biobehav. Rev., 24 (2000) 485-501.

[15] Kepler, K.L., Kest, B., Kiefel, J.M., Cooper, M.L. and Bodnar, R.J., Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats, Pharmacol. Biochem. Behav., 34 (1989) 119-127.

[16] Liuzzi, F.J., Scoville, S.A. and Bufton, S.M., Long-term estrogen replacement coordinately decreases trk A and beta-PPT mRNA levels in dorsal root ganglion neurons, Exp. Neurol., 155 (1999) 260-267.

[17] Max, M.B., Schafer, S.C., Culnance, M., Dubner, R. and Gracely, R.H., Association of pain relief with drug side effects in post-herptic neuralgia: A single-dose study of clonidine, codeine, ibuprufen and placebo, Clin. Pharmacol. Ther., 43 (1992) 1250-1256.

[18] Negus, S.S. and Mello, N.K., Opioid



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

antinociception in ovariectomized monkeys: Comparison with antinociception in males and effects of estradiol replacement, J. Pharmacol. Exp. Ther., 290 (1999) 1132-1140.

[19] Ratka, A. and Simpkins, J.W., Effects of estradiol and progestrone on the sensitivity to pain and on morphine-induced antinociception in female rats, Horm. Behav., 25 (1991) 217-228.

[20] Seltzer, Z., Dubner, R. and Shir, Y., A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury, Pain, 43 (1990) 205-218.

[21] Sohrabji, F., Miranda, R.C. and Toran-Allerand, C.D., Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons, J. Neurosci., 149 (1994) 459-471.

[22] Tall, J.M., Stuesse, S.L., Cruce, W.L. and Crispt, T., Gender and behavioral manifestation of neuropathic pain, Pharmacol. Biochem. Behav., 68 (2001) 99-104.

[23] Watkins, L., Glial activation as a driving force for pathological pain: a novel target for pain control, Program and abstracts of the 20th Annual scientific Meeting of the American Pain Society, April 19-22, 2001, Phoenix, Arizona, Plenary session 102.

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]

# Sex-related differences in development of hyperalgesia induced by sciatic nerve ligation in mice

A. Haghparast[*1,2] (Ph.D), G.R. Sepehri[1] (Ph.D), M.S. Meimandi[1,2] (M.Sc),
S. Navadeh-Khodadadi[2], N. Ashraf Ganjooei[2], L. Ekhlaspour[2]

1. Dept. of Physiology & Pharmacology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

***Introduction:*** In normal animals, neuropathic pain arising from sciatic nerve ligation injury can result in increased sensitivity to both noxious (hyperalgesia) and non-noxious stimuli (allodynia) and are accompanied by a number of neuroplastic alternations at the level of spinal cord including upregulation of neurotransmitters including dynorphin, neuropeptide Y and cholecystokinin. Some research studies have been shown that the mechanisms underlying neuropathic pain processing differed as a function of gender and gonadal hormone status. However, the effect of nerve injury on acute nociception and sex-related differences in time-course of hyperalgesia has not been extensively studied.

***Materials and Methods:*** A model of peripheral nerve injury was used to study gender differences in the progression of chronic constriction injury induced hyperalgesia in male and female mice. Nerve ligation injury was produced by unilateral ligation around the left common sciatic nerve. Animals were examined for response to acute nociception daily during the three postoperative weeks. In this regard, the latency of tail flick response (TFL) was measured in control group and at set intervals (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 and 20 days after sciatic ligation as ligated or surgery without ligation as sham groups in both sexes) by using an automated analgesia meter.

***Results:*** In the absence of nerve injury, intact (8.4±0.95 Sec) and sham (8.35±0.3 Sec) males responded faster than control (8.7±0.99 Sec) and sham (8.9±0.34 Sec) females to a thermal nociceptive stimulus. However, there were no significant differences between groups and both sexes. Significant hyperalgesia was developed in ligated male and female mice, as compared to control and sham groups, within 10 days after sciatic nerve injury ($P<0.01$). However, it elongated for six days in males and more that 10 days in females. On the other hand, TFL in males (4.9±0.1 Sec) reduced significantly ($P<0.05$) more than that in females (6.8±0.17 Sec).

***Conclusion:*** These data suggest that mechanisms underlying chronic nociceptive processing differ as a function of gender and it may be related to gonadal hormone status.

***Keywords:*** Sex-difference; Neuropathic pain; Sciatic nerve ligation; Mice

* Corresponding author. Fax: 0341 -2111010; Tel:0341-2111010; E.mail: Haghparast@yahoo.com



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-14 ]