

## افزایش پاسخدهی موش های سوری ماده به محرک درد احشایی پس از بستن عصب سیاتیک در مقایسه با موش های سوری نر

دکتر منظومه شمس میمندی<sup>۱</sup>، دکتر عباس حق پوست<sup>۲</sup>، دکتر غلامرضا سپهری<sup>۳</sup> و آرمینا شاه اسماعیلی<sup>۴</sup>

### خلاصه

درد نوروپاتیکی از دسته دردهای مزمن بشمار می رود که در اثر آسیب عصب محیطی به وجود می آید و منجر به پردردی (هیپرالژزی) می شود. در مطالعات مختلفی ارتباط بین درد نوروپاتیکی و هیپرالژزی و چگونگی پاسخ به درمان در خصوص دردهای سوماتیک و التهابی بررسی شده است. با این حال هنوز نحوه پاسخ به محرک درد احشایی در نوروپاتی محیطی و اختلاف احتمالی بین پاسخ جنس های نر و ماده مورد بررسی قرار نگرفته است. لذا در این تحقیق با استفاده از بستن یکطرفه عصب سیاتیک (Partial Sciatic Nerve Ligation : PSNL)، چگونگی پاسخ به دردهای احشایی در موش های سوری نر و ماده مورد بررسی قرار گرفت. جهت انجام این مطالعه موش های سوری نر و ماده آلبینو به سه گروه دست نخورده Sham, control و PSNL تقسیم شدند. درد احشایی با استفاده از آزمون Writhing پس از تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶ درصد در گروه کنترل و سپس در هر یک از گروه های Sham و PSNL در روزهای ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ پس از عمل جراحی مورد ارزشیابی قرار گرفت. بدین ترتیب که تعداد انقباضات شکمی به مدت ۱۵ دقیقه پس از تزریق شمارش گردید. نتایج نشان داد که بستن عصب سیاتیک بدون در نظر گرفتن جنس موجب کاهش معنی دار تعداد انقباضات شکمی نسبت به گروه دست نخورده می شود. میانگین تعداد انقباضات شکمی در ماده های PSNL نسبت به ماده های Sham افزایش و در نرهای PSNL نسبت به نرهای Sham کاهش داشت. مقایسه تعداد انقباضات شکمی بین گروه Sham و PSNL به تفکیک روز در نرها کاهش معنی داری در روز بیستم و در ماده ها افزایش معنی داری در همین روز نشان داد. در گروه Sham و گروه دست نخورده علیرغم حساسیت بیشتر ماده ها نسبت به نرها اختلاف معنی داری بین دو جنس مشاهده نشد. در حالیکه در گروه PSNL میانگین تعداد انقباضات در ماده ها به طور معنی داری بیشتر از نرها بود. اما پس از تفکیک روزها اختلاف جنسی در پاسخدهی به درد احشایی فقط در روز بیستم مشاهده شد. مطالعه فوق نشان می دهد که موش های ماده مدل بهتری جهت مطالعه هیپرالژزی نسبت به درد احشایی می باشند و به نظرمی رسد افزایش پاسخگویی در ماده ها به علت بروز هیپرالژزی ثانویه باشد. تفاوت جنسی که نسبت به درد احشایی پس از بستن عصب سیاتیک مشاهده می شود احتمالاً مربوط به اثر هورمون های جنسی زنانه در انتقال پیام درد و یا مربوط به تفاوت های ساختاری سیستم اعصاب مرکزی در جنس نر و ماده بوده که منجر به ایجاد هیپرالژزی ثانویه در ماده ها شده است.

واژه های کلیدی: درد نوروپاتیکی، درد احشایی، موش سوری، جنس

۱- مربی فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، ۲- استادیار فیزیولوژی، ۳- دانشیار فارماکولوژی، ۴- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

مقدمه

درد نوروپاتیک، نوعی درد مزمن و از دسته دردهای نورونیک می باشد که از آسیب به عصب محیطی ناشی می شود. آسیب محیطی نه تنها سبب تحریک غیر ارادی اعصاب محیطی درگیر می شود بلکه موجب تحریک غیر ارادی سلول های گانگلیون ریشه خلفی اعصاب نخاعی آسیب دیده نیز می گردد (۲). از ویژگی های درد نوروپاتیک، هیپرآلژزی ( افزایش حساسیت به محرک های دردزا) و آلودینیا (افزایش حساسیت به محرک های غیر دردزا) می باشد. از این رو ضد دردهای رایج مانند داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و اپیوئیدها در درمان دردهای نوروپاتیک مؤثر نمی باشند (۲۶). مکانیسم ایجاد دردهای نوروپاتیک به خوبی روشن نیست و در تحقیقات مختلف رابطه بین این دردها و عوامل گوناگون بررسی شده است. یکی از مکانیسم های شناخته شده، پدیده تخلیه الکتریکی نابجای (Ectopic discharge) نورون های درد است که خود می تواند ناشی از افزایش فعالیت فیبرهای انتقال دهنده درد، خصوصاً نورون های آسیب دیده و همچنین نورون های سالم مجاور آنها باشد (۱۷). مکانیسم دیگری که در ایجاد هیپرآلژزی مطرح است پدیده تحریک ضربدری (Cross excitation) در نورون های گانگلیون ریشه خلفی و در نتیجه تغییر در عملکرد کانال های سدیمی و کلسیمی این نورون ها است (۶). گروهی دیگر از محققین، مکانیسم دردهای نوروپاتیک را به افزایش فعالیت اسیدهای امینه تحریکی مانند گلوتامات و یا کاهش فعالیت سیستم مهاری گابا و پورینرژیک در سیستم اعصاب مرکزی نسبت می دهند (۱۲،۳۰،۳۱). برخی دیگر مشاهده کرده اند که در هیپرآلژزی، فیبرهای Aβ به لایه II ماده خاکستری (محل عبور فیبرهای C) پیشروی کرده و این نوسازی آناتومیکی طناب نخاعی موجب حساس شدن غیر عادی فیبرهای Aβ و در نتیجه انتقال نابجای درد می شود (۶). در مطالعاتی که منجر به نتایج فوق شده است، افزایش حساسیت به محرک های درد حرارتی، فشاری و التهابی بررسی شده است (۶،۲۰،۲۵،۲۸،۳۵) اما ارتباط درد احشایی و هیپرآلژزی ناشی از درد نوروپاتیک بررسی نشده است. به خصوص که پیام های درد احشایی از مسیر دردهای سوماتیک نمی گذرند بلکه اکسون های

پیام آورآن مستقیماً وارد نخاع شده و به هسته شکمی، خلفی، جانبی (VPL) در تالاموس رفته و از آنجا به شکنج عقب مرکزی در قشر مغز ختم می شوند (۱،۳۰). علاوه بر این، مطالعات زیادی در مورد تفاوت جنسی در تحمل درد، آستانه درد و پاسخگویی نسبت به ضد دردهای رایج انجام شده است. در این مطالعات دردهای فشاری، مکانیکی، حرارتی و التهابی با روش های مختلف بررسی شده است (۱۴،۲۱،۲۴،۲۹). اغلب مشاهدات حاکی از آن است که حساسیت زنان نسبت به محرک های دردناک در مقایسه با مردان بیشتر می باشد در حالیکه پاسخگویی جنس نر به ضد دردهای غیر استروئیدی و اپیوئیدی بیشتر است (۲۱،۲۲،۲۳،۳۴،۳۸). در این مطالعه تفاوت جنسی درد احشایی و همچنین تأثیر هیپرآلژزی ناشی از بستن یکطرفه عصب سیاتیک بر آن بررسی شده است. لذا در این مطالعه با بستن یکطرفه عصب سیاتیک در موش های سوری نر و ماده تغییرات پاسخ دهی به درد احشایی با استفاده از آزمون Writhing در طی ۲۰ روز بررسی شد تا اثرات هیپرآلژزی نوروپاتیک و مدت زمان ایجاد آن نسبت به محرک درد احشایی در دو جنس نر و ماده مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش ها

الف) حیوانات

کلیه آزمایشات بر روی تعداد ۱۱۵ موش سوری بالغ، از نژاد آلبنو، به وزن تقریبی ۳۰ - ۲۵ g تهیه شده از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد. حیوانات در دمای ۲۲±۲ درجه سانتیگراد و دوره های ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در قفس هایی به ابعاد ۴۰×۳۰×۱۵ سانتی متر نگهداری می شدند و در تمام مدت به جز زمان انجام آزمایش دسترسی کافی به آب و غذا داشتند. کلیه آزمایشات بین ساعات ۱۴-۸ انجام شدند. هر موش فقط یکبار مورد آزمون قرار می گرفت و پس از انجام آزمایش مربوطه بلافاصله با اتر بیهوش و قطع نخاع می شد.

ب) روش ایجاد نورپاتی محیطی

مدل ایجاد درد نوروپاتیک در این آزمایش از طریق بستن یکطرفه عصب سیاتیک

شامل ۶ حیوان باشد. هر زیر گروه در یکی از روزهای ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ پس از عمل جراحی تحت تست Writhing قرار گرفت.

#### تجزیه و تحلیل آماری

شدت درد احشایی (تعداد انقباضات شکمی) از طریق  $Mean \pm SEM$  محاسبه شد. مقایسه بین میانگین تعداد انقباضات شکمی در موش های نر و ماده و مقایسه میانگین تعداد انقباضات شکمی در موش های گروه Sham و PSNL توسط T-test و مقایسه میانگین ها در روزهای مختلف توسط آنالیز واریانس ANOVA و سپس با آزمون Tukey ارزیابی شد. نرم افزار مورد استفاده Spss بود. تفاوت بین نتایج با  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

#### نتایج

تاثیر بستن عصب سیاتیک (PSNL) بر درد احشایی مقایسه میانگین تعداد انقباضات شکمی در آزمون Writhing بدون در نظر گرفتن جنس بین گروه های Sham و PSNL و کنترل اختلاف معنی داری نشان نداد. در حالی که تعداد انقباضات شکمی ماده های PSNL ( $31.7 \pm 2.5$ ) نسبت به ماده های Sham ( $26.3 \pm 2.2$ ) افزایش یافته و در نرهای PSNL ( $23.4 \pm 1.6$ ) نسبت به نرهای Sham ( $28.4 \pm 2.1$ ) کاهش داشت. با این وجود هیچ اختلاف معنی داری در هیچ یک از دو جنس مشاهده نشد (نمودار ۱).

مقایسه میانگین تعداد انقباضات شکمی بین گروه Sham و PSNL به تفکیک روز و جنسیت نشان داد که تعداد انقباضات در نرهای PSNL فقط در روز بیستم ( $23.2 \pm 3.0$ ) به طور معنی داری نسبت به گروه Sham ( $34.0 \pm 1.9$ ) کاهش یافته در حالیکه در ماده های PSNL ( $37.2 \pm 4.7$ ) نسبت به ماده های Sham ( $19.0 \pm 3.9$ ) در روز بیستم افزایش معنی داری مشاهده شد (نمودار ۲ و ۳). در بقیه روزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ عمل جراحی در هیچیک از دو جنس اختلاف معنی داری بین گروه های Sham و PSNL مشاهده نشد (نمودار ۳ و ۴).

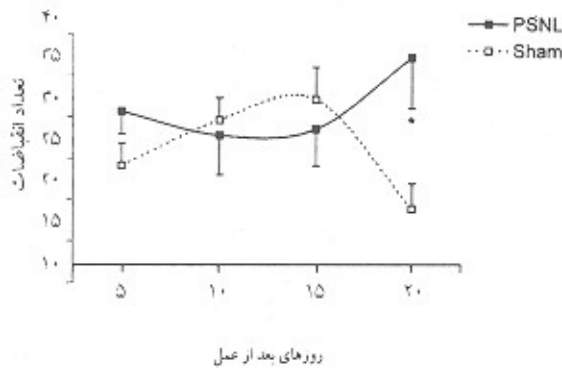
(Partial Sciatic Nerve Ligation: PSNL) به روش Bennett بود (۴). جهت بیهوشی مقدار  $60-80$  mg/kg تیوپنتال سدیم از طریق درون صفاقی (IP) به حیوان تزریق شد. سپس موهای پوست پای چپ، چیده شد. از آنجائیکه محل عبور عصب سیاتیک از ناحیه فرورفتگی بین استخوان ران و شیار نخاعی می باشد، عضله به صورت موازی با استخوان و کمی پایین تر از آن برش داده شد تا عصب سیاتیک بصورت یک رشته سفید رنگ مشاهده شود. پس از جدا کردن بافت پیوندی اطراف، یک رشته سیم مسی به عنوان لیگاتور دور عصب بسته و عصب در جای خود قرار داده شد سپس عضلات و پوست بخیه زده شدند و محل بخیه ضد عفونی شد.

#### ج) تست Writhing:

به منظور ایجاد درد احشایی اسید استیک  $0.6$  درصد به میزان  $0.1$  میلی لیتر به ازای ده گرم وزن بدن به طور درون صفاقی تزریق شد و بلافاصله حیوان در یک ظرف شیشه ای شفاف تحت نظر قرار گرفت. سپس تعداد انقباضات شکمی به مدت ۱۵ دقیقه پس از تزریق شمارش شدند. هر زمان که حیوان شکم خود را می کشید، به گونه ای که تنه در حالت موازی با سطح افق و چسبیده به آن قرار می گرفت و هم زمان با آن دست ها را به جلو و پاها را به عقب می کشید، به عنوان یک انقباض در نظر گرفته می شد. البته گاهی همراه با کشیدگی بدن به یک طرف متمایل می شد و گاهی بدون این علامت بود. موش هایی که به هر دلیل در حین اجرای طرح از بین می رفتند جایگزین می شدند به طوریکه هر زیر گروه حداقل شامل ۶ سر موش بود.

#### د) روش انجام آزمایش

موش های سوری نر و ماده به گروه های دست نخورده یا Sham، Control و PSNL تقسیم شدند. در گروه PSNL، عصب سیاتیک به روش Bennett بسته شد. در گروه Sham پوست و عضله تا عمقی که عصب نمایان شود برش داده شد اما به عصب هیچ آسیبی وارد نگردید. در گروه کنترل هیچ گونه عمل جراحی صورت نگرفت. هر یک از گروه های Sham و PSNL در هر جنس به ۴ زیر گروه تقسیم شدند به طوری که هر زیر گروه حداقل



نمودار ۳: تعداد انقباضات شکمی در موش های سوری ماده PSNL و Sham در روزهای ۲۰، ۱۵، ۱۰، ۵ پس از عمل جراحی.

هر نقطه میانگین داده های ۶ سر موش می باشد.

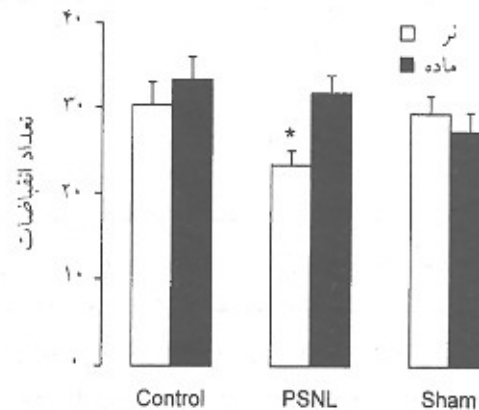
\* اختلاف معنی دار با گروه Sham  $P < 0.05$

تعداد انقباضات شکمی در آزمون Writhing در موش های سوری نر PSNL از روز پنجم کاهش یافت در روز پانزدهم به حداقل مقدار خود رسید و مجدداً در روز بیستم افزایش یافته اما به مقادیر قبل از بستن عصب سیاتیک در گروه PSNL نرسید. تعداد انقباضات در روز بیستم بستن عصب سیاتیک به طور معنی داری کمتر از روز بیستم گروه Sham بود.

تعداد انقباضات شکمی در آزمون Writhing در موش های سوری ماده PSNL از روز پنجم روند نزولی داشت به طوری که در روز دهم و پانزدهم کمتر از گروه Sham بود. و در روز بیستم افزایش یافت. تعداد انقباضات فقط در روز بیستم PSNL به طور معنی داری بیش از گروه Sham بود. مقایسه روزهای مختلف در گروه PSNL اختلاف معنی داری نشان نداد.

#### تأثیر جنسیت بر درد ناشی از PSNL

در گروه دست نخورده با وجودیکه تعداد انقباضات شکمی در ماده ها بیش از نرها بود اختلاف معنی داری بین دو جنس مشاهده نشد. در گروه Sham نیز اختلاف معنی داری بین دو جنس مشاهده نشد. اما در گروه PSNL تعداد انقباضات شکمی در موش های ماده ( $31/7 \pm 2/1$ ) به طور معنی داری بیش از موش های نر ( $23/4 \pm 1/6$ ) بود (نمودار ۱). تعداد انقباضات شکمی در نرهای گروه PSNL از روز پنجم ظاهراً کاهش یافت به طوری که در



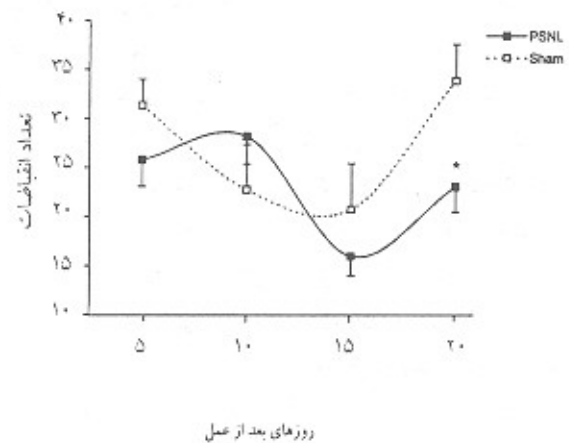
نمودار ۱: میانگین تعداد انقباضات شکمی در موش های سوری نر و ماده در گروه دست نخورده، با عصب سیاتیک بسته شده PSNL و گروه Sham پس از آزمون Writhing.

تعداد انقباضات شکمی بلافاصله پس از تزریق درون صفاقی اسید استیک ۰/۶ درصد به ازای ۱ ml/10g در طی مدت پانزده دقیقه شمارش شد.

در گروه PSNL و Sham میانگین انقباضات شکمی در روزهای ۵ و ۱۰ و ۱۵ و ۲۰ پس از عمل جراحی در نظر گرفته شده است.

\* اختلاف معنی دار بین دو جنس  $P < 0.05$

تعداد انقباضات شکمی موش های سوری ماده در گروه PSNL به طور معنی داری بیش از نرها بود در حالیکه در گروه دست نخورده و Sham مابین دو جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد.



نمودار ۲: تعداد انقباضات شکمی در موش های سوری نر PSNL و Sham در روزهای ۲۰، ۱۵، ۱۰، ۵ پس از عمل جراحی.

هر نقطه میانگین داده های ۶ سر موش می باشد. \* اختلاف معنی دار با گروه Sham

$P < 0.05$

مقایسه تعداد انقباضات فقط در جنس نراختلاف معنی دار ی بین روز پانزدهم و قبل از عمل جراحی نشان می دهد.

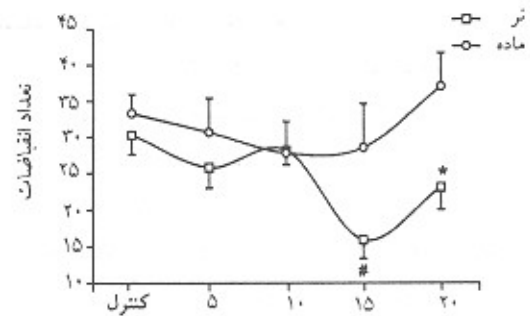
### بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی روند ایجاد هیپرالژزی متعاقب بستن یکطرفه عصب سیاتیک و پاسخ موش های سوری نر و ماده به دردهای احشایی صورت گرفته است. در این مطالعه بستن عصب سیاتیک و ایجاد درد نوروپاتیکی در موش های سوری موجب کاهش انقباضات و در نتیجه افزایش شدت درد احشایی شده است. اما این پدیده بستگی به جنسیت دارد زیرا در موش های ماده گروه PSNL تعداد انقباضات شکمی نسبت به گروه Sham افزایش و در موش های نر نسبت به گروه Sham ظاهراً کاهش یافته است. تنها در روز بیستم بستن عصب سیاتیک این اختلاف معنی دار شده است. در واقع در نرها درد نوروپاتیکی موجب هیپوآلژزی ولی در ماده ها موجب هیپرالژزی نسبت به درد احشایی شده است. Coyel نیز در تحقیقات خود نشان داده است که موش های صحرایی ماده مدل بهتری جهت سنجش دردهای نوروپاتیکی می باشند (۱۱). این برتری در ماده ها به گونه ای به هورمون های جنسی بستگی دارد. زیرا برداشتن تخمدان در رات های ماده موجب کاهش میزان هیپرالژزی به درد حرارتی شده است (۱۰). به علاوه طول مدت هیپرالژزی به درد حرارتی نیز بستگی به جنسیت دارد زیرا در موش های صحرایی نر و ماده هیپرالژزی در روز چهاردهم حاصل شده ولی فقط در ماده ها تا ۳۵ روز ادامه می یابد. برداشتن گنادها در هر دو جنس باعث طولانی شدن زمان هیپرالژزی تا ۳۵ روز می شود (۳۲).

با وجودی که مکانیسم و پاسخگویی دردهای احشایی و سوماتیک، نکات مشترک و تفاوت های مبهمی دارند (۶۸) به نظر می رسد که هورمون های جنسی در هر صورت در پاسخگویی به درد دخیل می باشند. هورمون های جنسی زنانه (استروژن و پروژسترون) موجب افزایش انتقال پیام درد و همچنین تحریک آوران خاموش (Silent afferent) می گردند (۱۱،۲۳). به علاوه اثر هورمون های جنسی بر مراکز فوقانی سیستم اعصاب مرکزی که در مسیر درد قرار دارند نیز موجب تغییر عملکرد واسطه های شیمیایی مانند برادی کینین، ماده P،

روز پانزدهم به کمترین مقدار خود رسیده و در روز بیستم مجدداً افزایش یافت اما به مقادیر گروه دست نخورده و حتی گروه Sham نرسید. (نمودار ۲).

تعداد انقباضات شکمی در موش های سوری ماده PSNL ظاهراً در روز پنجم بیش از ماده های Sham بود. اما بعد از آن تا روز پانزدهم تغییر چندانی نداشت ولی از آن پس افزایش یافت تا اینکه در روز بیستم حتی بیش از گروه کنترل شد. (نمودار ۳). تعداد انقباضات در ماده های PSNL تقریباً در تمام روزهای آزمایش بیش از نرهای PSNL بوده است بدین معنا که ماده ها در تمام روزهای پس از بستن عصب سیاتیک حساس تر از نرها بودند (نمودار ۴). اما مقایسه بین دو جنس به تفکیک روز نشان داد که فقط در روز بیستم این اختلاف معنی دار بین دو جنس وجود دارد (نمودار ۴). (تعداد انقباضات شکمی در نرهای PSNL در روز بیستم  $37/2 \pm 3/0$  و در ماده ها  $23/2 \pm 4/7$ ) بود.



روزهای بعد از عمل

نمودار ۴: تعداد انقباضات شکمی در موش های سوری نر و ماده پس از بستن یکطرفه عصب سیاتیک (PSNL).

هر نقطه میانگین داده های ۶ سر موش می باشد.

داده ها بر اساس  $Mean \pm SEM$  حداقل ۶ سر موش می باشد.

\* اختلاف معنی دار بین دو جنس  $P < 0.05$

\*\* اختلاف معنی دار با گروه کنترل  $P < 0.05$

تعداد انقباضات شکمی در آزمون Writhing در هر دو جنس در روز پنجم کاهش یافته و مجدداً در روز بیستم افزایش یافت. در اغلب روزهای پس از بستن یکطرفه عصب سیاتیک تعداد انقباضات در ماده ها بیش از نرها بود. اما در روز بیستم این اختلاف معنی دار شد. در

بیست روز نوروپاتی محیطی بین نر و ماده ایجاد شد در واقع شاید به علت افزایش تحریک پذیری مراکز فوقانی سیستم اعصاب مرکزی بوده که می توان آن را به هیپرالژزی ثانویه نسبت داد. زیرا در تشخیص دردهای احشایی توسط تست Writhing رفتارهای پیچیده مغزی اندازه گیری می شود (۱۵). به علاوه افزایش حساسیت به درد احشایی که از طریق مکانیسم های مغزی پاسخ داده می شود (۳،۱۶،۳۷)، نشان دهنده ایجاد هیپرالژزی ثانویه نسبت به این نوع درد می باشد و بیشتر تحت تأثیر سیستم های تعدیل کننده مرکزی قرار می گیرد (۳۳). از اینروست که هیپرالژزی نسبت به دردهای سوماتیک مانند درد حرارتی و فشاری که از طریق مکانیسم های نخاعی و فوق نخاعی پاسخ داده می شود (۹،۱۵،۱۸،۳۶) سریعاً پس از ۱۴ روز درد نوروپاتیک نیز قابل مشاهده است (۱۱،۳۲) اما هیپرالژزی نسبت به درد احشایی تا بیست روز پس از ایجاد نوروپاتی محیطی مشاهده نمی شود. در نهایت این مطالعه نشان می دهد که هیپرالژزی نسبت به درد احشایی نیز بستگی به جنسیت دارد و موش های سوری ماده مدل های بهتری جهت ایجاد هیپرالژزی احشایی می باشند. روند این نوع هیپرالژزی نیز در دو جنس متفاوت بوده که مکانیسم های احتمالی آن اثر هورمون های جنسی بر گیرنده های درد و راه های درد و یا اختلاف جنسی در تحریک پذیری مراکز فوقانی سیستم اعصاب مرکزی می باشد. قطعاً مطالعات بیشتری در مورد مکانیسم های مربوطه بایستی انجام شود.

### سپاسگزاری

بدینوسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان که هزینه این طرح تحقیقاتی را تقبل نموده و سرکار خانم آذری و دیگر همکاران این مرکز تشکر و قدردانی می گردد.

GABA و اسیدهای امینه تحریکی مانند اسید گلوتامیک می گردد (۱۵). از این رو است که در این مطالعه هیپرالژزی نسبت به درد احشایی فقط در جنس ماده مشاهده شده است. اغلب بررسی ها نشان می دهند که ماده ها نسبت به درد سوماتیک حساس تر از نرها می باشند (۵،۱۳،۱۵). در دردهای احشایی نیز غالباً ماده ها حساس تر از نرها می باشند (۱۹،۲۷). در این مطالعه نیز میانگین انقباضات شکمی ماده های دست نخورده بیش از نرهای دست نخورده بود و ظاهراً ماده ها حساس تر بودند. اما در موش های دست نخورده و Sham اختلاف جنسی معنی داری وجود نداشته است. احتمالاً با افزایش تعداد موش های مورد مطالعه، نتایج آزمون آماری تفاوت معنی داری پیدا می کرد. البته همانطوری که قبلاً نیز اشاره شد انتقال پیام دردهای احشایی و سوماتیک تفاوت هایی دارند. بدین معنا که گیرنده های درد سوماتیک در لایه های سطحی پوست قرار دارند و از طریق فیبرهای A $\beta$ ، A و C انتقال یافته در حالیکه گیرنده های درد احشایی در لایه های عمقی احشاء قرار داشته و عمدتاً توسط فیبرهای C انتقال می یابد (۷،۸،۱۵). اکسون های پیام آور درد احشایی که مستقیماً وارد نخاع شده اند به هسته شکمی، خلفی، جانبی VPL در تالاموس رفته و از آنجا به شکنج عقب مرکزی ختم می شوند (۱،۳۰). پس از بستن عصب سیاتیک و ایجاد درد نوروپاتیک ماده ها از همان روز پنجم حساس تر از نرها بودند و تعداد انقباضات شکمی بیشتری در تست Writhing نشان دادند. با وجودیکه این اختلاف معنی دار نبود اما به نظر میرسد که از همان ابتدا مکانیسم های محیطی مانند افزایش حساسیت گیرنده های درد تحت تأثیر هورمون های زنانه قرار گرفته و موجب هیپرالژزی اولیه شده است (۱۵،۳۳). تا روز بیستم که تعداد انقباضات به حداکثر رسیده و اختلاف معنی داری با جنس نر مشاهده شد. این اختلاف معنی دار که پس از



## Summary

### Increased Visceral Pain Responsiveness in Female Mice Compared to Male Mice after Partial Sciatic Nerve Ligation

Shamsi meimandi M, Pharm.D<sup>1</sup>, Haghprast A, PhD.<sup>2</sup>, Spehri Gh, PhD.<sup>3</sup> And Shahesmaeili A<sup>4</sup>

1. Instructor of Pharmacology, Kerman Neuroscience Reseach Center, 2. Assistant Professor of Physiology, 3. Associate Professor of Pharmacology, 4. Medical Student, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

*Neuropathic pain which is a chronic pain causes hyperalgesia due to peripheral nerve damage. The relation between neuropathic pain and hyperalgesia and the response to treatment in case of somatic and inflammatory pain have been investigated previuosly. However the response of visceral pain in peripheral neuropathy and the possible gender differences in visceral pain response have not been investigated. In this study the visceral pain response and gender differences are evaluated in albino male and female mice, using Partial Sciatic Nerve Ligation (PSNL) model. Male and female mice were divided as intact, sham and PSNL groups. Visceral pain was induced by intraperitoneal (i.p.) administration of 0.6% of acetic acid and the pain response was evaluated by writhing test. Visceral pain response was also evaluated in days 5,10,15 and 20 in sham and PSNL mice. The number of abdominal contractions for a period of 15 minutes was measured in each experimented group as an indicator of visceral pain. The results showed that there was no significant differences in abdominal contractions of intact and sham operated male and female mice. The abdominal contractions in male PSNL mice was decreased significantly and in female PSNL mice was increased significantly as compared to male and female sham-operated mice respectively. The abdominal contractions in PSNL male and female mice showed a significant difference with sham operated mice 20 days after surgery. i.e. male PSNL group showd significant decrease and females showed a significant increase in abdominal contractions as compared to sham-operated mice. The mean abdminal contractions in female PSNL mice were significantly higher than males in 20 th days of experiment. In summary, the results of this study showed that the female mice are a better model in hyreralgisia studies for visceral pain due to secondary hyperalgesia. The geneder differences in the response to visceral pain can be related to the effect of sex hormones in pain transmission or in structural differences in male and female mice which could result in secondary hyperalgesia in female mice.*

**Key Words:** *Neuropathic pain, Sex, Visceral pain, Mice, Partial sciatic nerve ligation (PSNL)*

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2002; 9(4):194-202*

## منابع

1. اسنل، ریچارد: نورواناتومی بالینی. جلد دوم، ترجمه: اسماعیلی، عباس و دیگران، چاپ اول، انتشارات هانی، ۱۳۷۳، ص ۵۷۶.
2. بوشرا، کارول: بررسی، شناخت و درمان درد. ترجمه: شروفی، سید افشین و دیگران، چاپ اول، انتشارات چهر، ۱۳۷۴، ص ۸۴.
3. Baamonde AI, Hidalgo A and Andres-Trelles F. Sex related differences in the effects of morphine and stress on visceral pain. *Neuropharmacology* 1989; 28(9): 967-970.
4. Bennett GJ and Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33(1): 87-107.
5. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20(3): 371-380.
6. Bridges D, Thompson SW and Rice AS. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001;87(1): 12-26.

7. Cervero F and Janig W. Visceral nociceptors: a new World order? *Trends Neurosci* 1992; 15(10): 374-378.
8. Cervero F and laird JM. Visceral pain. *Lancet* 1999; 353(9170): 2145-2148.
9. Cicero TJ, Nock B and Meyer ER. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279(2): 767-773.
10. Coyle DE, Sehlhorst CS and Behbehani MM. Intact female rats are more susceptible to the development of tactile allodynia than ovariectomized female rats following partial sciatic nerve ligation (PSNL). *Neurosci Lett* 1996; 203(1): 37-40.
11. Coyle DE, Sehlhorst CS and Mascari C. Female rats are more susceptible to the development of neuropathic pain using the partial sciatic nerve ligation (PSNL) model. *Neurosci Lett* 1995; 186(2-3): 135-8.
12. Doubell TP, Mannion RJ and woolf CJ. The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall PD and Melzac R(Eds.), Text book of pain. 4<sup>th</sup> ed, London, Churchill Livingstone, 1999; pp: 165-182.
13. Fillingim RB and Maixner W. Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain forum* 1995; 4: 209-221.
14. Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S and Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 1998; 75(1): 121-127.
15. Fillingim RB and Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. 2000; 24(4): 485-501.
16. Giesler GJ Jr and Liebeskind JC. Inhibition of visceral pain by electrical stimulation of the periaqueductal gray matter. *Pain* 1976; 2(1): 43-48.
17. Gold MS. Spinal nerve ligation: what to blame for the pain and why. *Pain* 2000; 84(2-3) : 117-120.
18. Grossman ML, Basbaum AI and Fields HL. Afferent and efferent connections of the rat tail flick reflex (a model used to analyze pain control mechanisms). *J Comp Neurol* 1982; 206(1): 9-16.
19. Heitkemper MM and Jarrett M. Gender differences and hormonal modulation in visceral pain. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5(1): 35-43.
20. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience* 2000; 98(3): 585-98.
21. Islam AK, Cooper ML and Bodnar RJ. Interactions among aging, gender and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats. *Physiol Behav* 1993; 54(1): 45-53.
22. Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Kest B, Pasternak GW and Bodnar RJ. Gender effects and central opioid analgesia. *Pain* 1991; 45(1): 87-94.
23. Krzanowska EK and Bodnar RJ. Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats. *Brain Res* 1999; 821(1): 224-230.
24. Liou JT, Lui PW, Lo YL, et al. Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Zhonghua Xi Xue Za Zhi* 1999; 62(7): 431-437.
25. Mansikka H, Sheth RN, DeVries C, Lee H, Winchurch R and Raja SN. Nerve injury induced mechanical but not thermal hyperalgesia is attenuated in neurokinin-1 receptor knockout mice. *Exp Neurol* 2000; 162(2): 343-349.
26. Mao J, Price DD and Mayer DJ. Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. *Pain* 1996; 61(3): 353-364.
27. Mayer EA, Naliboff B, Lee O, Munakata J and chang L. Review article: gender related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(2): 65-69.
28. Ossipov MH, Lopez Y, Nichols ML, Bian D and Porreca F. The loss of antinociceptive efficacy of spinal morphine in rats with nerve ligation injury is prevented by reducing spinal afferent drive. *Neurosci Lett* 1995; 199(2): 87-90.
29. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD and Fillingim RB. Sex differences in the



- perception of noxious experimental stimuli: a meta analysis. *Pain* 1998; 74(2-3): 181-187.
30. Silverman DH. Cerebral activity in the perception of visceral pain. *Curr Rev Pain* 1999; 3(4): 291-299.
  31. Sivilotti L and Woolf CJ. The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol* 1994; 72(1): 169-179.
  32. Tall JM, Stuesse SL, Cruce WL and Crisp T. Gender and the behavioral manifestation of neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behave* 2001; 68(1): 99-104.
  33. Urban MO and Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acaa Sci USA* 1999; 96(14): 7687-7692.
  34. Walker JS and Carmody JJ. Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg* 1998; 86(6): 1257-1262.
  35. Xu XJ, Hao JX, Andell- Jonsson S, Poli V, Bartfai T and Wiesenfeld-Hallin Z. Nociceptive responses in interleukin-6-deficient mice to peripheral inflammation and peripheral nerve section. *Cytokine* 1997; 9 (12): 1028-1033.
  36. Yaksh TL. Spinal opioid analgesia: characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11(3): 293-346.
  37. Yokoro CM, Pesquero SM, Turchetti- Maia RM, Francischi JN and Tatsua MA. Acute phenobarbital administration induces hyperalgesia: pharmacological evidence for the involvement of supraspinal GABA-A receptors. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34(3): 397-405.
  38. Zeichner A, Loftin M, Panopoulos G, Widner S and Allen J. Sex differences in pain indices, exercise, and use of analgesics. *Psychol Rep* 2000; 86 (1): 129-133.