

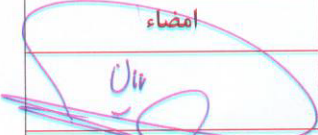






به نام خدایی که در این مرد است



بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

خانم رقیه خاکپای رشته فیزیولوژی رساله دکتری خود را با عنوان: بررسی اثر تزریق β -17 استرادیول به داخل هسته لوکوس سرولئوس در تعدیل درد در موش صحرایی: مطالعه رفتاری، الکتروفیزیولوژیک و مولکولی در تاریخ ۸۹/۴/۲۷ ارائه کردند. اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کنند.

امضاء	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دکتر سعید سمنانبان	استاد راهنما
	دکتر محمد جوان	استاد مشاور
	دکتر مهیار جان احمدی	استاد مشاور
	دکتر علیرضا مانی	استاد ناظر
	دکتر ناصر نقدی	استاد ناظر
	دکتر معصومه جرجانی	استاد ناظر
	دکتر سید جواد میر نجفی زاده	استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی

آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب رقیه خاکپای دانشجوی رشته فیزیولوژی ورودی سال تحصیلی ۸۴-۱۳۸۳ مقطع دکتری

تخصصی دانشکده علوم پزشکی متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا

تاریخ

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته فیزیولوژی است که در سال ۱۳۸۹ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر سعید سمنانیان، مشاوره دکتر محمد جوان و دکتر مهیار جان احمدی از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب رقیه خاکپای دانشجوی رشته فیزیولوژی مقطع دکتری تخصصی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا



رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی اثر تزریق 17β - استرادیول به داخل هسته لوکوس سرولئوس در
تعدیل درد در موش صحرایی: مطالعه رفتاری، الکتروفیزیولوژیک و

مولکولی

نگارش

رقیه خاکپای

استاد راهنما

دکتر سعید سمنانیان

اساتید مشاور

دکتر محمد جوان

دکتر مهیار جان احمدی

تابستان ۱۳۸۹

تقدیم به:

مادر عزیزم که سرودن از عشق بدون او هدر دادن واژه است و بس

و

همسر مهربانم، با ارزش ترین دوست، یاور و پشتیبان من

و

برادران و خواهران عزیزم به خاطر تمامی محبت هایشان

تشکر و قدردانی

اکنون که با کمک یزدان پاک توانستم مرحله دیگری از زندگی علمی خود را پشت سر بگذارم و در آستانه شروع مراحل خطیر دیگر قرار دارم بر خود لازم می‌دانم تا از زحمات بی‌دریغ استاد راهنمای عزیزم جناب آقای دکتر سمنانیان که علاوه بر تدریس آموزه‌های علمی، معلم اخلاق من نیز هستند تشکر و قدردانی نمایم. همچنین، از جناب آقای دکتر جوان و سرکار خانم دکتر جان احمدی که زحمت مشاوره این پروژه را پذیرفتند و از هیچ کمکی دریغ نکردند سپاسگزارم. از جناب آقایان پروفیسور Peter Illes و پروفیسور David Scheffer و نیز آقایان دکتر Thomas Riedel و Joa Philipe و Olivera و سرکار خانم Nanette Messemer که آموخته‌ها و تجارب کاری خود را بی‌منت در اختیار من گذاشتند. و باعث پیش‌برد کار شدند کمال تشکر و قدردانی را دارم. به‌جاست تا از زحمات جناب آقایان دکتر سمنانیان، دکتر فتح‌اللهی، دکتر حاجی‌زاده، دکتر جوان، دکتر میرنجفی‌زاده، دکتر مانی، دکتر زاهدی، دکتر خوش‌باطن، دکتر عسگری، دکتر فیروزآبادی و سرکار خانم‌ها دکتر معتمدی و دکتر جان احمدی که از محضر تدریس ایشان استفاده برده‌ام تشکر و سپاسگزاری نمایم. همچنین، از جناب آقایان دکتر جوان و دکتر میرنجفی‌زاده مدیر گروه‌های گروه فیزیولوژی، آقایان نعیمی و سلیمی کارشناسان گروه فیزیولوژی و سرکار خانم پهلوان منشی گروه فیزیولوژی به‌خاطر تمامی کمک‌ها و زحماتشان بسیار ممنون و سپاسگزارم. همچنین، از دوستان و همکاران عزیزم سرکار خانم‌ها دکتر نرگس حسین‌مردی، دکتر سحر کیانی، دکتر مریم زراعتی، دکتر فرشته پورعبدالحسین، دکتر مژده نویدحمیدی، دکتر معصومه کوروش آرامی، دکتر سیمین نامور، دکتر فریده شکری، دکتر Claudia Heine، دکتر Paritia Robini Illes، Many Bodnar، Elizabet Kato، مریم روشن، اکرم جمال، فاطمه و اشرف دهقان و رویا شریفی و آقایان دکتر حسن اژدری زرمهری، دکتر مهدی گودرزوند، دکتر میرشهرام صفری، دکتر کامبیز رهام‌پور، حسین عزیزی که در طی انجام این پروژه همراهم بوده‌اند و همواره از کمک‌ها و پشتیبانی‌هایشان بهره برده‌ام متشکر و سپاسگزارم. از زحمات جناب آقایان موسویان و سرمدی و سرکار خانم‌ها دباغ و زیبایی نیز کمال تشکر و قدردانی را دارم. از جناب آقای ملکی مسئول حیوان‌خانه نیز به‌خاطر همکاری خوبشان ممنون و سپاسگزارم. در پایان بر خود واجب می‌دانم از خانواده عزیزم که همه‌گونه مرا یاری و حمایت کردند به‌ویژه مادر فداکار، همسر مهربان و برادر بزرگوار و عزیزم تشکر و قدردانی نمایم.

چکیده

استرادیول استروئید نورواکتیوی است که در بسیاری از نواحی مغزی از جمله هسته لوکوس سرولئوس (LC) یافت می‌شود. استرادیول درک درد را نه تنها با اتصال به گیرنده‌های استروژنی تعدیل می‌نماید بلکه از طریق واکنش آلوستریک با گیرنده‌های غشایی دیگر مثل گیرنده‌های گلوتاماتی و $GABA_A$ نیز درک درد را تعدیل می‌کند. LC در تعدیل نزولی و نورآدرنژیک درد نقش دارد. برای مطالعه اثر 17β - استرادیول در تعدیل درد حاد و مداوم و مکانیسم اثر آن، از آزمون فرمالین استفاده شد. پاسخ‌های القا شده با فرمالین شامل مدت زمان لیسیدن و خم کردن پای ملتهب و فرکانس تکان دادن پای مذکور به مدت ۶۰ دقیقه پس از تزریق ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲٪ ثبت شد. برش‌های مغزی حاوی LC از ناحیه ساقه مغز موش‌های صحرایی نر تهیه شد و در سراسر آزمایش تحت پرفیوژن محلول ACSF قرار داشت. تحت این شرایط، جریانات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی تحریکی (sEPSC) نورون‌های LC با کمک تکنیک whole-cell patch-clamp ثبت شد. همچنین، بیان ژن‌های زیرواحد‌های α_2 و γ_1 گیرنده $GABA_A$ با استفاده از تکنیک RT-PCR بررسی گردید. نتایج مطالعه اخیر نشان داد که تزریق 17β - استرادیول به داخل LC، فاز دوم درد القا شده با فرمالین را کاهش داد ولی اثری روی فاز اول آن نداشت ($P < 0.05$). آنتاگونیست‌های گیرنده‌های استروژن، AMPA و $GABA_A$ (CNQX, ICI 182,780 و بیکوکولین) اثری روی تعدیل درد با واسطه 17β - استرادیول نداشتند؛ ولی آنتاگونیست گیرنده‌های AP5 - NMDA - بی‌دردی القا شده با 17β - استرادیول روی رفتارهای تکان دادن و خم کردن پای ملتهب را خنثی نمود (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$). 17β - استرادیول دامنه جریانات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی تحریکی را تغییر نداد ولی فرکانس آنها را به شدت افزایش داده و تقویت کرد. ICI 182,780 و بیکوکولین نتوانستند از اثر تسهیلی 17β - استرادیول جلوگیری نمایند. هرچند که CNQX و AP5 اثر تحریکی 17β - استرادیول را بلوکه کردند، AP5 اثر آنتاگونیستی قوی-تری را نشان داد. همچنین بیان ژن زیرواحد‌های α_2 و γ_1 گیرنده $GABA_A$ تغییر معنی‌داری را نشان نداد. بی‌دردی القا شده توسط 17β - استرادیول در درد التهابی ممکن است از طریق واکنش با گیرنده‌های غشایی و احتمالاً گیرنده‌های NMDA وساطت شود. براساس یافته‌های مطالعه اخیر می‌توان فرض کرد که فعال شدن گیرنده‌های NMDA توسط 17β - استرادیول سبب رهایش مولکول سیگنالی می‌شود که سبب افزایش رهایش خودبخودی گلوتامات از تارهای عصبی اوران، روی نورون‌های LC می‌گردد.

واژگان کلیدی: 17β - استرادیول، تعدیل درد، هسته لوکوس سرولئوس، ICI 182,780، AP5، بیکوکولین، CNQX، آزمون فرمالین، Whole-cell patch clamp و موش صحرایی

فهرست مطالب

۱	فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته
۲	۱-۱. مقدمه
۵	۲-۱. درد
۵	۱-۲-۱. تعریف درد
۵	۲-۲-۱. کنترل درد
۶	۱-۲-۲-۱. سیستم نزولی نورآدرنرژیک تعدیل درد
۷	۱-۱-۲-۲-۱. هسته لوکوس سرولئوس
۹	۱-۱-۱-۲-۲-۱. ویژگی‌های سلولی هسته لوکوس سرولئوس
۱۰	۲-۱-۱-۲-۲-۱. ارتباطات نورونی هسته لوکوس سرولئوس
۱۰	۳-۱-۱-۲-۲-۱. آوران‌های هسته لوکوس سرولئوس
۱۱	۴-۱-۱-۲-۲-۱. وایران‌های هسته لوکوس سرولئوس
۱۲	۵-۱-۱-۲-۲-۱. ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک هسته لوکوس سرولئوس
۱۳	۶-۱-۱-۲-۲-۱. نقش هسته لوکوس سرولئوس در پردازش درد
۱۹	۷-۱-۱-۲-۲-۱. سایر اعمال هسته لوکوس سرولئوس
۱۹	۲-۲-۲-۱. نورواستروئیدها
۱۹	۱-۲-۲-۲-۱. سنتز استروئیدهای نورواکتیو
۲۰	۲-۲-۲-۲-۱. گیرنده‌های استرادیول
۲۰	۳-۲-۲-۲-۱. گیرنده‌های استروژنی در هسته لوکوس سرولئوس
۲۱	۴-۲-۲-۲-۱. مکانیسم عمل استرادیول

۲۴ ۵-۲-۲-۲-۱. اثرات استرادیول روی تعدیل درد
۲۹ ۶-۲-۲-۲-۱. مکانیسم اثر استرادیول در درک و تعدیل درد
۳۲ ۷-۲-۲-۲-۱. اثرات استرادیول روی بیان ژن گیرنده
۳۳ ۸-۲-۲-۲-۱. سایر اعمال استرادیول در سیستم عصبی مرکزی

۳۴ فصل دوم: مواد و روش ها

۳۵ ۱-۲. روش انجام تحقیق
۳۵ ۱-۱-۲. مواد و وسایل پژوهش
۳۵ ۱-۱-۱-۲. حیوانات مورد آزمایش
۳۶ ۲-۱-۱-۲. قفس های نگهداری حیوانات
۳۶ ۳-۱-۱-۲. تجهیزات
۴۲ ۲-۲. روش های استفاده شده در پژوهش
۴۲ ۱-۲-۲. آزمایش نخست: مطالعه رفتاری
۴۲ ۱-۱-۲-۲. آزمون فرمالین
۴۳ ۲-۱-۲-۲. جراحی و کانول گذاری
۴۴ ۲-۲-۲. مطالعات الکتروفیزیولوژی Whole-cell patch clamp recording
۴۴ ۱-۲-۲-۲. تهیه مقاطع زنده از هسته لوکوس سرولئوس
۴۵ ۲-۲-۲-۲. ثبت Whole-cell patch از سلول های LC
۵۰ ۳-۲-۲. مطالعات مولکولی
۵۰ ۱-۳-۲-۲. استخراج هسته لوکوس سرولئوس
۵۱ ۲-۳-۲-۲. استخراج RNA
۵۱ ۳-۳-۲-۲. ساخت cDNA
 ۴-۳-۲-۲. تکثیر قطعه ای از cDNA مربوط به ژن زیر واحدهای آلفا-۲ و گاما-۱ گیرنده

۵۲ GAPDH و GABA _A
۵۳ ۵-۳-۲-۲ بهینه‌سازی شرایط واکنش PCR
۵۳ ۶-۳-۲-۲ الکتروفورز نمونه‌ها
۵۳ ۳-۲ گروه‌های مورد آزمایش به تفکیک تکنیک
۵۳ ۱-۳-۲ مطالعات رفتاری
۵۳ ۱-۱-۳-۲ مطالعه اول
۵۴ ۲-۱-۳-۲ مطالعه دوم
۵۴ ۳-۱-۳-۲ مطالعه سوم
۵۴ ۴-۱-۳-۲ مطالعه چهارم
۵۵ ۵-۱-۳-۲ مطالعه پنجم
۵۵ ۶-۱-۳-۲ مطالعه ششم
۵۵ ۷-۱-۳-۲ مطالعه هفتم
۵۶ ۸-۱-۳-۲ مطالعه هشتم
۵۶ ۹-۱-۳-۲ مطالعه نهم
۵۶ ۲-۳-۲ مطالعات Whole cell patch clamp
۵۶ ۱-۲-۳-۲ مطالعه اول
۵۷ ۲-۲-۳-۲ مطالعه دوم
۵۷ ۳-۲-۳-۲ مطالعه سوم
۵۸ ۳-۳-۲ مطالعات مولکولی
۵۸ ۴-۲ اکتساب و آنالیز داده‌ها
۵۸ ۱-۴-۲ مطالعه رفتاری: آزمون فرمالین
۵۹ ۲-۴-۲ مطالعات الکتروفیزیولوژی: Whole-cell patch clamp recording
۶۰ ۳-۴-۲ مطالعه مولکولی: RT-PCR

۶۱ فصل سوم: نتایج
۶۲ ۱-۳ یافته‌های نتایج آزمایشات آزمون فرمالین
 ۱-۳-۱ اثرات تزریق 17β -استرادیول به داخل LC بر رفتارهای دردی در مدل آزمون
۶۲ فرمالین
۶۲ ۱-۳-۱-۱ اثر تزریق ACSF و DMSO به داخل LC روی رفتارهای دردی آزمون فرمالین
۶۳ ۱-۳-۲ مقایسه نتایج آزمون فرمالین در دوزهای مختلف 17β -استرادیول
 ۱-۳-۲ مقایسه نتایج آزمون فرمالین در دوزهای مختلف آنتاگونیست گیرنده 17β -
۶۶ استرادیول: ICI 182,780
۶۸ ۱-۳-۳ مقایسه نتایج آزمون فرمالین در دوزهای مختلف آنتاگونیست گیرنده AP5:NMDA
 ۱-۳-۴ مقایسه نتایج آزمون فرمالین در دوزهای مختلف آنتاگونیست گیرنده AMPA:
۶۸ CNQX
 ۱-۳-۵ مقایسه نتایج آزمون فرمالین در دوزهای مختلف آنتاگونیست گیرنده $GABA_A$:
۷۱ بیکوکولین
 ۱-۳-۶ مقایسه نتایج آزمون فرمالین آنتاگونیست‌های گیرنده‌های 17β -استرادیول،
۷۱ AMPA، NMDA و $GABA_A$
۷۳ ۲-۳ نتایج آزمایشات Whole-cell patch clamp
۷۵ ۱-۲-۳ اثر $20\ \mu M$ ، 17β -استرادیول روی جریانات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی نورون‌های LC
۷۹ ۲-۲-۳ اثر $50\ \mu M$ ، 17β -استرادیول روی جریانات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی نورون‌های LC
 ۲-۳-۳ اثر آنتاگونیست گیرنده‌های استروژنی (ICI 182,780) روی جریانات پس‌سیناپسی
۸۰ خودبه‌خودی نورون‌های LC در حضور $20\ \mu M$ ، 17β -استرادیول
 ۲-۳-۴ اثر آنتاگونیست گیرنده‌های استروژنی (ICI 182,780) روی جریانات پس‌سیناپسی
۸۶ خودبه‌خودی نورون‌های LC در حضور $50\ \mu M$ میکرومول 17β -استرادیول

۳-۲-۵	گیرنده‌های درگیر در اثر $20 \mu\text{M}$ ، 17β -استرادیول روی جریان‌ات پس‌سیناپسی خودبه-
۸۶ خودی نورون‌های LC
۳-۲-۶	گیرنده‌های درگیر در اثر $50 \mu\text{M}$ ، 17β -استرادیول روی جریان‌ات پس‌سیناپسی
۹۳ خودبه‌خودی نورون‌های LC
۹۷ ۳-۳. نتایج آزمایشات مولکولی (RT-PCR technique)
۹۸ ۳-۳-۱. بهینه‌سازی شرایط واکنش PCR
۹۸ ۳-۳-۲. بررسی بیان ژنها با تکنیک RT-PCR
۹۹ فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها
۱۰۱ ۴-۱. مطالعات رفتاری: آزمون فرمالین
۱۰۵ ۴-۲. مطالعات الکتروفیزیولوژیک: Whole-cell patch clamp recording
۱۱۳ ۴-۳. مطالعات مولکولی: RT-PCR
۱۱۴ ۴-۴. نتیجه‌گیری
۱۱۶ ۴-۵. پیشنهادها
۱۱۷ فهرست منابع
۱۱۸ فهرست منابع
۱۲۷ چکیده انگلیسی

فهرست جداول

- جدول ۱-۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده در واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) ۵۲
- جدول ۲-۲. جهت بررسی اثر تزریق داخل هسته‌ای 17β -استرادیول در هسته لوکوس سرولئوس در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۳
- جدول ۳-۲. جهت بررسی اثر تزریق داخل هسته‌ای آنتاگونیست 17β -استرادیول (ICI 182,780) در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۴
- جدول ۴-۲. جهت بررسی اثر تزریق داخل هسته‌ای AP5 (آنتاگونیست گیرنده NMDA) در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۴
- جدول ۵-۲. جهت بررسی اثر تزریق داخل هسته‌ای CNQX (آنتاگونیست گیرنده AMPA) در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۴
- جدول ۶-۲. جهت بررسی اثر تزریق داخل هسته‌ای بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده $GABA_A$) در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۵
- جدول ۷-۲. جهت بررسی اثر پیشگیری کننده تزریق داخل هسته‌ای ICI 182,780 ، ۱۰ دقیقه پیش از تزریق داخل هسته‌ای 17β -استرادیول در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۵
- جدول ۸-۲. جهت بررسی اثر پیشگیری کننده تزریق داخل هسته‌ای AP5 ، ۱۰ دقیقه پیش از تزریق داخل هسته‌ای 17β -استرادیول در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۵
- جدول ۹-۲. جهت بررسی اثر پیشگیری کننده تزریق داخل هسته‌ای CNQX ، ۱۰ دقیقه پیش از تزریق داخل هسته‌ای 17β -استرادیول در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۶
- جدول ۱۰-۲. جهت بررسی اثر پیشگیری کننده تزریق داخل هسته‌ای بیکوکولین ، ۱۰ دقیقه پیش از تزریق داخل هسته‌ای 17β -استرادیول در LC در مدل درد التهابی تست فرمالین ۵۶
- جدول ۱۱-۲. جهت بررسی اثر پرفیوژن 17β -استرادیول روی جریان‌ات پس‌سیناپسی نورون‌های LC ۵۶

- جدول ۲-۱۲. جهت بررسی اثر پرفیوژن آنتاگونیست 17β -استرادیول (ICI 182,780) روی
جریان‌ات پس‌سیناپسی نورون‌های LC ۵۷
- جدول ۲-۱۳. جهت بررسی مکانیسم اثر پرفیوژن 17β -استرادیول و گیرنده‌های درگیر در اثر آن
روی جریان‌ات پس‌سیناپسی نورون‌های LC ۵۷
- جدول ۲-۱۴. جهت بررسی اثر تزریق داخل هسته‌ای 17β -استرادیول در هسته لوکوس سرولئوس
روی بیان زیرواحد‌های α -۲ و γ -۱ گیرنده‌های $GABA_A$ ۵۸

فهرست نمودارها

- نمودار ۳-۱. مقایسه نمره آزمون فرمالین میان گروه کنترل، شم و حلال ۰/۳ میکرولیتر داخل LC ۶۴
- نمودار ۳-۲. مقایسه نمره آزمون فرمالین میان گروه کنترل و ۱۷β- استرادیول در دوزهای ۰/۱، ۰/۴ و ۰/۸ میکرومول در ۰/۳ میکرولیتر داخل LC ۶۵
- نمودار ۳-۳. منحنی دوز- پاسخ دوزهای مختلف تزریق ۱۷β- استرادیول داخل LC برای رفتارهای القا شده با فرمالین ۶۶
- نمودار ۳-۴. مقایسه نمره آزمون فرمالین میان گروه کنترل، حلال (DMSO) و آنتاگونیست گیرنده ۱۷β- استرادیول در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ نانومول در ۰/۳ میکرولیتر داخل LC ۶۷
- نمودار ۳-۵. مقایسه نمره آزمون فرمالین میان گروه کنترل و آنتاگونیست گیرنده NMDA (AP5) در دوزهای ۰/۲ و ۰/۵ نانومول در ۳۰۰ نانولیتتر داخل LC ۶۹
- نمودار ۳-۶. مقایسه نمره آزمون فرمالین میان گروه کنترل و آنتاگونیست گیرنده AMPA (CNQX) با دوز ۳۰ نانومول در ۳۰۰ نانولیتتر داخل LC ۷۰
- نمودار ۳-۷. مقایسه نمره آزمون فرمالین میان گروه کنترل و آنتاگونیست گیرنده GABA_A (بیکوکولین) با دوز ۵ و ۵۰ میکرومول در ۳۰۰ نانولیتتر داخل LC ۷۲
- نمودار ۳-۸. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و داده‌های نرمالایز شده نسبت به ۱۷β- استرادیول اثر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های ۱۷β- استرادیول، NMDA، AMPA و GABA_A (به ترتیب ICI 182,780، AP5، CNQX و بیکوکولین) روی اثر بی‌دردی ناشی از تزریق ۰/۸ میکرومول ۱۷β- استرادیول روی فاز اول و دوم آزمون فرمالین برای رفتارهای القا شده با فرمالین ۷۴
- نمودار ۳-۹. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هر یک از داروها نسبت به کنترل روی دامنه جریانات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی (sPSC) با پرفیوژن ۲۰ میکرومول ۱۷β- استرادیول ۷۷
- نمودار ۳-۱۰. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هر یک از

- آنتاگونیست‌ها نسبت به کنترل روی فرکانس جریان‌ات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی (sPSC) با
- ۷۸ ۲۰ میکرومول 17β -استرادیول
- نمودار ۳-۱۱. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از داروها
- ۸۱ نسبت به کنترل روی دامنه sPSCها با پرفیوژن ۵۰ میکرومول 17β -استرادیول
- نمودار ۳-۱۲. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از داروها
- ۸۲ نسبت به کنترل روی فرکانس sPSCها با پرفیوژن ۵۰ میکرومول 17β -استرادیول
- نمودار ۳-۱۳. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از
- آنتاگونیست‌ها نسبت به کنترل روی دامنه sPSCها با پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول ICI 182,780 در
- ۸۴ حضور ۲۰ میکرومول 17β -استرادیول
- نمودار ۳-۱۴. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از داروها
- نسبت به کنترل روی فرکانس sPSCها با پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول ICI 182,780 در حضور ۲۰
- ۸۵ میکرومول 17β -استرادیول
- نمودار ۳-۱۵. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از
- آنتاگونیست‌ها نسبت به کنترل روی دامنه sPSCها با پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول ICI 182,780 در
- ۸۸ حضور ۵۰ میکرومول 17β -استرادیول
- نمودار ۳-۱۶. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از داروها
- نسبت به کنترل روی فرکانس sPSCها با پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول ICI 182,780 در حضور ۵۰
- ۸۹ میکرومول 17β -استرادیول
- نمودار ۳-۱۷. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از
- آنتاگونیست‌ها نسبت به کنترل روی دامنه sPSCها با پرفیوژن ۲۰ میکرومول 17β -استرادیول-
- ۹۱ بیکوکولین
- نمودار ۳-۱۸. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از
- آنتاگونیست‌ها نسبت به کنترل روی فرکانس sPSCها با پرفیوژن ۲۰ میکرومول 17β -
- ۹۲ استرادیول- بیکوکولین

نمودار ۳-۱۹. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از

آنتاگونیست‌ها نسبت به کنترل روی دامنه sPSCها با پرفیوژن ۵۰ میکرومول 17β -استرادیول -

۹۵ بیکوکولین

نمودار ۳-۲۰. نمودار ستونی داده‌های اولیه و خام و درصد تغییرات ناشی از اعمال هریک از

آنتاگونیست‌ها نسبت به کنترل روی فرکانس sPSCها با پرفیوژن ۵۰ میکرومول 17β -

۹۶ اس-ترادیول-بیکوکولین

نمودار ۳-۲۱. نمودار ستونی تغییرات بیان ژن‌های گاما-۱ و آلفا-۲ گیرنده در گروه‌های کنترل

۹۸ (دست نخورده)، کنترل-فرمالین، ACSF- فرمالین و 17β -استرادیول- فرمالین.....

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱. پایه نخستین فرضیه کنترل پنجره‌ای در شاخ پشتی نخاع ۶
- شکل ۱-۲. نقش مسیرهای پایین‌روی نورآدرنژیک در تعدیل درد ۸
- شکل ۱-۳. موقعیت هسته لوکوس سرولئوس در پل مغزی ۹
- شکل ۱-۴. پتانسیل‌های پس‌سیناپسی تحریکی (EPSPs) نورون‌های LC از دو بخش اصلی ۱۳
تشکیل شده است
- شکل ۱-۵. سیستم نورآدرنژیک پیازی- نخاعی نقش مهمی را در تعدیل درد و بی‌دردی ایفاء ۱۷
می‌کند
- شکل ۱-۶. سنتز de novo استروئیدهای نورواکتیو از جمله استروژن‌ها و آندروژن‌ها در سیستم ۲۱
عصبی مرکزی از کلاسترول
- شکل ۱-۷. طرح شماتیک اثرات ژنومیک و غیرژنومیک استرادیول ۲۲
- شکل ۱-۸. مکانیسم‌های فرضی عملکرد استرادیول ۲۳
- شکل ۲-۱. برش مغزی کرونال حاوی هسته LC به‌صورت ناحیه‌ای مثلی شکل دارای سلول‌های ۴۵
خوشه‌ای شکل در دو طرف بطن چهارم مغز.....
- شکل ۲-۲. سیستم تولید فشار متشکل از لوله U- شکل متصل به نگهدارنده الکترو ۴۶
- شکل ۳-۳. پاسخ‌های متفاوت test pulse current در هنگام انجام whole-cell patch ۴۸
- شکل ۲-۴. ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک سلول‌های LC ۵۰
- شکل ۲-۵. نمونه‌ای از ثبت از جریانات پس‌سیناپسی تحریکی خودبه‌خودی ۵۹
- شکل ۳-۱. پروتکل (A) و نمونه‌ای از ثبت جریانات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی (sPSC) نورون-
های LC (B) با پرفیوژن $20 \mu\text{M}$ ، 17β - استرادیول
- شکل ۳-۲. پروتکل (A) و نمونه‌ای از ثبت جریانات پس‌سیناپسی خودبه‌خودی (sPSC) نورون-
های LC (B) با پرفیوژن $50 \mu\text{M}$ ، 17β - استرادیول
- شکل ۳-۳. پروتکل (A) و نمونه‌ای از ثبت‌های sPSC نورون‌های LC (B) در حضور 200 ۲۰۰

- ۸۳ میکرومول ICI 182,780 (آنتاگونیست گیرنده 17β -استرادیول) و $20 \mu\text{M}$ ، 17β -استرادیول ...
- شکل ۳-۴. پروتکل (A) و نمونه‌ای از ثبت‌های sPSC نورون‌های LC (B) در حضور 200
- ۸۷ میکرومول ICI 182,780 (آنتاگونیست گیرنده 17β -استرادیول) و $50 \mu\text{M}$ ، 17β -استرادیول ...
- شکل ۳-۵. پروتکل (A) و نمونه‌ای از ثبت‌های sPSC نورون‌های LC (B) با پرفیوژن $20 \mu\text{M}$ ،
- ۹۰ 17β -استرادیول-بیکوکولین
- شکل ۳-۶. پروتکل (A) و نمونه‌ای از ثبت‌های sPSC نورون‌های LC (B) با پرفیوژن $50 \mu\text{M}$ ،
- ۹۴ 17β -استرادیول-بیکوکولین
- شکل ۳-۷. بهینه‌سازی واکنش PCR برای ژن‌های زیرواحدهای آلفا-۲ و گاما-۱ گیرنده
- ۹۷ GABA_A میزان محصول برای مقادیر مختلف cDNA ورودی به واکنش بررسی گردید