

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه تبریز

دانشکده علوم طبیعی

گروه علوم جانوری

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی جانوری

**بررسی اثر تزریق  $17\beta$  - استرادیول به داخل هسته**

**پاراژینگانتوسلولاریس کناری در تعدیل درد در موش صحرائی نر**

استاد راهنما

دکتر رقیه خاکپای

استاد مشاور

دکتر حمیرا حاتمی نعمتی

پژوهشگر

شبهنم بارانی

شهریور ۱۳۹۳

## تقدیر و تشکر

سپاس خدائی را که اول است بی آنکه پیش از او اولی باشد، و آخر است بی آنکه پس از او آخری باشد. شکر خدای متعال را که فرصتی دیگر برای علم آموزی و کسب معرفت عطا نمود.

شروع و انجام این تحقیق میسر نبود مگر با لطف و توجه استاد راهنمای گرامی دکتر رقیه حاکمای که در تمامی مراحل، از آشنائی با موضوع پروژه تا به اتمام رساندن آن، با نظرات و راهنمودهای ارزنده، اینجانب را در دستیابی و ارائه هر چه بهتر مطالب یاری نمودند، نهایت تشکر و قدردانی را اعلام میدارم.

استاد مشاور گرامی، دکتر حمیرا حاتمی، همواره پشتیبان اینجانب در تمام مراحل سخت پروژه بوده اند. از ایشان، که مراد مسیر این پروژه با تمام وجود راهنمایی کرده و از نظرات غنی ایشان مطلع ساخته اند، کمال تشکر و قدردانی را اعلام میدارم.

از خانواده عزیزم که در طی سال های تحصیل، با همراهی و پشتیبانی بی سائبه شان بی ادعا در کنار من بوده اند و مرا همواره به تلاش بیشتر در نیل به اهدافم تشویق نموده اند، بخصوص پدر بزرگوارم، مینهایت سپاسگزارم.

و از تمامی دوستان عزیزم در آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری دانشگاه تبریز، که در عین صداقت و مهربانی مراد تکمیل این پروژه یاری کرده اند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

نام خانوادگی: بارانی	نام: شبیم
عنوان پایان نامه: بررسی اثر تزریق $17\beta$ -استرادیول به داخل هسته پارازیگانتوسلولاریس کناری در تعدیل درد در موش صحرایی نر	
استاد راهنما: دکتر رقیه خاکپای استاد مشاور: دکتر حمیرا حاتمی نعمتی	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: زیست شناسی گرایش: فیزیولوژی جانوری دانشگاه: تبریز	
دانشکده: علوم طبیعی تاریخ فارغ التحصیلی: شهریور ۹۳ تعداد صفحه: ۸۲	
کلید واژه ها: $17\beta$ -استرادیول، هسته پارازیگانتوسلولاریس کناری، ICI182,780، تعدیل درد، موش صحرایی.	
چکیده: مقدمه: $17\beta$ -استرادیول استروئید نورواکتیوی است که نقش آن در تعدیل درد به خوبی نشان داده شده است. $17\beta$ -استرادیول درک درد را از طریق اتصال به گیرنده های استروژنی و نیز واکنش آلوستریک با گیرنده های غشایی دیگر مثل گیرنده های گلوتاماتی و $GABA_A$ تعدیل می نماید. هسته پارازیگانتوسلولاریس کناری (LPGi) علاوه بر کنترل برخی از اعمال اتونومیک مانند تنظیم گردش خون، در تعدیل و درک درد نیز نقش دارد. روش ها: در این مطالعه از موش های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۷۰ گرم استفاده شد. برای بررسی اثر ریزتزریق $17\beta$ -استرادیول به داخل هسته ی LPGi در تعدیل درد حاد و مزمن، کانول گذاری هسته ی LPGi انجام شد. ابتدا داروها تزریق و پس از ۱۵ دقیقه ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۴٪ به پنجه پای حیوان تزریق شد؛ سپس رفتارهای تکان های ناگهانی پای ملتهب (Paw jerking)، خم کردن (Flexing) و لیسیدن (Licking) پای ملتهب القا شده با تزریق فرمالین به مدت ۶۰ دقیقه ثبت شد. یافته ها: نتایج مطالعه اخیر نشان داد که تزریق $17\beta$ -استرادیول به داخل LPGi فاز اول رفتارهای خم کردن و لیسیدن پای ملتهب ناشی از تزریق فرمالین را کاهش داد؛ ولی اثری روی رفتار تکان دادن پای ملتهب نداشت. فاز دوم رفتارهای خم کردن، لیسیدن و تکان دادن پای ملتهب القا شده با فرمالین با تزریق $17\beta$ -استرادیول به داخل LPGi به طور معنی داری کاهش یافت. آنتاگونیست گیرنده های استروژن (ICI182,780) اثر $17\beta$ -استرادیول را خنثی نمود ولی نتوانست اثر ضدردی ناشی از $17\beta$ -استرادیول را به حالت پایه و کنترل برگرداند. نتیجه گیری: براساس یافته های این مطالعه می توان نتیجه گرفت که احتمالاً بخشی از اثر بی دردی $17\beta$ -استرادیول روی درد التهابی القا شده با فرمالین از طریق گیرنده های داخل سلولی استروژن وساطت می شود.	

فهرست مطالب

..... فصل اول

..... مقدمه و مروری بر منابع

۱-۱. مقدمه ..... ۱

۲-۱. درد ..... ۳

۱-۲-۱. تعریف درد ..... ۳

۲-۲-۱. کنترل درد ..... ۳

۱-۲-۲-۱. سیستم پایین‌روی نورآدرنرژیک تعدیل درد ..... ۴

۲-۱-۱-۲-۲-۱. آوران‌های هسته‌ی LPGi ..... ۸

۳-۱-۱-۲-۲-۱. وایران‌های هسته‌ی LPGi ..... ۹

۴-۱-۱-۲-۲-۱. نقش‌های فیزیولوژیک هسته‌ی LPGi ..... ۹

۵-۱-۱-۲-۲-۱. نقش هسته‌ی LPGi در پردازش درد ..... ۱۰

۲-۲-۲-۱. نورواستروئیدها ..... ۱۲

۱-۲-۲-۲-۱. سنتز استروئیدهای نورواکتیو ..... ۱۲

۲-۲-۲-۲-۱. گیرنده‌های استرادیول ..... ۱۳

۳-۲-۲-۲-۱. گیرنده‌های استروژنی در هسته پاراژیگانتویلولولاریس کناری ..... ۱۴

۴-۲-۲-۲-۱. مکانیسم عمل استرادیول ..... ۱۴

۵-۲-۲-۲-۱. اثرات استرادیول در تعدیل درد ..... ۱۶

۶-۲-۲-۲-۱. مکانیسم اثر استرادیول در درک و تعدیل درد ..... ۲۲

۷-۲-۲-۲-۱. اثرات استرادیول روی بیان ژن گیرنده‌های نوروترانسمیترها ..... ۲۶

۸-۲-۲-۲-۱. سایر اعمال استرادیول در سیستم عصبی مرکزی ..... ۲۷

..... فصل دوم

..... مواد و روش‌ها

۲۸..... ۱-۲. روش انجام تحقیق

۲۸..... ۱-۱-۲. مواد و وسایل پژوهش

۲۸..... ۱-۱-۱-۲. حیوانات مورد آزمایش

۲۸..... ۲-۱-۱-۲. قفس‌های نگهداری حیوانات

۲۸..... ۳-۱-۱-۲. تجهیزات

۳۰..... ۲-۲. روش‌های استفاده شده در پژوهش

۳۰..... ۱-۱-۲-۲. آزمون فرمالین

۳۱..... ۲-۱-۲-۲. جراحی و کانول گذاری

۳۲..... ۳-۲. گروه‌های مورد آزمایش

۳۴..... ۴-۲. اکتساب و آنالیز داده‌ها

..... فصل سوم

..... نتایج

۳۵..... ۱-۳. یافته‌های آزمون فرمالین

۳۵..... ۱-۱-۳. اثرات تزریق ۱۷بتا- استرادیول به داخل LPGi بر رفتارهای درد در مدل آزمون فرمالین

۳۵..... ۱-۱-۱-۳. اثر تزریق سالین و DMSO به داخل LPGi روی رفتارهای درد در مدل آزمون فرمالین

۳۷..... ۲-۱-۱-۳. مقایسه نتایج آزمون فرمالین در دوزهای مختلف ۱۷بتا- استرادیول

۲-۱-۳. مقایسه نتایج آزمون فرمالین در دوزهای مختلف آنتاگونیست گیرنده ۱۷بتا- استرادیول: ICI

۴۱..... 182,780

۳-۱-۳. مقایسه نتایج آزمون فرمالین بین دوز ۰/۸ میکرومول ۱۷بتا- استرادیول به تنهایی و همراه با ۲۵

۴۳..... نانومول ICI 182,780 درون LPGi

..... فصل چهارم

..... بحث

۴۷.....	۱-۴. آزمون فرمالین .....
۴۸.....	۱-۱-۴. اثر ۱۷بتا- استرادیول بر رفتارهای دردی در آزمون فرمالین .....
۵۲.....	۲-۱-۴. اثر ICI 182,780 بر رفتارهای دردی در آزمون فرمالین .....
۵۲.....	۳-۱-۴. نقش گیرنده‌های استروژنی در اثر ضددردی ۱۷بتا- استرادیول در آزمون فرمالین .....
۵۶.....	نتیجه‌گیری .....
۵۷.....	پیشنهادات .....
.....	فصل پنجم.....
.....	مراجع .....
۵۸.....	مراجع .....

## فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱. پایه نخستین فرضیه کنترل پنجره‌ای در شاخ پشتی نخاع ..... ۴
- شکل ۱-۲. نقش مسیرهای پایین‌روی نورآدرنژیک در تعدیل درد ..... ۵
- شکل ۳-۱. موقعیت هسته LPGi در تشکیلات مشبک پل مغز-بصل‌النخاع ..... ۷
- شکل ۴-۱. هسته‌ی LPGi به محرک‌های دردناک پاسخ داده و یکی از مراکز مهم ارائه‌کننده پیام‌های درد و اطلاعات حسی پیکری به LC می‌باشد ..... ۱۱
- شکل ۵-۱. سنتز de novo استروئیدهای نورواکتیو از جمله استروژن‌ها و آندروژن‌ها در سیستم عصبی مرکزی از کلسترول ..... ۱۳
- شکل ۶-۱. طرح شماتیک اثرات ژنومیک و غیرژنومیک استرادیول ..... ۱۵
- شکل ۷-۱. مکانیسم‌های فرضی عملکرد استرادیول ..... ۱۶
- شکل ۱-۳. مقایسه رفتارهای درد در آزمون فرمالین میان گروه‌های کنترل، شم و حلال ..... ۳۷
- شکل ۲-۳. مقایسه رفتارهای القا شده با فرمالین میان گروه کنترل و ۱۷بتا- استرادیول در دوزهای ۰/۱، ۰/۴ و ۰/۸ میکرومول داخل LPGi ..... ۳۸
- شکل ۳-۳. منحنی دوز- پاسخ دوزهای مختلف تزریق ۱۷بتا- استرادیول داخل LPGi برای رفتارهای القا شده با فرمالین ..... ۴۲
- شکل ۴-۳. مقایسه رفتارهای درد در آزمون فرمالین میان گروه کنترل و ICI 182,780 در دوزهای ۲۵ و ۵۰ نانومول به داخل هسته LPGi ..... ۴۳
- شکل ۵-۳. مقایسه رفتارهای ناشی از تزریق فرمالین میان گروه کنترل، ۱۷بتا- استرادیول و گروهی که ۱۵ دقیقه پیش از تزریق ۱۷بتا- استرادیول به داخل هسته LPGi، ۲۵ نانومول ICI 182,780 دریافت کرده بودند ..... ۴۵



# فصل اول

مقدمه و مروری بر منابع

## ۱-۱. مقدمه

براساس تعریف انجمن جهانی مطالعه درد<sup>۱</sup> (IASP)، "درد یک احساس ناخوشایند و یک تجربه عاطفی است که یا با یک آسیب بافتی بالفعل و/یا نهفته همراه می‌باشد یا به عنوان تخریب بافتی قلمداد می‌شود". دردی که بیشتر از ۳ ماه به درازا بکشد به عنوان درد مزمن نامیده می‌شود و یکی از بزرگترین مشکلات سلامتی در کشورهای توسعه‌یافته است. با آن که درمان درد حاد مطلوب است هنوز نیاز افراد رنجور از درد مزمن حل نشده است؛ و این امر بار سنگین مالی و هیجانی را به افراد رنجور از درد مزمن، وابستگان و اجتماع تحمیل می‌نماید [۱]. بهبود روش‌های تشخیصی درد مزمن و ایجاد روش‌های درمانی جدید امری ضروری است، اما دستیابی به این روش‌ها نیازمند تجارب بیشتر است. بنابراین فهم مکانیسم‌هایی که در تولید، ماندگاری و تعدیل درد مزمن نقش دارد ضروری می‌باشد.

از ۳۰ سال پیش مهار پنجره‌ای (کنترل دریچه‌ای<sup>۲</sup>) درد شناخته شده است؛ با این مفهوم که اطلاعات دردی که از پوست، احشاء و دیگر بافت‌ها به شاخ پشتی نخاع<sup>۳</sup> (DH) می‌رسند، دست نخورده به مناطق بالاتر انتقال نمی‌یابند و در این ناحیه نیز تاحدودی تعدیل می‌گردند [۲]. ساقه مغز نقش محوری و اساسی در تنظیم دروازه انتقال و مهار پنجره‌ای درد دارد. اطلاعات درد از مسیرهای نخاعی- مشبکی و نخاعی- مزانسفالیک به ساقه مغز انتقال می‌یابند. ساقه مغز در جامعیت دادن اطلاعات دردی با وضعیت هموستاز، سطح هیجانی و هوشیاری و پردازش‌های خودکار ورودی‌های درد نقش دارد؛ و مسیری را فراهم می‌کند که به صورت غیرمستقیم اطلاعات درد بعد از پردازش در ساقه مغز به مغز جلویی انتقال پیدا می‌کند.

چندین سیستم تعدیل درد در سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، پاسخ به تحریک دردزا را تعدیل می‌کنند. یکی از سیستم‌های درگیر در تعدیل درد مسیرهای پایین‌روی نورآدرنژیک می‌باشد. هسته پارازیگانتوسلولاریس کناری (LPGi) جزیی از این سیستم می‌باشد؛ که یک هسته مشبک واقع در قسمت

<sup>1</sup> International Association for the Study of Pain

<sup>2</sup> Gate Control Theory

<sup>3</sup> Dorsal horn of spinal cord

سری بصل‌النخاع است. نورون‌های این هسته ناهمگن پخش شده و از نظر اندازه به ۳ گروه کوچک، متوسط و بزرگ تقسیم می‌شوند [۳]. هسته‌ی LPGi ورودی‌هایی را از مناطق مختلف مانند هسته‌ی لوکوس سرولئوس (LC)، هسته‌ی دستجات منزوی، هسته‌ی PAG، رافه بزرگ، هسته Kolliker-Fuse، تشکیلات مشبک بصل‌النخاعی و ... دریافت می‌کند [۳]؛ که همه آنها نیز در تعدیل درد درگیر هستند [۳]. مهم‌ترین و واضح‌ترین وایران هسته LPGi به هسته LC می‌باشد [۴]. نورون‌های هسته‌ی LPGi به محرک‌های دردناک پاسخ داده و یکی از مراکز مهم ارائه‌کننده پیام‌های درد و اطلاعات حسی پیکری به LC می‌باشند [۳].

در افراد بالغ، استروئیدهای جنسی عملکرد مغز را با تعدیل انتقال عصبی تحت تاثیر قرار می‌دهند [۷-۵] و به عنوان استروئیدهای نورواکتیو شناخته می‌شوند [۸]. گیرنده‌های استروژنی آلفا و بتا ( $ER\alpha$  و  $ER\beta$ ) به طور گسترده در سراسر سیستم اعصاب مرکزی پراکنده شده‌اند. mRNA ایزوفریم  $ER\alpha$  ی گیرنده استرادیول در نورون‌های LPGi بیان می‌شوند [۹-۱۰]. علاوه بر گیرنده‌های داخل سلولی، استرادیول اثراتش را از طریق اتصال به گیرنده‌های غشایی سایر نوروترانسمیترها و کانال‌های یونی نیز اعمال می‌کند [۱۱]. مطالعات مختلفی که اثر دستکاری هورمون‌های جنسی روی آستانه درک درد را بررسی کرده‌اند نتایج مبهم و دوپهلویی را به دست آورده‌اند. افزایش، کاهش و عدم تغییر آستانه درک درد توسط استرادیول نشان داده شده است [۱۶-۱۲]. بسیاری از مطالعات اخیر نقش استروئیدهای جنسی را فقط در پاسخ به محرک‌های دردی حاد بررسی کرده‌اند [۱۷-۱۹]. علی‌رغم کم بودن مطالعات درد مداوم و مزمن، هم بی‌دردی و هم پردردی القا شده با استرادیول گزارش شده است [۲۳-۱۸]. اما غلظت و نحوه تزریق استرادیول، روش‌های سنجش درد و جنس حیوانات مورد استفاده در مطالعات مختلف متفاوت بوده است.

علی‌رغم نتایج بحث برانگیز، نقش LPGi و استروئیدهای نورواکتیو از جمله استرادیول در پردازش درد به طور جداگانه بررسی شده است ولی تاکنون نقش گیرنده‌های استروژنی LPGi در پردازش اطلاعات درد، تعدیل درد و درک آن مطالعه نشده است. بنابراین بررسی اثر ۱۷بتا- استرادیول روی تعدیل درک درد توسط LPGi مورد سوال این پژوهش است. در صورت مشخص شدن نقش ۱۷بتا- استرادیول در تعدیل درک درد

در LPGi این فرضیه شکل خواهد گرفت که ممکن است ۱۷بتا- استرادیول اثرات تعدیلی خود را با تغییر فعالیت نورونی در این هسته اعمال نماید. هدف از این پژوهش بررسی اثرات تزریق ۱۷بتا- استرادیول به داخل هسته LPGi بر پاسخ رفتاری به درد و نوع گیرنده‌های دخیل در آن، می‌باشد.

## ۱-۲. درد

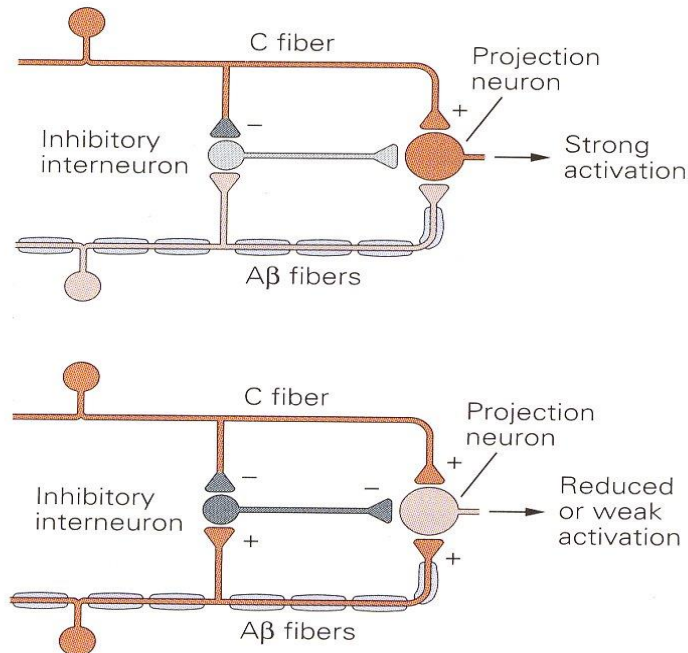
### ۱-۲-۱. تعریف درد

درد یکی از مدالیته‌های حسی پیکری است که عملکرد حفاظتی مهمی دارد. درد عاملی هشدار دهنده هنگام وقوع یا احتمال بروز آسیب‌های بافتی می‌باشد تا از آنها پیشگیری شود و/یا محافظت به عمل آید. درد پایدار، که عامل اصلی ترغیب بیمار به نگرشات پزشکی و مایه تشخیص بسیاری از شرایط کلینیکی است، به دو دسته تقسیم می‌شود: الف- درد Nociceptive که حاصل پرکارسازی مستقیم گیرنده‌های درد است؛ و ب- درد Neuropathic که ناشی از آسیب اعصاب محیطی یا مرکزی می‌باشد.

### ۱-۲-۲. کنترل درد

هر چند Carpenter و همکاران در سال ۱۹۶۵ کنترل پایین‌روی ورودی‌های حسی راه‌های بالارو را نشان دادند، اما وجود یک سیستم تعدیل ویژه درد به طور واضح توسط وال و ملزاک در تئوری فرضیه کنترل پنجره‌ای مطرح شد که در این تئوری روی وجود اثرات فوق نخاعی تأکید شده است. وجود تارهای عصبی A $\delta$  و این نوع عصب‌گیری پایه نخستین فرضیه کنترل پنجره‌ای درد می‌باشد که به طور شماتیک در شکل ۱-۱ آمده است. براساس این تئوری استتاله نورون‌ها با هر دو ورودی دردی و غیردردی تحریک می‌شوند. اگر اینترنورون‌های مهاری توسط آوران‌های A $\beta$  تحریک شوند باعث کاهش انتقال درد می‌گردند،

ولی این نورون‌ها به وسیله آوران‌های C مهار می‌گردند و با رفع مهار از روی استتاله نورون‌ها سبب افزایش درد می‌شوند. بنابراین تعادل میان این دو نوع ورودی می‌تواند شدت درد را کنترل کند [۲۴-۲۵].



شکل ۱-۱. پایه نخستین فرضیه کنترل پنجره‌ای در شاخ پشتی نخاع [۲۵].

### ۱-۲-۲-۱. سیستم پایین‌روی نورآدرنژیک تعدیل درد

نخاع ورودی‌های نورآدرنژیک خود را از هسته‌های نورآدرنژیک واقع در نواحی A5، A6 (هسته لوکوس سرولئوس) و A7 (هسته ساب سرولئوس) دریافت می‌کند [۲۶-۲۸]. انشعابات این نواحی به شاخ خلفی (DH)<sup>۱</sup>، شاخ شکمی (VH)<sup>۲</sup> و ناحیه اینترمدیولترالیس (IML)<sup>۳</sup> نخاع وارد می‌شوند [۲۸]. زیر گروه‌های مختلف آدرنوسپتورهای آلفا-۱ و آلفا-۲ در پایانه‌های نورون‌های آوران اولیه، نورون‌های بالارو (PN)<sup>۴</sup> و

<sup>۱</sup> Dorsal horn of spinal cord

<sup>۲</sup> Ventral horn of spinal cord

<sup>۳</sup> Intermediolateral part of spinal cord

<sup>۴</sup> Projection neurons

اینترنورون‌های شاخ خلفی نخاع بیان می‌شوند [۲۷-۲۹]. مسیرهای پایین‌روی نورآدرنرژیک فعالیت خودبخودی نسبتاً کمی دارند که تحت تاثیر محیط داخلی و خارجی موجود زنده تغییر می‌کند؛ به عنوان مثال اعمال محرک دردی شدید رهایش نورآدرنالین را در نخاع افزایش می‌دهد که با بی‌دردی القا شده با استرس در شاخ خلفی نخاع مطابقت دارد [۲۸،۲۷]. مطالعات بسیاری نقش ضددردی<sup>۱</sup> آدرنوسپتورهای آلفا-۲ ( $\alpha 2$ -AR) را نشان داده‌اند [۳۱،۳۰،۲۸،۲۷] که به طور شماتیک در سمت چپ شکل ۱-۲ آمده است. آگونیست‌های  $\alpha 2$ -AR و تحریک نورون‌های پایین‌روی نورآدرنرژیک اثر تحریکی نورون‌های آوران اولیه (PAF) روی نورون‌های بالارو (PN) را تعدیل کرده و رهایش نوروترانسمیترهای دردزایی مثل گلوتامات و ماده P را از پایانه‌های آنها کاهش می‌دهند [۲۷]. علاوه‌براین، تحریک نورون‌های پایین‌روی نورآدرنرژیک با مهار PN و تحریک اینترنورون‌های مهاری (ININ) انتقال اطلاعات درد در طول مسیرهای بالارو را کاهش می‌دهد [۲۷]. مسیرهای پایین‌روی نورآدرنرژیک علاوه‌بر اثر مهاری، انتقال اطلاعات درد را در طول مسیرهای بالارو تسهیل می‌نمایند [۲۸] که به طور شماتیک در سمت راست شکل ۱-۲ نشان داده شده است. تحریک نورون‌های پایین‌روی نورآدرنرژیک با تحریک PN و مهار اینترنورون‌های مهاری انتقال اطلاعات درد را در طول مسیرهای بالارو افزایش می‌دهد [۲۸]. فعال شدن  $\alpha 2$ -AR فعالیت نورونی را سرکوب می‌کند در حالی که برانگیختگی سلولی با فعال شدن  $\alpha 1$ -AR افزایش می‌یابد [۲۸].

#### ۱-۱-۲-۲-۱. هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس کناری (LPGi)

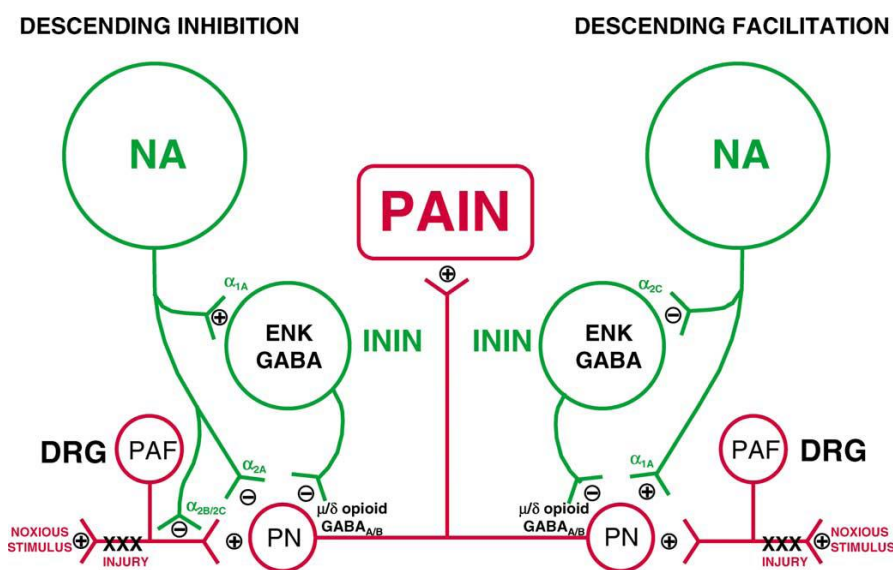
این هسته جزو تشکیلات مشبک پل مغزی-بصل‌النخاعی است که در ناحیه سری-شکمی-کناری بصل-النخاع<sup>۲</sup> (RVM) واقع شده است (شکل ۱-۳). این هسته برای اولین بار در سال ۱۹۵۶ توسط Baxte و Olzewski معرفی گردید [۳۲]. این هسته در بخش سری به هسته مشبک کناری<sup>۳</sup> محدود می‌شود. در

<sup>۱</sup> Antinociception

<sup>۲</sup> Rostral Ventrolateral Medulla

<sup>۳</sup> Lateral Reticuler Nucleus

بخش میانی با هسته‌های زیتون تحتانی<sup>۱</sup> و ژیگانتوسلولاریس<sup>۲</sup> و در سمت کناری با هسته عصب سه قلو و هسته Interpolis مجاور است و در ناحیه پشتی آن، هسته‌ی مهمب<sup>۳</sup> قرار دارد [۳۴،۳۳]. هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس بخش وسیعی از تشکیلات مشبک بوده و به دو قسمت پشتی<sup>۴</sup> و کناری<sup>۵</sup> تقسیم می‌شود. قسمت کناری آن به نام پاراژیگانتوسلولاریس کناری یا LPGi یک هسته مشبک واقع در قسمت سری



شکل ۱-۲. نقش مسیرهای پایین‌روی نورآدرنژیک در تعدیل درد [۲۸].

بصل‌النخاع است. این ناحیه به عنوان حس‌گر شیمیایی<sup>۶</sup> بصل‌النخاع بوده و اعمال قلبی-عروقی و تنفسی را تنظیم می‌نماید. هسته LPGi در موش‌های صحرایی در جهت سری-دمی<sup>۷</sup> کشیده شده و دارای ابعاد زیر می‌باشد:  $3/3$  mm طول،  $1/0.5$  mm قطر بزرگ و  $1$  mm قطر کوچک آن که به صورت پشتی-شکمی می‌باشد (شکل ۱-۳).

<sup>1</sup> Inferior Olive

<sup>2</sup> Nucleus Gigantocellularis

<sup>3</sup> Nucleus Ambiguus

<sup>4</sup> Nucleus paragigantocellularis dorsalis

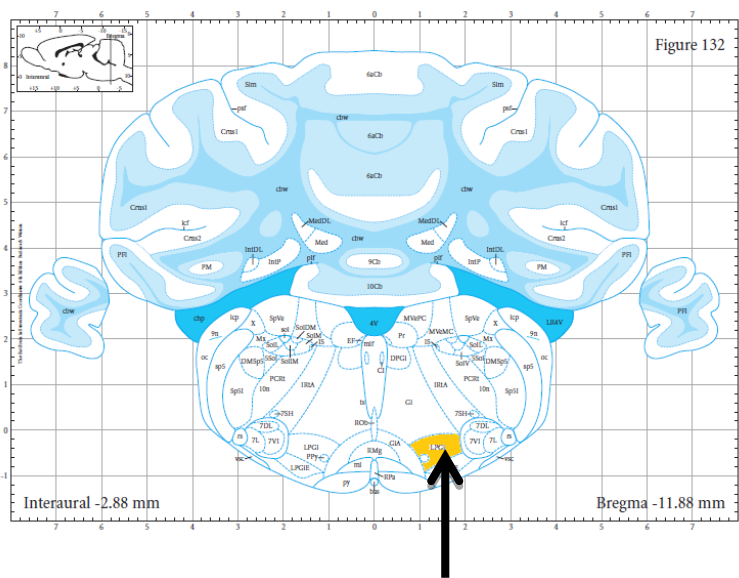
<sup>5</sup> Nucleus paragigantocellularis lateralis

<sup>6</sup> Chemosensitive

<sup>7</sup> Rostrocaudal

۱-۱-۱-۲-۲-۱. ویژگی های سلولی هسته LPGi

نورون های هسته LPGi ناهمگن پخش شده و از نظر اندازه به ۳ گروه کوچک، متوسط و بزرگ تقسیم می شوند [۳]. هشتاد درصد نورون های موجود در هسته LPGi گلوتامات ارژیک هستند گلوتامات در فرآیند انتقال عصبی تحریکی، درک درد و رله کردن محرک دردناک در نخاع نقش مهمی را ایفا می کند [۳۵]. نورون های هسته LPGi حاوی گابا (GABA)، نوروپپتیدها، مونوآمین ها، ماده P (SP)، انکفالین [۳۶-۳۸]، پپتید پانکراسی (VIP)، فاکتور رها کننده کورتیکوتروپین (CRF)، دینورفین، نوروتنسنین، سوماتوستاتین (SST)، سروتونین (5-HT)، استیل کولین (Ach) و نورآدرنالین (NA) هستند [۳۹، ۴۰]. مطالعات وجود گیرنده های GABA<sub>A</sub> را با پراکندگی گسترده در نواحی مختلف سیستم اعصاب [۴۱] از جمله RVL<sup>1</sup> نشان داده است و هسته LPGi به عنوان یکی از هسته های کنترل کننده مرکزی درد جزئی از آن است [۴۲، ۴۳]. حضور گیرنده های اپیوئیدی نیز در این هسته گزارش شده است؛ زیرا تحریک گیرنده های GABA<sub>A</sub> [۴۱]، گیرنده های اپیوئیدی [۴۴، ۴۵] و گیرنده های آلفا دو-آدرنرژیک این هسته به بی دردی منجر می شود [۴۶]. همچنین LPGi منبع غنی نورون های کولینرژیک در ساقه مغز موش صحرایی است



شکل ۱-۳. موقعیت هسته LPGi در تشکیلات مشبک پل مغز- بصل النخاع [۴۷].

<sup>1</sup> Rostral Ventrolateral Medulla



[۳۸]. نورون‌های سروتونرژیک LPGi همراه با نورون‌های سروتونرژیک هسته رافه منبع اصلی ره‌ایش سروتونین در لامینا سطحی نخاع هستند [۴۸]. در هسته‌های پارازیگانتوسلولولاریس (nPGi) گیرنده‌های استروژنی آلفا ( $ER\alpha$ ) و گیرنده‌های آندروژنی (AR) به کمک تکنیک ایمنوهیستوشیمی نشان داده شده است [۹]. قسمت سری-شکمی-میانی پیاز مغز یک ناحیه هتروژنیک است که در بر گیرنده چندین هسته می‌باشد: NRM (ساختار غنی از نورون‌های سروتونرژیک)، در بخش پشتی یا پهلوئی شامل ژیگانتوسلولولاریس مشبک و قسمت آلفای ژیگانتوسلولولاریس و هسته پارازیگانتوسلولولاریس کناری (LPGi) می‌باشد. هر یک از این هسته‌ها در مسیر پایین‌رو درد شرکت دارند و به نام سوبسترای راه تسهیلی پایین‌رو (DF) و راه مهاری پایین‌رو (DI) بر روی شاخ پشتی نخاع عمل می‌کنند. در قسمت سری-شکمی-میانی پیاز مغز چندین گروه نورونی بر پایه تفاوت عملکردی شناسایی شده است [۵۴-۵۱]: ۱-off-cellها: اپیوئیدها به طور غیرمستقیم فعالیت نورونی آنها را افزایش می‌دهند و به وسیله ورودی دردزاد مهار می‌شوند. آنها پیش از رفلکس درد توقفی گذرا را در تخلیه نورونی خود نشان می‌دهند و در مهار پایین‌روی درد شرکت دارند ۲-on-cellها: که اپیوئیدها فعالیت آنها را مهار می‌کنند و به وسیله ورودی دردزاد تحریک می‌شوند و راه تسهیلی پایین‌رو را شروع می‌کنند [۵۵-۴۹].

### ۱-۲-۲-۱-۲. آوران‌های هسته‌ی LPGi

هسته‌ی LPGi از مناطق مختلف عصب دریافت می‌کند. از هسته‌ی لوکوس سرولئوس<sup>۱</sup> (LC) نورون‌هایی به هسته‌ی LPGi وارد می‌شوند. همچنین آوران‌هایی از هسته Kolliker-Fuse، تشکیلات مشبک بصل‌النخاعی، هسته‌ی دستجات منزوی، هسته‌ی PAG، رافه بزرگ و هسته‌ی Supraoculomotor به هسته‌ی LPGi وارد می‌شوند [۳]. تمامی این آوران‌ها از مراکز نشأت می‌گیرند که از مهم‌ترین نواحی مرکزی کنترل‌کننده درد هستند.

<sup>1</sup> Locus Coeruleus

۱-۲-۲-۱-۱-۳. وایران‌های هسته‌ی LPGi

مهم‌ترین و واضح‌ترین وایران هسته LPGi به هسته LC وارد می‌شود. البته ارسال وایران‌های LPGi به مناطق پیرامونی LC<sup>۱</sup> نیز گزارش شده است [۵۶]. بیشترین نوروترانسمیتر رشته‌های وایران هسته‌ی LPGi در هسته‌ی LC، اسید آمینه تحریکی گلوتامات می‌باشد [۴]. البته میزان کمی از رشته‌های هسته‌ی LPGi در هسته‌ی LC مهاری بوده و در پایانه خود GABA ترشح می‌کنند [۵۶]. رشته‌های ترشح‌کننده استیل‌کولین از LPGi به مناطق هیپوتالاموس پستی-کناری خلفی<sup>۲</sup>، مغز قدامی و برخی مناطق ساقه مغز و هسته رافه بزرگ که در تعدیل درد نقش دارد، ارسال می‌شوند. رشته‌هایی از این هسته به نورون‌های پیش-گرهی سمپاتیکی ارسال می‌شود [۵۷].

۱-۲-۲-۱-۴. نقش‌های فیزیولوژیک هسته‌ی LPGi

نورون‌های هسته‌ی پاراژینگانتوسولولاریس در اعمال متفاوتی همچون رفتار جنسی، تنظیم دستگاه قلب و عروق، کنترل تنفس، تنظیم فشار خون، بیداری، هوشیاری و نیز درد و بی‌دردی<sup>۳</sup> نقش دارند [۳۵، ۳۴]. این هسته در اعتیاد و سندرم ترک نیز درگیر است [۵۸]. استتاله‌های نورون‌های سروتونرژیک LPGi بارورفلکس قلبی القا شده با محرک گرمایی قوی و آسیب رسان را مهار می‌کنند [۴۸]. نورون‌های استروژنی در این هسته قرار گرفته‌اند و در کنترل پایین‌روی درد درگیر هستند [۱۱]. اعمال فیزیولوژیک این هسته به وسیله نوروترانسمیترهای مختلفی که در آن رها می‌گردند انجام می‌شود؛ از جمله می‌توان ره‌ایش سروتونین در رفتار جنسی، استیل‌کولین در تنظیم سیستم قلبی-عروقی و درد و اکسید نیتریک در احساس درد را نام برد [۵۹، ۳۹، ۳۲].

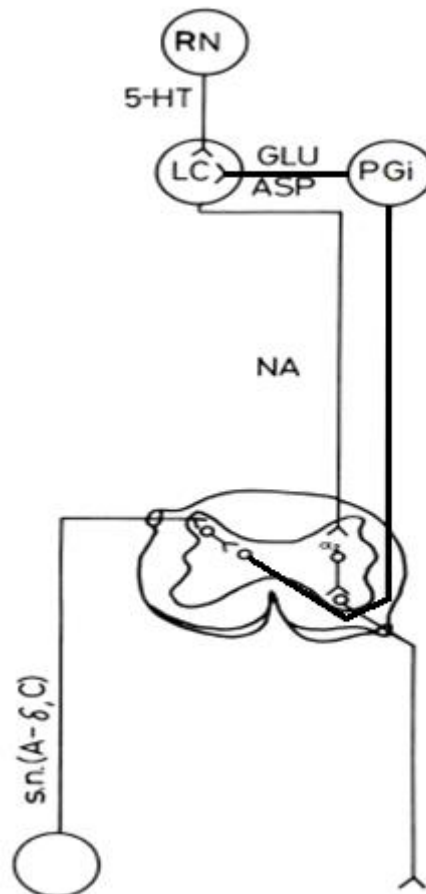
<sup>۱</sup> Peri-coeruleus

<sup>۲</sup> Dorsolateral Posterior Hypothalamus

<sup>۳</sup> -Analgesia

۵-۱-۱-۲-۲-۱. نقش هسته‌ی LPGi در پردازش درد

نورون‌های هسته‌ی LPGi به محرک‌های دردناک پاسخ داده و یکی از مراکز مهم ارائه‌کننده پیام‌های درد و اطلاعات حسی پیکری به LC می‌باشند [۳]. تحریک توسط محرک‌های دردناک، تحریک الکتریکی و شیمیایی سبب افزایش شلیک نورون‌های این هسته می‌شود؛ این هسته نیز به نوبه خود از طریق وایران‌های تحریکی گلوتامات‌ارژیک خود باعث تحریک هسته LC می‌شود. تحریک هسته LC سبب افزایش شلیک نورونی آن و افزایش رهایش نوروترانسمیتر در شاخ خلفی نخاع می‌گردد؛ که این امر به کاهش انتقال عصبی درد<sup>۱</sup> و در نتیجه به کاهش درد منجر می‌شود که به طور شماتیک در شکل ۴-۱ نشان داده شده است.



شکل ۴-۱. هسته‌ی LPGi به محرک‌های دردناک پاسخ داده و یکی از مراکز مهم ارائه‌کننده پیام‌های درد و اطلاعات حسی پیکری به LC می‌باشند [۵۶].

<sup>1</sup> Nociceptive transmission

تحریک الکتریکی LPGi باعث کاهش پاسخ به درد می‌شود، ولی تخریب آن سبب پردردی می‌شود [۶۰]. تحریک LPGi باعث رهایش نورآدرنالین در نخاع می‌شود که این اثر با واسطه سیستم کولینرژیک صورت می‌گیرد [۶۱]. علاوه بر این نشان داده شده است که داروهای بی‌دردی‌زای اوپیوئیدی و آلکالوئید مورفین می‌توانند باعث تحریک هسته LPGi شده و از این طریق سبب القا اثرات بی‌دردی شوند [۴۷]. LPGi در تقویت اثرات داروهای مخدر درگیر است؛ مورفین از طریق فعال کردن رسپتورهای خود در هسته LPGi، سیستم مهاری پایین‌رو را فعال می‌نماید و از این طریق با مکانیسم‌هایی که در شکل‌گیری اینترفاز و فاز دوم آزمون فرمالین نقش دارند، مداخله می‌کند [۶۲]. تحریک الکتریکی LPGi اثرات ضدردی قوی را ایجاد می‌کند [۶۳]. در این راستا پاسخ نورون‌های نخاعی به تحریک آسیب‌رسان از طریق تحریک مستقیم LPGi [۶۴-۶۶] با واسطه گیرنده‌های سروتونین نخاعی نشان داده شده است [۶۷-۶۹]. نورون‌های LPGi در پردازش اطلاعات درد القا شده با فرمالین به عنوان یک محرک دردناک و التهاب‌زا درگیر هستند [۷۰]. تزریق لیدوکائین به داخل هسته LPGi سبب کاهش درد در آزمون صفحه داغ و مرحله اینترفاز، فاز اول و قسمت اول فاز دوم آزمون فرمالین می‌شود [۷۱]. گیرنده‌های OX1R LPGi در اثرات ضدردی ناشی از اورکسین A (ORXA) در آزمون فرمالین درگیر می‌باشند. این گیرنده‌ها ممکن است نقش بالقوه‌ای در پردازش اطلاعات درد ناشی از تعدیل پایین‌روی درد ایفا کنند [۷۲]. محرک‌های دردناک گرمایی از طریق نورون‌های سروتونینی و غیرسروتونینی سبب فعال شدن هسته LPGi و انتقال پیام‌های درد می‌شوند [۷۳، ۵۱]. تزریق دو طرفه لیدوکائین به هسته LPGi به طور کامل پاسخ‌های ضدردی مورفین را مهار می‌کند [۷۴]. هسته‌های LPGi و PAG سیستم ضدرد اوپیوئیدی را سازماندهی می‌کنند که با یکدیگر و با هسته‌های رافه همکاری می‌کنند [۷۵]. اثر بی‌دردی ناشی از مورفین در هسته PAG به وسیله تعدادی از ساختارهای موجود در ناحیه RVM بصل‌النخاع از جمله LPGi وساطت می‌شود [۷۴]. تخریب هسته LPGi موجب حذف رفتار محرومیت هسته LC می‌شود [۷۶]. مهار نورون‌های هسته LPGi به وسیله لیدوکائین باعث مهار فعالیت نورون‌های LC می‌شود [۳].