

## اثر تزریق محیطی وازوپرسین در کاهش دردهای حاد و مزمن در موش سوری

حسین میلادی گرجی، دکتر عباسعلی وفایی، دکتر علی رشیدی پور\*

\* گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

### چکیده

**سابقه و هدف:** مطالعات قبلی نشان می‌دهد که احتمالاً وازوپرسین می‌تواند نقش مهمی در کنترل دردهای محیطی حاد و مزمن داشته باشد. بر این اساس، هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر وازوپرسین بر دردهای حاد و مزمن در سه مدل *Hot Plate*, *Tail Flick* و تست فرمالین در موش سوری می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی از ۶۰ سر (۶ گروه ده تایی) موش سوری نر نژاد آلبینو با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده گردید. به گروه آزمایش دسموپرسین ۱۰ میکروگرم به ازا هر کیلوگرم وزن و به گروه کنترل هم حجم آن سالین، ۱۰ دقیقه قبل از ارزیابی درد بصورت داخل صفاقی تزریق شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که وازوپرسین اثر ضد دردی در دردهای حاد و مزمن در هرسه مدل آزمون نسبت به گروه کنترل دارد ( $p < 0.01$ ).

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** وازوپرسین نقش مهمی در کاهش علائم دردهای حاد و مزمن محیطی بازی می‌کند. این ماده ممکن است نقشی به عنوان تنظیم کننده آندوزین برای کنترل درد داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** درد حاد و مزمن، بی دردی، وازوپرسین

### مقدمه

لذا بر این اساس در مطالعه حاضر اثر ضددردی وازوپرسین با دوز ۱۰ میکروگرم به ازا هر کیلوگرم (۷) به صورت تزریق داخل صفاقی با سه مدل *Hot plate*, *Tail flick* و تست فرمالین در موشهای سوری ارزیابی گردید.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۶۰ سر موش سوری نر نژاد آلبینو با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شد. موش‌ها به صورت گروههای ده تایی در قفس‌های پلاستیکی و در اتاقی با شرایط محیطی و درجه حرارت مطلوب حدود  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد و دوره ۱۲ ساعت روشنایی و در حالی که غذا و آب به طور آزادانه در اختیار داشتند نگهداری شدند.

داروی وازوپرسین به صورت آمپول دسموپرسین استات (میزین) ۴ میکروگرم در میلی لیتر محلول در آب مقطر و ساخت شرکت

آرژینین وازوپرسین (AVP) نوناپتیدی است که به صورت مرکزی در هیپotalamus سنتز می‌شود. وازوپرسین احتمالاً به عنوان یک میانجی عصبی و یا یک تعديل کننده عصبی و نیز به عنوان یک فاکتور ضد تب طبیعی عمل می‌نماید (۱)، همچنین نقش مهمی در آزمونهای رفتاری بازی می‌کند (بهبود یادگیری و حافظه) (۲). گیرنده‌های وازوپرسین به صورت زودگذر و ناپایدار در نواحی متعدد در طول تکامل همراه با مسیرهای درد مثل هسته رافه، لوکوس سرونیوس، هسته‌های تری ژرمنیال نخاعی و ماده خاکستری طباب نخاعی بیان گردیده است (۳). در بین پیتیدهای نخاعی که در تعديل درد دخالت دارند، تنها سوماتوستاتین به صورت اختصاصی انتقال محرك دردنک را بلوك می‌کند و نقش وازوپرسین cck-8 و نوروتانسین ناشناخته باقی مانده است (۴). برخی مطالعات نشان دادند که بدنبال تجویز داخل بطنی و ایتراتکال وازوپرسین در موشهای سوری و رت، بی دردی وابسته به دوز ایجاد گردید (۶,۵).

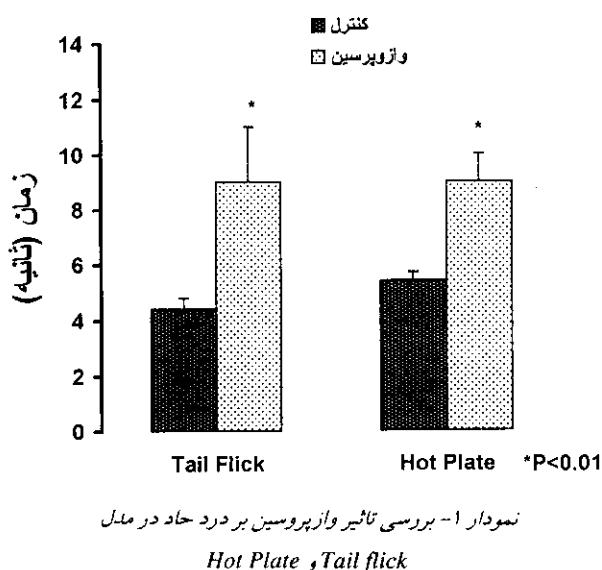
می شود در پریوردهای زمانی ۵ دقیقه اول برای درد حاد و ۱۵ تا ۴۰ دقیقه بعد به عنوان شاخص درد مزمن اندازه گیری شد.

در نهایت ارزیابی آماری با کمک آزمون آماری  $t$  تست صورت گرفت و  $p < 0.05$  به عنوان ملاک معنی دار بودن مورد بررسی قرار گرفت.

لازم بذکر است در تمام آزمایشات سعی گردید بر اساس پروتکل حمایت از حیوانات آسیب غیر ضروری به موشها وارد نگردد.

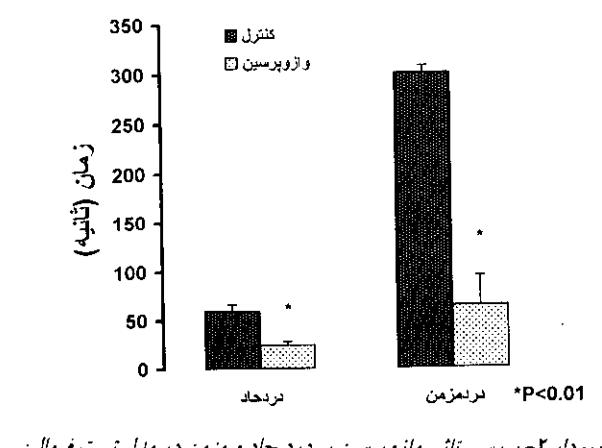
### یافته ها

همانطور که در مدل Tail flick و Hot plate در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است پاسخ به درد در گروه آزمایش نسبت به گروه کترول از نظر آماری تفاوت معنی داری نشان می دهد ( $p < 0.01$ ). این بدان معنی است که واژوپرسین در گروه آزمایش ایجاد بی دردی نموده است.



نمودار ۱- بررسی تاثیر واژوپرسین بر درد حاد در مدل

Hot Plate و Tail flick



نمودار ۲- بررسی تاثیر واژوپرسین بر درد حاد و مزمن در مدل تست فرمالین

Malmo کشور سوئد بود که در این مطالعه به گروه آزمایش در هر سه مدل، ۱۰ میکروگرم به ازا هر کیلوگرم و به گروه کترول هم حجم آن سالین، ۱۰ دقیقه قبل از ارزیابی درد به صورت داخل صفاقی تزریق شد. داروی فرمالین ۵٪ از محتوی فرمالین ۳۷٪ استاندارد و با رفیق کردن آن بوسیله آب مقطر تهیه شد.

روش ارزیابی درد در مدل های مختلف به شرح زیر بود:

### Tail flick

به منظور ارزیابی اثر ضد دردی در مدل درد حاد، دستگاه Tail flick (شرکت پویای ارمغان مشهد) مورد استفاده قرار گرفت. شدت نور مورد استفاده برابر ۵۰ بود و از زمان ۱۳ ثانیه به عنوان قطع نوردهی (Cut off time) به منظور ممانعت از آسیب بافتی استفاده شد. مدت زمان تاخیر در کشیدن دم (Latency) به عنوان پاسخ به درد حاد اندازه گیری شد.

### Hot plate

این دستگاه برای سنجش حساسیت نسبت به درد حاد استفاده می شود. دستگاه شامل یک صفحه به قطر ۱۹ سانتی متر می باشد که از طریق مقاومت الکتریکی داغ می شود و مجهز به زمان سنج و ترمومترات نیز می باشد. دیوارهای از جنس پلکسی گلاس به ارتفاع ۱۲ سانتی متر این صفحه را محصور می کند. دراین آزمایش درجه گرماهی صفحه ۵۲ درجه سانتیگراد تنظیم گردید. حیوان را روی صفحه داغ قرار داده زمان سنج را روشن کرده و زمانیکه حیوان شروع به لیسیدن پاهای جلویی و یا بالا بردن پاهای عقبی (پرش) می کند به عنوان نقطه پایان و شاخص درد در نظر گرفته شد و فوراً زمان سنج را متوقف می کردیم، در صورت عدم واکنش حیوان در برابر درد بعد از ۴۵ دقیقه (Cut off) آزمایش را خاتمه داده و حیوان را از محل صفحه داغ بر می داریم.

### تست فرمالین

وسیله انجام آزمایش شامل یک چهارپایه آلومینیومی بود که روی آن صفحه شیشه ای قرار گرفته و بر روی صفحه شیشه ای، قیف دهان گشادی قرار دارد. در فاصله ای از سطح شیشه ای و سطح افق، آیینه ای با زاویه ۴۵ درجه قرار گرفته است و مشاهدات را آسانتر می کند. در روز انجام آزمایش، موشها جداگانه و به منظور تطابق با محیط ۳۰ دقیقه قبل از تزریق در زیر قیف شیشه ای قرار داده می شوند. در زمان آزمایش ۲۵ میکرولیتر فرمالین با غلظت ۵٪ به صورت زیر جلدی به کف پای موش سوری تزریق شد. کل زمانی که (بر حسب ثانیه) صرف لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده

در مطالعه‌ای عنوان شد که در زمان افزایش حاد فشار خون بی‌دردی ایجاد می‌شود که عامل بالا برندۀ فشار خون ممکن است از طریق گیرنده‌های بارورسپتور شناخته شده در محل اتصال هسته‌های مجاور بطنی و هسته دسته منزوی موجب آزاد سازی واژوپرسین از هسته‌های مجاور بطنی نیز فیرهای واژوپرسینرژیک را از راه شاخه خلفی جانبی به طناب نخاعی ارسال می‌دارند بنابراین در این حالت، واژوپرسین از طریق گیرنده شبه  $V_1$  واژوپرسینی در طناب نخاعی ایجاد بی‌دردی می‌نماید (۹) و در مطالعه دیگری اشاره شد که این بی‌دردی وابسته به نوعی از گیرنده واژوپرسینی می‌باشد که در فعالیت تنگ کنندگی عروقی آن دخالت دارد (۱۰,۵).

لازم به یادآوری است که اثر ضد دردی واژوپرسین در سه مدل مختلف در این پژوهش احتمالاً از طریق مکانیسم‌های مختلفی (مرکزی و محیطی) صورت می‌گیرد. همچنین احتمال تاثیر بر دردهای التهابی نیز مطرح می‌باشد (فرماین تست).

بنابراین با توجه به یافته‌های فوق، واژوپرسین به صورت محیطی اثر ضد درد دارد که این تاثیر احتمالاً از طریق اثر مستقیم بر نخاع و نیز وابسته به گیرنده  $V1$  می‌باشد. البته لازم به ذکر است که باید در مورد مکانیسم ضد دردی آن تحقیقات بیشتری به عمل آید. با توجه به نداشتن عوارض چندان در این دوز و سهولت جذب از راه بینی و در دسترس بودن قطره آن در داخل کشور، تجویز آن را می‌توان در بیماران توصیه نمود.

یافته‌های مربوط به تست فرماین در نمودار ۲ آورده شده است. در این گروه نیز پاسخ به درد در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل در مدل‌های حاد و مزمن از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p < 0.01$ ) به عبارت دیگر واژوپرسین در گروه آزمایش ایجاد بی‌دردی نموده است.

## بحث

یافته‌های فوق نشان می‌دهند که واژوپرسین به صورت سیستمیک نیز به طور قابل توجهی میزان دردهای محیطی را در هر سه مدل آزمون کاهش داده است که این نتایج با یافته‌های قبلی محققان دیگر که اثر این دارو را از طریق روشهای مرکزی ارزیابی کردند، همخوانی دارد. در مطالعه‌ای نشان داده شد با قطع عرضی طناب نخاعی در رت، تجویز واژوپرسین به صورت اینتراتکال موجب مهار رفلکس Tail flick گردید ولی در رت سالم موجب ضد دردی شده است که تاثیر مستقیم نخاعی واژوپرسین را با فعل نمودن گیرنده اختصاصی ثابت می‌نماید (۶). فیرهای نزولی محتوى واژوپرسین در اینجا موجب تعديل انتقال حسی نخاعی می‌شود (۸). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد در رت‌هایی که غده فوق کلیه آنها برداشته شده است، اثر ضد دردی اوپیونیدی تقویت گردید و نشان داده شد که واژوپرسین نقش اساسی را ایفا نموده است (۹). این در حالی است که تزریق نالوکسان و نالترکسون به صورت سیستمیک هیچ اثری بر ضد دردی واژوپرسین نداشت. لذا اثر ضد دردی واژوپرسین از طریق گیرنده اوپیونیدی نمی‌باشد (۶,۵).

## REFERENCE

1. Jachimowicz A, Holy Z, Wisniewski K. The Participation of in the facilitator effect of AVP on memory. *Acta Neurobiol Exp Warsz* 1998;58(1): 37-45.
2. Engelmann M, Bures J, Landgraft F. Vasopresin administration via microdialysis in to the septum interferes with the acquisition of spatial memory in rats. *Neuroscience letters* 1992; 1469-72.
3. Fitzgerald M. Neurobiology of fetal and neonatal pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Text book of pain*. Churchill Living Stone. London, 1994; p:160.
4. Chruszak J, Chruszak S, Martin E. Nonopioid, peptides for analgesia . *Acta Neurobiol Exp* 1993; 53(1): 289-96.
5. Berson BS, Bernston GG, Zipf W, et al. Vasopresin induced antinociception: an investigation in to its physiological and hormonal bias. *J Endocrinol* 1983; 113(1): 337-73.
6. Thurston CL, Campbell IG, Culhane ES, et al. Characterization of intrathecal vasopresin induced antinociception, scratching behavior , and motor suppression. *J Peptides* 1992; 13(1): 17-25.
7. حاج زاده م، میلادی گرجی ح، جلالی ا، اسماعیلی ح. تاثیر واژوپرسین بر فراموشی ایجاد شده به دنبال شوک الکتریکی ایجاد شده در رت. *محله علمی پژوهشی کومش (دانشگاه علوم پزشکی سمنان)* ، ۱۳۸۱؛ شماره ۱۰، پائیز و زمستان، صفحات ۷۵ تا ۸۳

8. Robinson DA, Wei F ,Wang GD, et al. Oxytocin mediates stress induced analgesia in adult mice. *J Physiol* 2002; 540(2): 593-606.
9. Ratka A, de Kloet ER. Vasopresin and adrenalectomy induced sensitivity to Morphine. *Eur J Pharmacol* 1988; 153(1): 65-71.
10. Watkins LR, Thurston CL, Fleshner M. Phenylephrine induced antinociception investigation of potential neural and endocrine bases. *Brain Res* 1990; 528(2): 273-84.