IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

۱ (۳)، ۱۶۵-۱۵۸ پاییز ۱۳۹۶

مقاله پژوهشی

تاثیر تزریق کاپسایسین، آگونیست گیرنده TRPV1، به ناحیه دور قنات مغزی بر اثر ضد دردی مرفین در تست تکان دم در موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

معصومه طاهری ازندریانی[*1]، عبدالرحمن صریحی[2]، علیرضا کمکی[2]، امیرحسین امام[2و3]

۱. گروه زیست شناسی دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان
۲. مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب ، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان
۳. واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان فرشچیان ، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان

دریافت: ۳ تیر ۹۴ پذیرش: ۲۵ آذر ۹۴

چکیده

مقدمه: نوروپاتی در بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس گزارش شده است. تعدیل درد توسط ناحیه اطراف قنات مغزی (PAG) موضوع یکسری از تحقیقات طولانی بوده است. وجود گیرنده‌های اپیوئیدی و TRPV1 در این ناحیه شناسایی گردیده است. در این مطالعه ما نقش تزریق کاپسایسین به داخل PAG در تست بی دردی مرفین با تست تکان دم در موش‌های دیابتی را بررسی نموده‌ایم.

روش‌ها: در این مطالعه از ۲۴ سر موش نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. با استفاده از جراحی استریوتاکسی کانول‌گذاری در PAG انجام شد. نوروپاتی دیابتی بوسیله تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ ۶۰ mg/kg) القا گردید. ۲۸ روز پس از تزریق STZ جهت تایید نوروپاتی تست‌های صفحه داغ و ون فری (von frey) انجام شد. در روز آزمون (روز ۲۹) جهت بررسی میزان درد تست تکان دم انجام شد. ۱۵ دقیقه پس از تجویز زیر جلدی مرفین (۵ mg/kg)، کاپسایسین (۱۰ nmol/µl) به ناحیه PAG تزریق و ۵ دقیقه بعد تست درد انجام شد. زمان شروع تست تکان دم صفر در نظر گرفته شد و زمان تاخیر پاسخ تکان در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ ثبت گردید.

یافته‌ها: تست‌های ون فری و صفحه داغ پایین بودن آستانه درد در موشهای دیابتیک در مقایسه با گروه کنترل را به اثبات رساند. بر اساس مقایسه نتایج تست تکان دم در موش‌های دیابتی تزریق موضعی کاپسایسین به داخل هسته PAG اثر ضد دردی مرفین در دقایق ۱۵، ۳۰ و ۴۵ و۶۰ را افزایش داد.

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد که تحریک گیرنده‌های TRPV1 در ناحیه PAG در موش‌های دیابتی تاثیرات ضد دردی مرفین را تقویت می‌کند. این مطالعه شواهد مبنی بر تداخل سیستم کاپسایسینوئیدی و اپیوئیدرژیک در تنظیم کاهش درد را تأیید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: استرپتوزوتوسین، دیابت، قنات مرکزی، گیرنده TRPV1، ، نوروپاتی

مقدمه

دیابت یکی از علل بسیار شایع نوروپاتی می‌باشد [۱، ۲]. درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که با حساسیت بیش از حد نسبت به محرک‌های غیر دردناک (آلودینیا) و یا محرک‌های دردناک (هیپرآلژزیا) مشخص می‌شود [۲]. هیپرآلژزی ناشی از نوروپاتی محیطی یکی از شکایت‌های مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت محسوب می‌شود و کیفیت زندگی این افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳].

مطالعات متعدد نشان داده اند که ناحیه خاکستری اطراف قنات مغزی (Periaqueductal Gray; PAG) از مراکز

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: masoomehtahery@yahoo.com
وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir
پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

مهم تعدیل درد می‌باشد [۴]. نورون‌های این ناحیه دارای گیرنده‌های گابا، اپیوئیدی و کاپسایسین از جمله (vanilloid transient receptor 1; TRPV1) هستند [۵]. اپیوئیدها از ترکیبات عمده داروهای مسکن برای درمان نوروپاتی می باشند ولی به علت ایجاد تحمل و بروز عوارض جانبی کارایی مطلوب را ندارند [۶]. TRPV1 یکی از گیرنده‌های کانال‌های وانیلوئیدی به شمار می‌آید. کانال‌های وانیلوئیدی توسط محرک‌های متفاوتی از قبیل کاپسایسین، کاهش pH، درجه حرارت بالا و تغییرات ولتاژ تحریک می‌شوند [۱]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ناحیه PAG دارای گیرنده‌های TRPV1 می‌باشد که در تعدیل درد نقش دارند [۵، ۷].

کاپسایسین، ماده محرک اصلی موجود در فلفل قرمز تند می‌باشد که از گیاهان گونه کاپسیسیوم به دست می‌آید [۸]. کاپسایسین با تاثیر بر الیاف عصبی بدون میلین با قطر کم و رهایش ماده P وCGRP (Calcitonin gene related peptide) از آن‌ها موجب جلوگیری ازانتقال ایمپالس‌های عصبی می‌گردد [۹]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تحریک گیرنده های TRPV1 سبب مهار آلودینیای موجود در موش‌های دیابتی می‌شود [۱۰]. از طرف دیگر یافته های قبلی نشان داده است که تزریق کاپسایسن به درون هسته PAG سبب پردردی و متعاقب آن بی دردی می گردد [۷]. البته در مطالعه مذکور صرفا انتقال درد توسط گیرنده های کاپسایسین در هسته مذکور مورد مطالعه قرار گرفته است.

با توجه به نقش ناحیه PAG در تعدیل درد و وجود گیرنده‌های اپیوئیدی و TRPV1 در این ناحیه چنین به نظر می‌رسد که شناخت مکانیسم تعدیل درد توسط مرفین و مشتقات آن و نیز برهم کنش این سیستم با گیرنده‌های TRPV1 بتواند نقش مهمی در تعدیل درد نوروپاتی دیابتی داشته باشد. در این مطالعه تاثیر تجویز موضعی کاپسایسین در ناحیه خاکستری اطراف قنات مغزی در بی دردی مرفین در موشهای نوروپاتی دیابتی مورد تحقیق قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور تهران استفاده گردید. حیوانات در مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی همدان و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی، چرخه تاریکی روشنایی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از سازگاری حیوانات با شرایط آزمایشگاهی، موش ها بطور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم گردیدند. ملاحظات اخلاقی مطابق اصول کار با حیوانات ازمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان رعایت شد.

در این مطالعه از کاپسایسین (شرکت Wako ژاپن)، مرفین (Temad ایران) و استرپتوزوتوسین (سیگما آلمان) استفاده شد. کاپسایسین در محلول سالین حاوی ۲۰٪ EtOH ۱۰٪ poly oxyethylene sorbitan monooleate حل شد. مرفین در محلول سالین حل شد. قبل از القای دیابت میزان قند خون موش‌ها اندازه‌گیری شد که قند خون طبیعی (زیر mg/dl ۱۵۰) داشتند. جهت ایجاد دیابت در موش‌ها استرپتوزویسین (STZ) ۶۰ mg/kg در سیترات بافر ۰/۱ نرمال با pH ۴/۵ حل شد و پس از ۸ ساعت ناشتایی بصورت داخل صفاقی به موش-ها تزریق شد. ۳ روز پس از تزریق STZ میزان قند خون مجدداً با گلوکومتر اندازه گیری شد. موش های با قند خون بالاتر از ۲۵۰mg/dl دیابتی در نظر گرفته شدند [۱۰، ۱۱].

برای کانول‌گذاری، حیوان‌ها توسط تزریق داخل صفاقی پنتوباربیتال سدیم ۲۰٪ با دوز ۱۰ mg/kg بیهوش شدند و در دستگاه استریوتاکس قرار داده شدند. پوست سر برش داده شد و پس از تعیین نقاط برگما و لامبدا با کمک اطلس پاکسینوس ناحیه PAG با مختصات (DV: 5 mm, AP: -8.4 mm, ML: +1.9 mm) مشخص گردید [۱۲]. پس از علامت گذاری با استفاده از مته دندانپزشکی در محل مذکور منفذی به اندازه قطر کانول راهنما (سر سوزن شماره ۲۳) ایجاد و کانول راهنما توسط دستگاه استریوتاکس در زیر سخت شامه بالای هسته PAG قرار گرفت و بوسیله دو پیچ کوچک و سیمان دندانپزشکی بر روی استخوان جمجمه ثابت شد. پس از دوره بهبودی ۱۰ روزه، تزریقات با در ناحیه PAG به کمک کانول شماره ۳۰ به طول ۶ میلیمتر و با سرنگ هامیلتون (۱۰ میکرولیتری) در حجم ۰/۵ میکرولیتر در مدت زمان ۴۵ تا ۶۰ ثانیه انجام شد.

در تست تکان دم (Tail-Flick latency, TFL) اشعه‌ای با شدت ۵ به وسیله دستگاه تست تکان دم ساخت شرکت آرا طب فن-ایران در نقاط مختلف دم تابانده شد. مدت زمان تاخیر در بروز رفلکس نخاعی که منجر به خارج کردن دم از مسیر

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

تابش می‌گردد به عنوان TFL بیان می‌شود. هر حیوان در یک فاصله زمانی یک ساعته بایستی هر ۱۵ دقیقه یک بار مورد تست قرار گیرد. با حذف نواحی ابتدایی و انتهایی، دم به چهار قسمت مساوی تقسیم و علامت‌گذاری شد. هر بار پس از تثبیت وضعیت حیوان نور در ناحیه مورد نظر از دم حیوان تابانده شد و زمان تکان دم بر حسب ثانیه ثبت گردید. حرکات ناگهانی و سریع دم حیوان جهت خارج شدن از مسیر تابش نور حاکی از آستانه بروز درد است و پایان تست تلقی گردید و زمان پاسخ ثبت شد. به منظور جلوگیری از تخریب بافتی در صورت عدم بروز پاسخ رفلکس تکان دم طی ۱۰ ثانیه پس از زمان شروع تابش، اشعه حرارتی (بر اساس تنظیم قبلی دستگاه) قطع گردید (cut off time) [۱۳].

جهت تایید القاء نوروپاتی یک روز قبل از انجام تزریق داخل ناحیه PAG (روز ۲۸ ایجاد دیابت) تست‌های صفحه داغ و ون فری بر روی موش‌های دیابتی و سالم انجام گردید.

برای تعیین تغییرات در پاسخ های گیرنده درد از تست صفحه داغ (Hot plate) استفاده شد. دمای سطح صفحه فلزی دستگاه ۵۱-۵۰ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد [۱۴] و عکس‌العمل حیوان برای لیس زدن پای جلو روی صفحه داغ نشان دهنده آستانه تحمل موش بود. بر این اساس زمان مورد نظر بر حسب ثانیه اندازه‌گیری می‌شد. این تست جهت بررسی هایپرآلژزیا حرارتی و مقایسه موش های نوروپاتی دیابتی با موش های سالم پس از ۴ هفته از تزریق STZ انجام شد.

تست ون فری (Von frey) به منظور بررسی آلودینیای مکانیکی و مقایسه موش‌های سالم و نوروپاتی دیابتی استفاده شد. ست ون فری از شرکت WPI ساخت کشور امریکا خریداری شد. برای انجام این تست قلم‌هایی تهیه شده اند که نوک این قلم ها دارای موهای پلاستیکی با ضخامت‌های متفاوت هستند. ۱۵ دقیقه قبل از شروع تست موش را داخل اتاقک‌های با کف فلزی مشبک قرار دادیم تا به محیط عادت کنند. پس از بی‌حرکتی حیوان کف پای موش به ترتیب توسط قلم‌های کوچک و سپس قلمهای بزرگ تحریک گردید. برای هر قلم این عمل سه مرتبه تکرار گردید. هر قلمی که موش به آن واکنش نشان داد و پای خود را بلند نمود به عنوان آستانه تحریک درد مکانیکی در نظر گرفته شد و شماره آن ثبت گردید (شماره قلم های تست۲ تا ۶۰ گرمی). cut off برای حیوان ۶۰ گرم در نظر گرفته شد. این تست نیز همانند تست صفحه داغ جهت بررسی آلودینیای مکانیکی و مقایسه موش های نوروپاتی دیابتی با موش های سالم ۴ هفته پس از تزریق STZ انجام شد.

روز ۲۹ پس از تزریق داخل صفاقی STZ آزمایش تعیین میزان درد آغاز شد. ۲۰ دقیقه قبل از انجام تست تکان دم، مرفین با دوز ۵ mg/kg به صورت زیر جلدی تزریق گردید. ۵ دقیقه قبل از تست نیز کاپسایسین و یا حلال به وسیله سرنگ همیلتون به درون PAG تزریق شد.

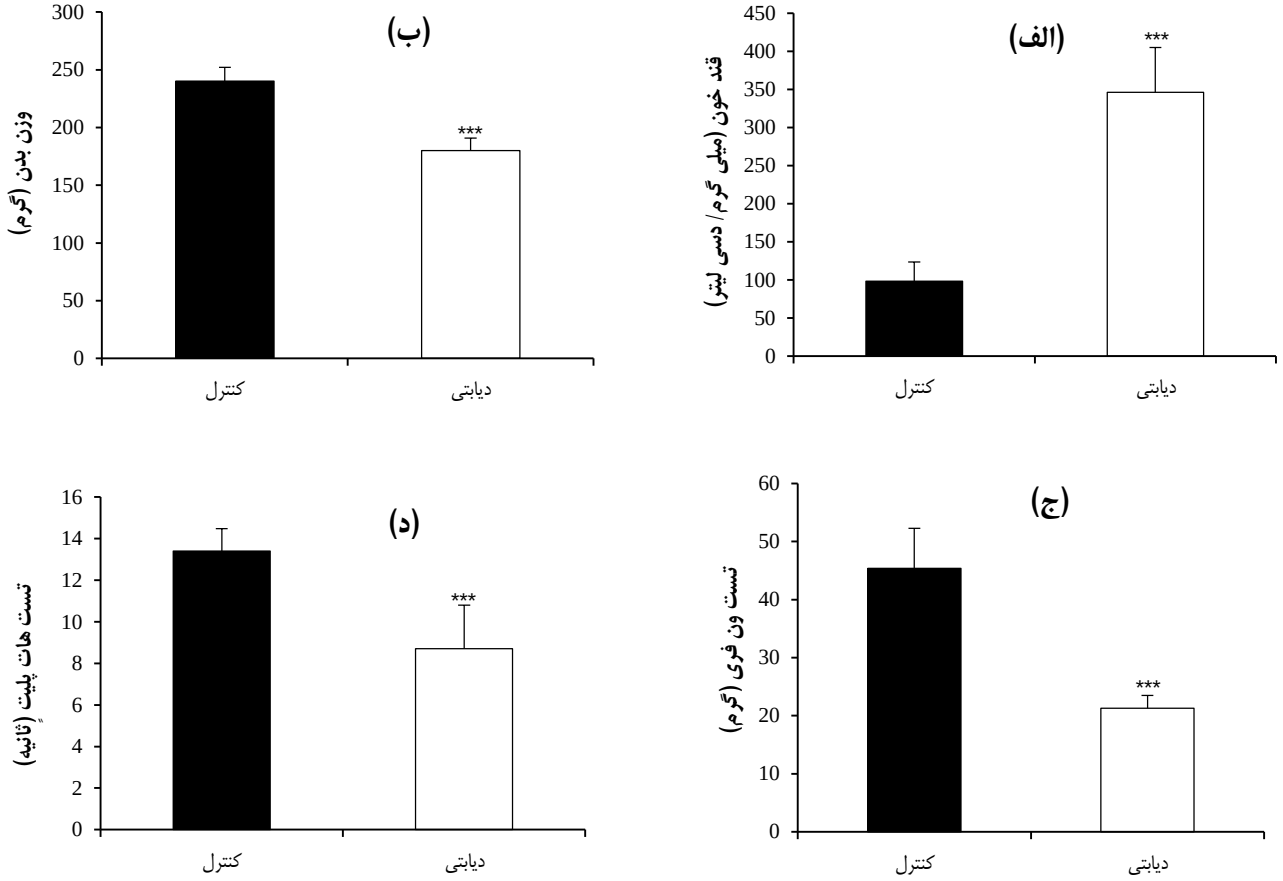
آزمایش اول: دراین آزمایش نتایج تست تکان دم در موش‌های گروه کنترل سالم (دریافت کننده حلال در ناحیه PAG و مرفین زیر جلدی) و موش‌های گروه آزمون سالم (دریافت کننده کاپسایسین درناحیه PAG و مرفین زیر جلدی) با یکدیگر مقایسه شد.

آزمایش دوم: در این آزمایش نتایج تست تکان دم در موش‌های کنترل مبتلا به نوروپاتی دیابتی (دریافت کننده حلال در ناحیه PAG و مرفین زیر جلدی) با موش‌های آزمون مبتلا به نوروپاتی دیابتی (دریافت کننده کاپسایسین درناحیه PAG و مرفین زیر جلدی) با یکدیگر مقایسه شد.

جهت تائید محل تزریق، در پایان آزمایشات پس از بیهوش نمودن حیوان توسط تیوپنتال پر فیوژن بافتی با استفاده از سدیم کلراید ۰/۹٪ و سپس فرمالدئید ۱۰٪ انجام شد. سپس جمجمه شکافته و مغز خارج گردید و داخل فرمالدئید تثبیت گردید. سپس مغز فیکس شده حیوانات در محل ورود کانول راهنما بطور دقیق برش داده شد و محل تزریق براساس موقعیت کانول راهنما و مقایسه با تصاویر اطلس پاکسینوس تعیین گردید و نمونه‌هایی که مورد تایید بافت‌شناسی قرار نگرفتند از بررسی آماری حذف شدند.

با استفاده از نرم افزار آماری SPSS برای بررسی وجود تفاوت درون گروهی از آزمون آنالیز واریانس با مدل Repeated Measures استفاده شد. همچنین برای مقایسه بین گروه‌ها در هر کدام از زمان‌های آزمایش از تست متعاقب توکی استفاده شد. داده های هر گروه به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است و در تمامی مراحل $p < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شده است.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]



نمودار ۱- سطح قند خون (الف)، وزن بدن (ب)، میزان آلودینیای مکانیکی در تست ون فری (ج) و میزان آلودینیای حرارتی در تست هات پلیت (د) دو گروه موش های سالم و نوروپاتی دیابتی. ***: تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل با $p < ۰/۰۰۱$. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

یافته‌ها

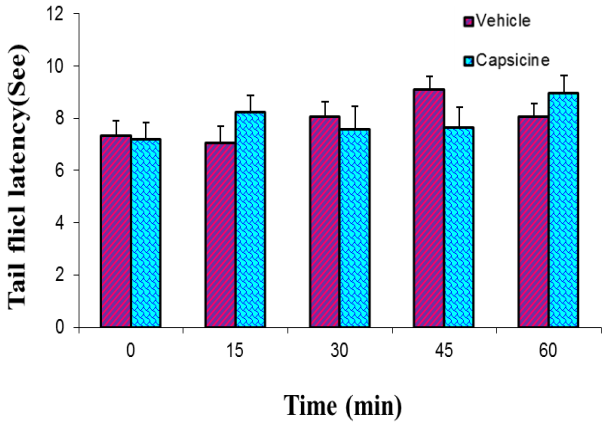
نمودار ۱ (الف) سطح قند خون و نمودار ۱ (ب) وزن بدن دو گروه موش‌های سالم و نوروپاتی دیابتی را نشان می‌دهد. مقایسه نتایج دو گروه تفاوت معنی دار گروه سالم و گروه دیابتی در میزان سطح قند خون و وزن بدن موش‌ها را نشان می‌دهد ($p < ۰/۰۰۱$).

میزان آلودینیای مکانیکی و حرارتی در دو گروه موش‌های سالم و نوروپاتی دیابتی در نتایج تست‌های ون فری و هات‌پلیت مقایسه شده است. همانطور که نمودار ۱ بخش‌های ج و د نشان می‌دهند، موش‌های مبتلا به به نوروپاتی دیابتی آستانه درد پایین‌تری نسبت به محرک های مکانیکی (C) و حرارتی (D) نشان دادند که تاییدکننده بروز نوروپاتی در موش‌های دریافت کننده STZ می باشد.

تزریق کاپسایسین به ناحیه PAG موش‌های غیر دیابتی دریافت‌کننده مرفین در زمانهای مختلف پس از تزریق تفاوت معنی‌دار آماری (آزمون Repeated Measures با ANOVA) بر آستانه درد ایجاد نکرد. این نتایج نشان می‌دهد تزریق کاپسایسین به داخل هسته PAG اثری بر بیدردی مرفین در موش‌های سالم ندارد (نمودار ۲).

نمودار ۳ نتایج مربوط به تست تکان دم در موش‌های دچار نوروپاتی دیابتی دریافت‌کننده کاپسایسین در هسته PAG را نشان می‌دهد. مقایسه نتایج با استفاده از آزمون Repeated Measures با ANOVA بر روی فاکتور زمان تفاوت معنی‌دار گروه آزمون نسبت به گروه کنترل متناظر را نشان داد. همچنین آزمون توکی در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۴۵ و۶۰ دقیقه پس از تزریق تفاوت معنی‌داری بین دو گروه با $p < ۰/۰۰۱$ را نشان داد. نتایج نشان می‌دهد که کاپسایسین در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق به ناحیه PAG سبب تقویت اثر بیدردی مرفین در تست تکان دم در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌شود.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]



نمودار ۲- اثر تزریق کاپسایسین در ناحیه PAG بر آستانه درد در موش‌های غیردیابتی دریافت‌کننده مرفین در مدل تکان دم. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.

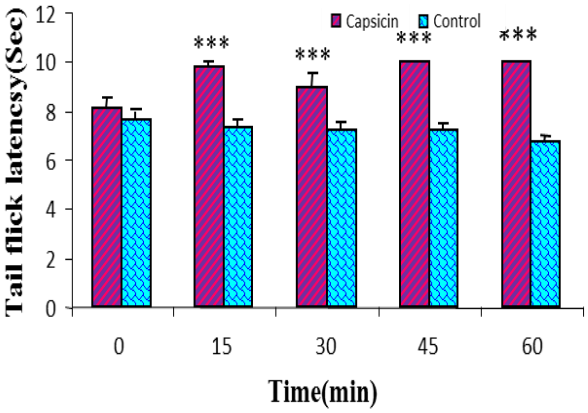
بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق کاپسایسین به داخل هسته PAG اثری بر بیدردی مرفین در موش های سالم ندارد. همچنین این تحقیق نشان داد که کاپسایسین در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق داخل PAG سبب تقویت اثر بی دردی مرفین در تست تکان دم در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی می شود.

به نظر می‌رسد تزریق موضعی کاپسایسین و مرفین به درون هسته PAG می‌تواند اثرات مستقیم برهم کنش این دو سیستم را در این ساختار مغزی نشان دهد. با توجه به بررسی منابع موجود چنین مطالعه‌ای برای اولین بار به انجام رسیده است. این مطالعه نشان داد که در تست تکان دم، در موش‌های صحرایی سالم تیمار توام کاپسایسین درون هسته PAG و مرفین زیر جلدی در مقایسه با گروهی که مرفین زیرجلدی به تنهایی دریافت کرده اند تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. براساس گزارش‌های قبلی اثرات کاپسایسن بر انتقال درد بصورت وابسته به زمان و دوگانه می‌باشد. بطوریکه نشان داده شده است که تزریق درون PAG کاپسایسن سبب پردردی و متعاقب آن بی دردی می گردد [۷]. البته در مطالعه مذکور صرفا انتقال درد توسط گیرنده‌های کاپسایسین در هسته مذکور مورد مطالعه قرار گرفته است و بر هم کنش این سیستم با سیستم اپئوئیدی نشان داده نشده است.

گیرنده‌های اپیوئیدی و گیرنده‌های TRPV1 در نقاط کلیدی مسیر درد واقع شده‌اند و پاسخ به درد را می‌توان با تحریک توام سیستم‌های اپیوئیدی و کاپسایسینوئیدی تعدیل نمود. ناحیه PAG از مهم‌ترین نواحی مغزی می باشد که در مکانیسم مهار نزولی مربوط به بی‌دردی که با اپیوئیدها مربوط می‌شود درگیر می‌باشد [۱۵]. همچنین حضور گیرنده‌های TRPV1 در بخش های مختلف سیستم عصبی از جمله هسته PAG گزارش شده است [۱۶]. مطالعات نشان می‌دهد تحریک این گیرنده ها از طریق فعال شدن مسیر های پایین رو ضد درد سبب بی‌دردی می‌گردد [۵]. هر چند حضور همزمان این دو گیرنده در هسته PAG به اثبات رسیده است اما مطالعه حاضر برهم کنش بین این دو سیستم را در موش‌های سالم نشان نداد، که می‌تواند به روش کاربرد دارو (در مورد مرفین زیر جلدی و در مورد کاپسایسین تزریق داخل هسته PAG)، مرتبط باشد.

در مطالعه حاضر تجویز استرپتوزویسین منجر به بروز نوروپاتی دیابتی گردید. این اختلال با افزایش سطح گلوکز خون و کاهش وزن موش های صحرایی همراه با آلودینیای مکانیکی و حرارتی تأیید گردید که با مطالعات قبلی مطابقت داشت [۱۷]. رسپتورهای TRPV1 که جزو کانال‌های وانیلوئیدی می‌باشد، علاوه بر ناحیه PAG در پایانه نورون های آوران محیطی نیز وجود دارند [۱۸، ۱۹]. در نوروپاتی ناشی از دیابت، تعداد این گیرنده ها در مراحل سیر بیماری تغییر می‌یابد [۱۰، ۱۹]. مطالعات قبلی نشان دادند که در موشهای مبتلا به نوروپاتی از طریق کاهش سروتونین هسته رافه مگنوس سیستم بی‌دردی مرفین تضعیف می‌گردد [۲۰]. هر چند در این



نمودار ۳- اثر تزریق کاپسایسین در ناحیه PAG در موش‌های دچار نوروپاتی دیابتی دریافت کننده مرفین در مدل تکان دم. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.***: تفاوت معنی دار با $p < ۰/۰۰۱$ نسبت به گروه کنترل.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

مطالعه تفاوت معنی‌داری بین اثر بی دردی مرفین در موش های سالم و نوروپاتیک مشاهده نشد (مقایسه گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده حلال درون هسته PAG) در نمودارهای ۲ و ۳)، با اینحال نتایج تست بیدردی مرفین در موش‌های دیابتی دریافت کننده کاپسایسین درون هسته PAG تقویت اثر ضد دردی مرفین را نشان می دهد. از طرف دیگر محمدی فرانی و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که تحریک گیرنده‌های TRPV1 سبب مهار آلودینیای موجود در موش‌های دیابتی می‌شود [۱۰]. از این جهت که در مطالعه حاضر اثر تزریق داخل هسته‌ای کاپسایسین همراه با اثر ضد دردی مرفین مورد بررسی قرار گرفته است، نتایج مطالعه حاضر با مطالعه محمدی فرانی و همکاران قابل مقایسه نمی‌باشد.

احتمالاً کاپسایسین هیپرآلژزیای نوروپاتی را از طریق افزایش پروتئین‌های TRPV1، افزایش فعالیت کانال یونی، افزایش بیان ژن رسپتورهای TRPV1، افزایش عملکرد رسپتورهای TRPV1 موجود در غشای سلولی نورون و یا تسهیل در بازگشت کانال‌های یونی به حالت اولیه از طریق افزایش فسفریلاسیون تعدیل می‌نماید [۱، ۹، ۱۹].

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که کاپسایسین در کاهش درد ناشی از نوروپاتی دیابتی موثر می‌باشد. از آنجا که ناحیه PAG باعث بروز اثرات ضددردی ترکیبات اپیوئیدی و غیراپیوئیدی می‌گردد و رسپتورهای TRPV1 در این ناحیه حضور دارند، وجود کاپساسین در این ناحیه سبب تقویت تاثیرات ضددردی مرفین می‌شود. با این حال مکانیسم دقیق این تاثیرات مشخص نیست و نیازمند انجام مطالعات تکمیلی می‌باشد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

م.ط.ا: انجام مطالعه و نگارش مقاله; ع.ص: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله; ع.ک: مشاوره; ا.ا: اجرای بخشی از مطالعه.

فهرست منابع

[1] Hong S, Wiley JW, Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. ***J Biolol Chem*** 280 (2005) 618-627.

[2] Freynhagen R, Bennett MI, Diagnosis and management of neuropathic pain. ***BMJ*** (2009) 339.

[3] Galer BS, Gianas A, Jensen MP, Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. ***Diabets Res Clin Pract*** 47 (2000) 123-128.

[4] Heinricher MM, Cheng ZF, Fields HL, Evidence for two classes of nociceptive modulating neurons in the periaqueductal gray. ***J Neurosci*** 7 (1987) 271–278.

[5] Palazzo E, Luongo L, de Novellis V, Berrino L, Rossi F, Maione S, Moving towards supraspinal TRPV1 receptors for chronic pain relief. ***Mol Pain*** 6 (2010) 1-11.

[6] Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R, Opioid complications and side effects. ***Pain Physician*** 11 (2008) S105-S120.

[7] McGaraughty S, Chu KL, Bitner RS, Martino B, El Kouhen R, Han P, Nikkel AL, Burgard EC, Faltynek CR, Jarvis MF, Capsaicin infused into the PAG affects rat tail flick responses to noxious heat and alters neuronal firing in the RVM. ***J Neurophysiol*** 90 (2003) 2702-2710.

[8] Buck SH, Burks TF, The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. ***Pharmacol Rev*** 38 (1986) 179-226.

[9] Van Der Stelt M, Di Marzo V, Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. ***Eur J Biochem*** 271(2004) 1827-1834.

[10] Mohammadi-Farani A, Sahebgharani M, Sepehrizadeh Z, Jaberi E, Ghazi-Khansari M, Diabetic thermal hyperalgesia: role of TRPV1 and CB1 receptors of periaqueductal gray. ***Brain Res*** 1328 (2010) 49-56.

[11] Rajalakshmi M, Anita R, β-cell regenerative efficacy of a polysaccharide isolated from methanolic extract of Tinospora cordifoliastem on streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. ***Chem Biol Interact*** 243 (2015) 45-53.

[12] Paxinos G, Watson C, ***The rat brain in stereotaxic coordinates***. 6th Edition. Boston: *Academic Press*, 2007.

[13] King TE, Joynes RL, Grau JW, The role of supraspinal systems and avoidance learning. ***Behav Neurosci*** 111(1997) 754-767.

[14] Guevara C, Fernandez AC, Cardenas R, Suarez-Roca H, Reduction of spinal PGE2 concentrations prevents swim stress-induced thermal hyperalgesia. ***Neurosci Lett*** 591 (2015) 110-114.

[15] Morgan MM, Ashley MD, Ingram SL, Christie MJ, Behavioral consequences of delta-opioid receptor activation in the periaqueductal gray of morphine

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

tolerant rats. ***Neural Plast*** (2009) 516328.

[16] Mezey E, Toth ZE, Cortright DN, Arzubi MK, Krause JE, Elde R, Guo A, Blumberg PM, Szallasi A, Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 97 (2000) 3655-3660.

[17] Sounvoravong S, Nakashima MN, Wada M, Nakashima K, Decrease in serotonin concentration in raphe magnus nucleus and attenuation of morphine analgesia in two mice models of neuropathic pain. ***Eur J Pharmacol*** 484 (2004) 217-223.

[18] McCall AL, The impact of diabetes on the CNS. ***Diabetes*** 41(1992) 557-570.

[19] Szallasi A, Cruz F, Geppetti P, TRPV1: a therapeutic target for novel analgesic drugs? ***Trends Mol Med*** 12 (2006) 545-554.

[20] Simone DA, Ngeow JY, Putterman GJ, LaMotte RH, Hyperalgesia to heat after intradermal injection of capsaicin. ***Brain Res*** 418 (1987) 201-203.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]

Research paper

Effect of capsaicin (TRPV1 receptor agonist) injection into the periaqueductal gray region on morphine antinociception in sterptozotocin induced diabetic rats using tail flick test

Masoomeh Taheri Azandaryani[1]*, Abdolrahman Sarihi[2], Alireza Komaki[2], Amir Hossein Emam[2,3]

1. Department of Biology, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, Iran
2. Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
3. Clinical Research Development Unit of Farshchian Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: 24 June 2015 Accepted: 16 December 2015

Abstract

Introduction: Neuropathy exists in many diabetic patients. The role of Periaqueductal Gray (PAG) region in pain modulation has long been investigated. Opioid and transient receptor potential vanilloid 1 (TPRV1) receptors are distributed in PAG. In this study, the role of intra-PAG injection of capsaicin on morphine analgesia was investigated in diabetic rats.

Methods: Twenty-four male Wistar rats (200-250g) were used in this study. Diabetes mellitus was induced by single i.p. injection of streptozotocin 60 mg/kg. Using stereotaxic surgery, a guide cannula was implanted in PAG. Twenty-eight days after STZ administration, neuropathy was confirmed by Von frey and hot plate tests. On day 29, morphine (5 mg/kg) was injected subcutaneously to diabetic rats. Capsaicin (10 nmol/µl) was injected into PAG 15 min later. Tail flick test was performed 5 min thereafter. Tail-flick latency was measured at 15, 30, 45 and 60 min after capsaicin administration.

Results: Von frey and hot plate tests confirmed the hyperalgesia in diabetic rats. Capsaicin microinjection increased morphine analgesia at 15, 30, 45 and 60 minutes after injection in diabetic rats.

Conclusion: It seems that activation of the TRPV1 receptors in PAG potentiates antinociceptive effect of morphine in diabetic rats. This study confirmed evidences indicating the interaction between capsicinoid and opioidergic systems in pain analgesia regulatory system.

Keywords: Diabetic rats, Neuropathy, Periaqueductal gray, Streptozotocin, TRPV1 receptor

Please cite this article as follows:
Taheri Azandaryani MT, Sarihi A, Komaki A, Emam AH, Effect of capsaicin (TRPV1 receptor agonist) injection into the periaqueductal gray region on morphine antinociception in sterptozotocin induced diabetic rats using tail flick test. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 1 (2017) 158-165.

*Corresponding author e-mail: masoomehtahery@yahoo.com
Available online at: http://ijpp.phypha.ir
E-mail: ijpp@phypha.ir

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-17]