

نقش سن و جنسیت بر پردردی ناشی از فشار روانی گروهی در موش صحرائی

دکتر بهرام سلطانی (PhD)^۱ - دکتر پروین بابایی (PhD)^۱

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

پست الکترونیک: soltani@gums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۴/۷ تاریخ پذیرش: ۸۸/۸/۲۷

چکیده

مقدمه: استرس موجب اختلال در سیستم‌های فیزیولوژی بدن می‌شود و توانایی مقابله با اثرات آن در تعیین سلامتی افراد مهم می‌باشد. امروزه با پیشرفت دنیای تکنولوژی استرس‌های اجتماعی بطور قابل ملاحظه‌ای در حال افزایش هستند. از جمله سیستم‌های فیزیولوژی بدن که تحت تاثیر استرس قرار می‌گیرد درد و آستانه تحمل آن است. پدیده بی‌دردی ناشی از استرس پدیده شناخته شده‌ای است، در حالی که در برخی شرایط استرس‌ها موجب پردردی می‌گردند. نوع استرس، مدت مواجه شدن و شدت استرس نقش تعیین کننده‌ای در ایجاد بی‌دردی یا پردردی دارد.

هدف: بررسی نقش سن و جنسیت بر پردردی ناشی از فشار روانی گروهی در موش صحرائی.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی تعداد ۶۰ موش صحرائی از نژاد ویستار جوان (با محدوده سنی ۳ ماه) و پیر (۲۸ ماه) جهت مطالعه بررسی نقش جنس و سن بر آستانه درد استفاده شد. هر گروه تجربی و کنترل شامل ۱۰ حیوان بود. سنجش درد بوسیله دستگاه Tail- flick قبل و بعد از استرس انجام پذیرفت. مدت زمان بی‌حرکت ماندن دم حیوان بر روی فتوسل دستگاه پس از تابش نور (منبع حرارتی) به ثانیه ثبت گردید.

جهت ایجاد استرس در قفس موش‌های صحرائی چهار سوراخ در هر طرف قفس ایجاد، دم حیوانات پس از عبور از این سوراخ‌ها به بدنه قفس توسط چسب لکوپلاست ثابت گردید. حیوانات به مدت ده روز و هر روز بمدت دو ساعت در این شرایط قرار گرفتند.

نتایج: قبل از شروع استرس تفاوت معنی داری بین آستانه تحمل درد بین گروه‌های مختلف نر و ماده وجود نداشت ($p > .05$). در حالی که گروه سنی پیر آستانه تحمل درد بالاتری نسبت به گروه جوان داشتند ($p < .001$). همچنین گروه اوراکتومی شده آستانه تحمل درد پایین‌تری نسبت به گروه شم نشان داد ($p < .05$). پس از اعمال استرس در تمام گروه‌ها اعم از پیر، جوان، ماده و نر اوراکتومی آستانه تحمل درد بطور معنی داری نسبت به قبل از استرس کاهش یافت.

میزان پاسخ پردردی بعد از استرس در دو جنس نر و ماده یکسان بود در حالی که در گروه اوراکتومی نسبت به شم بطور معنی داری بیشتر بود. همچنین گروه سنی پیر نیز پر درد بیشتری را در پاسخ به استرس نسبت به جوان نشان دادند.

نتیجه‌گیری: فشار روانی اجتماعی باعث پردردی در موش‌های صحرائی می‌شود. به نظر موش‌های پیر و ماده اوراکتومی شده در پاسخ به استرس روانی گروهی حساس‌تر بوده و دچار پردردی بیشتری می‌گردند.

کلید واژه‌ها: آستانه درد / تنش / جنسیت / حساسیت شدید به درد / عوامل سن / موش صحرائی

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره هجدهم شماره ۷۱، صفحات: ۴۷-۵۴

مقدمه

سیستم عصبی می‌گردد (۱). تغییر آستانه تحمل درد به هنگام مواجهه با استرس‌های گوناگون در مطالعات پیشین گزارش شده‌است. بر مبنای این مطالعات، مدل‌های مختلف القای استرس، الگوهای متفاوتی از بی‌دردی و پردردی را موجب می‌گردد. این تغییرات از طریق ساز و کارهای گوناگون در دستگاه اعصاب مرکزی و نخاع القا می‌گردد. مطالعات قبلی مدل‌های مختلف استرس و آزمایش‌ها درد بطور عمده نشان‌دهنده پدیده بی‌دردی (آنالژزی) بوده‌است (۲ و ۳). اخیراً پدیده پردردی (هایپرآلژزی) طولانی مدت پس از تجربه استرس‌های مکرر در جوندگان گزارش شده‌است (۴-۶). بطور مثال Quintero و همکاران در بررسی اثر استرس شنای ده

هرچند تشخیص و درمان درد قدمت چند هزار ساله دارد اما هنوز، یکی از مشکلات درمانی در آدمی کنترل درد می‌باشد. درد تجربه پنهان و پیچیده سیستم اعصاب مرکزی است که توسط عوامل درونی و بیرونی تعدیل می‌گردد. در سامانه عصبی مراکز و مسیرهای مختلفی جهت انتقال و کنترل درد وجود دارد. این فرآیند فیزیولوژی خود تحت تاثیر عوامل مختلف داخلی مثل سن، جنس، نژاد، گونه، و عوامل خارجی محیط زندگی، بخصوص محرک‌های استرس‌زا قرار می‌گیرد. استرس، یا هرگونه شرایط ناخوشایند و آزارسان یکی از ره‌آورد‌های دنیای تکنولوژی است که موجب اختلال در هموستاز فیزیولوژی بدن و نیز بروز بسیاری از اختلالات

داخلی در بر خواهد داشت. از آنجا که مطالعات محدودی به بررسی تفاوت آستانه تحمل درد در پاسخ به استرس روانی اجتماعی پرداخته است، در این مطالعه با القای فشار روانی گروهی در محیط زندگی حیوان، به مطالعه تاثیر فشار روانی گروهی (social conflict stress) با در نظر گرفتن جنسیت و سن بر تغییرات آستانه تحمل درد پرداختیم. نتایج این تحقیق به ارتقا درک و فهم ما از فیزیوپاتولوژی درد کمک نموده و در انتخاب درمان‌های مناسب جهت تسکین درد با توجه به سن و جنس تأثیرگذار خواهد بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعات تعداد ۵۰ ویستار جوان شامل موش‌های با محدوده سنی ۳ ماه و وزن ۱۸۰-۲۰۰ گرم (۲۰ نر و ۳۰ ماده) (n=30) و نیز ۱۰ موش نر پیر با وزن ۲۹۰-۳۵۰ گرم و سن ۲۸ ماه استفاده شد. تعداد حیوانات مورد استفاده در گروه‌های مقایسه اثر سن و جنسیت ۲۰ عدد موش بود و ۲۰ موش جهت مقایسه اوراکتومی و شام استفاده شد. حیوانات بصورت پنج تایی در هر قفس پلکسی در دمای $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. حیوانات دسترسی آزاد به غذا و آب (به استثنای مدت زمان آزمایش) داشتند. در کلیه مراحل اصول مندرج در پروتکل نگهداری و رعایت موازین اخلاقی و آزمایش با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی گیلان رعایت گردید. جهت ایجاد استرس از مدل Yumatov (۱۶) استفاده شد. بدین منظور در قفس پلکسی 20×30 سانتی‌متر، چهار سوراخ (مجموعاً هشت سوراخ) به قطر $1/5$ سانتی‌متر ایجاد گردید. دم حیوانات از سوراخ عبور و به بدنه خارجی قفس با چسب لکوپلاست ثابت می‌شد. بدین ترتیب در اعمال استرس تعداد ۸ موش (روبروی یکدیگر) قرار گرفتند. حیوانات دو ساعت در روز به مدت ۱۰ روز در این قفس نگهداری می‌شدند. گروه کنترل بدون بی‌حرکت شدن بمدت دو ساعت در قفس مشابه از نظر اندازه و ابعاد

دقیقه در روز بمدت ۳ روز، پردردی شیمیایی و مکانیکی تاخیری را گزارش نمودند (۵). همچنین در اثر استرس بی‌حرکتی (یکساعت در روز بمدت ۴۰ روز) پردردی حرارتی ایجاد می‌گردد (۷).

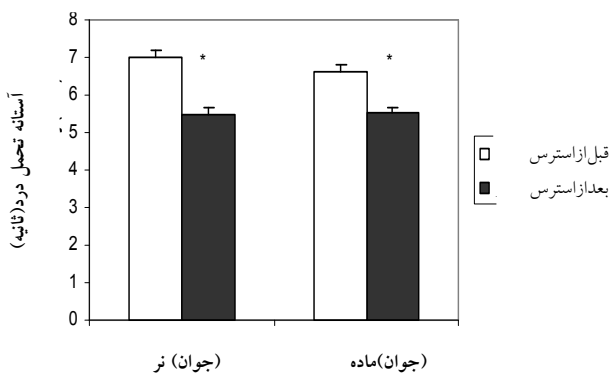
ساز و کارهای متعددی در القای بی‌دردی و پردردی ناشی از استرس دخیل هستند. Gear و همکاران در مطالعه خود نشان داده‌اند که محرک‌های استرس‌زا اثرات هورمونی و رفتاری متفاوتی را در حیوانات نر و ماده ایجاد می‌کنند (۸). از سال‌ها قبل شواهد قابل توجهی دال بر تفاوت قدرت ضد درد داروهای اپوئیدی در دو جنس مختلف در انسان مشاهده شده است، بعنوان مثال زنان به اثرات ضد درد داروهای مخدر آگونیست کاپا حساسیت بیشتری نسبت به مردان نشان می‌دهند (۹). مطالعه مشابه در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که موش‌های ماده به هنگام مواجه با واقعه استرس‌زا افزایش بیشتری در سطح پلاسمایی هورمون‌های آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و کورتیکواسترون نسبت به موش‌های نر نشان می‌دهند (۱۰). بنظر می‌رسد سیستم‌های مختلفی مانند هورمون‌های جنسی، مسیرهای درونی تعدیل درد و عوامل روانی بر پاسخ‌های درد وابسته به جنس اثر می‌گذارند (۱۱).

از طرف دیگر عامل سن نیز بر پاسخ‌دهی سیستم‌های فیزیولوژی بدن از اهمیت خاصی برخوردار است. در مطالعات قبلی صورت گرفته در حیوانات آزمایشگاهی و انسان تفاوت‌های رفتاری و شناختی مرتبط با سن در پاسخ به استرس گزارش شده است (۱۲-۱۴). همچنین میان استرس و ادراک بیماری‌های خلقی عصبی در سنین مختلف رابطه معنی‌داری وجود دارد (۱۵).

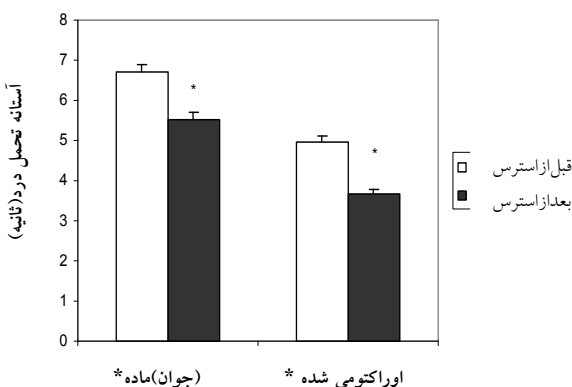
با توجه به اهمیت تسکین درد در سلامت جامعه و با در نظر گرفتن افزایش روز افزون استرس‌های محیطی، مطالعه و بررسی اثر استرس بر آستانه تحمل درد از اهمیت خاصی برخوردار خواهد بود. طبیعی است هر گونه تغییر کاهشی و یا افزایشی در احساس و درک درد، عواقب نامناسبی را بر هموستاز بدن و سلامت دستگاه‌های

پس از استرس موش‌های اوراکتومی شده کاهش شدید معنی‌داری در آستانه تحمل درد نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($p < .01$) (نمودار ۲).

نتایج بخش دوم آزمایش در ارتباط با نقش سن در آستانه تحمل درد نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری در آستانه تحمل درد در قبل از استرس موش‌های جوان و پیر بود (7.09 ± 0.3 و 10.89 ± 0.6 ثانیه) ($p < 0.001$). مقایسه میانگین آستانه تحمل درد بین گروه پیر و جوان بعد از اعمال استرس نیز تفاوت معنی‌داری نشان داد (نمودار ۳). این آزمایش‌ها نشان داد که مدل استرس که نوعی فشار روانی گروهی بود در هر دو رده سنی موجب پردردی شد و درصد پردردی در موش‌های پیر بیشتر از موش‌های جوان بود.



نمودار ۱: آستانه تحمل درد در دو گروه موش‌های صحرایی ماده و نر قبل و بعد از استرس روانی گروهی نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار می باشد. $*P < 0.01$ $p < 0.05$



نمودار ۲: آستانه تحمل درد در دو گروه موش‌های صحرایی ماده اوراکتومی شده و شم قبل و پس از استرس $*P < 0.01$

قرار گرفتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۰ صبح تا ۱ بعد از ظهر انجام پذیرفت.

آزمون Tail - flick: جهت سنجش آستانه تحمل درد حاد حرارتی در حیوانات گروه‌های مختلف از دستگاه Tail - flick ساخت کمپانی Harvard آمریکا استفاده گردید. پس از کالیبراسیون شدت نور و تنظیم cut off به منظور پرهیز از آسیب بافتی، حیوان درون محفظه مخصوص بصورت افقی قرار گرفت. دم موش آزادانه بر روی photo cell بصورتی قرار داده شد که محل تابش نور ۲-۳ سانتیمتر از بدن موش فاصله داشت. در این آزمایشات شدت نور ۷ و زمان ۱۵ ثانیه به عنوان cut off در نظر گرفته شد. برای هر حیوان زمان تأخیر عقب کشیدن دم پس از تابش نور بمدت ۳ بار و هر بار با فاصله زمانی ۱۰ دقیقه قبل از شروع استرس اندازه‌گیری و محاسبه گردید. همچنین سنجش آستانه تحمل درد یک ساعت پس از پایان آخرین جلسه استرس توسط همان فرد آزمایش‌کننده و همان شرایط دستگاه مجدداً تکرار شد. **آنالیز آماری:** برای مقایسه تفاوت‌های قبل و بعد در گروه‌ها از آزمون آماری paired-t-test و از آزمون t-test جهت ارزیابی داده‌های بین گروهی استفاده گردید. سطح معنی‌داری $p < 0.05$ لحاظ شد.

نتایج

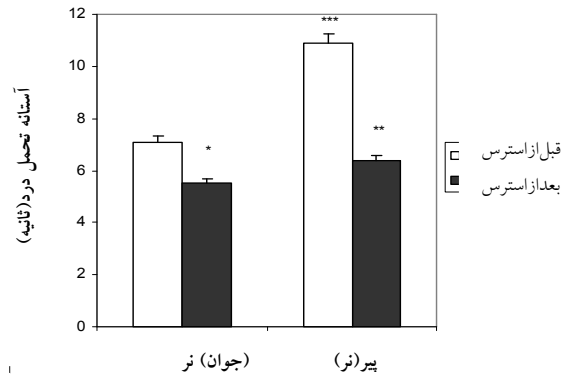
در موش‌های جوان نر و ماده تفاوت معنی‌داری در آستانه تحمل درد قبل از استرس مشاهده نشد $7 \pm 1/2$ ثانیه برای موش‌های نر و $6/7 \pm 1/4$ ثانیه برای موش‌های ماده). استرس در هر دو جنس نر و ماده آستانه تحمل درد را بطور معنی‌داری کاهش داد ($p < 0.05$). اما تفاوت معنی‌داری بین آستانه تحمل درد دو گروه نر و ماده پس از استرس مشاهده نشد ($p > .05$) (نمودار ۱).

موش‌های اوراکتومی شده در مقایسه با موش‌های ماده گروه شم تفاوت معنی‌داری را در آستانه تحمل درد قبل از استرس نشان دادند (موش‌های اوراکتومی شده $3/66 \pm 3/3$ و موش‌های شم $4/97 \pm 0/19$ ثانیه $p < .01$).

می‌گردد و هر حیوان دلیل عدم حرکت خود را موش مجاور خود می‌داند. با در نظر گرفتن ماندگاری پردردی مشاهده شده تا حداقل ده روز، و نیز عدم سازگاری سیستم احساس درد می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که استرس روانی گروهی القا شده در این مدل در مقایسه با بی‌حرکتی انفرادی یا استفاده از رستریزر (restrainer) از شدت بیشتری برخوردار است. پردردی ناشی از استرس در مطالعات پیشین محققین نیز گزارش شده است و به نوعی موید نتایج حاصل از مطالعه حاضر است. به عنوان مثال عده ای از محققین پردردی به هنگام قرارگیری در محیط جدید (۶-۵، ۱۸ و ۱۹) را گزارش نموده اند.

استرس موجب تغییر در واکنش‌های پیچیده نورواندوکرین مغز می‌گردد و در نتیجه موجب تغییر بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک بدن می‌شود، آستانه تحمل درد نیز در نتیجه این فرآیندها دچار تغییر می‌شود. برخی از مراکز عصبی مربوط به درد به‌عنوان مراکز آنالژی از سال‌ها پیش شناخته شده‌اند و با ترشح اپوئیدهای درون‌زا موجب کاهش درد می‌گردند. به عنوان مثال هیپوتالاموس به عنوان یک مرکز مهم نورواندوکرین به دلیل ارتباطات عصبی با مسیرهای اندورفینرزی مغز و مراکز درد سپتوم و ماده خاکستری دور قناتی و نیز ترشح ماده محرک هورمون فوق کلیه حائز اهمیت خاصی است (۲). با وجود اینکه مکانیسم ایجاد پردردی پس از استرس کاملاً شناخته شده نیست، شواهد متعددی دال بر اختلال در فعالیت محیطی یا مرکزی سیستم اپوئیدی می‌باشد (۲۰).

در مطالعه ما هر دو جنس از نظر نر و ماده آستانه تحمل درد پایه‌ای تفاوت معنی‌داری نداشتند. این یافته منطبق با یافته‌های Vendruscolo و همکاران می‌باشد که نشان دادند قبل از استرس در دو جنس موش‌های صحرایی نژاد ویستار تفاوت معنی‌داری در آستانه تحمل درد وجود ندارد (۱، ۱۰، ۱۹، ۲۱). در حالی‌که نتایج برخی از مطالعات با یافته‌های پژوهش حاضر در تضاد می‌باشد در مطالعه حاضر پس از القاء استرس آستانه تحمل درد در هر دو



نمودار ۳: آستانه تحمل درد در موش‌های صحرایی نر جوان و پیر قبل و بعد از استرس نتایج بصورت میانگین \pm خطای معیاری باشد. $*P<0.01$ $**P<0.001$ $***P<0.0001$

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که استرس روانی گروهی موجب کاهش آستانه تحمل درد می‌گردد و سن بر این فرایند اثر معنی‌داری دارد. به طوری‌که پیری موجب کاهش بیشتر در آستانه تحمل درد می‌گردد. از طرف دیگر در جنس ماده حذف تخمدان یا بعبارتی حذف هورمون جنسی زنانه موجب کاهش آستانه تحمل درد در مقابله با استرس می‌گردد. مدل بکار رفته در این مطالعه ایجاد یک استرس روانی گروهی بود. در نتیجه اعمال این استرس تقریباً ۸۰ درصد حیوانات رفتارهای تهاجمی از خود نشان می‌دهند و در هر گروه یک حیوان به عنوان رهبر گروه و بقیه تابع میشوند. برخلاف مدل‌های قبلی القای استرس، در این مدل از محرک‌های فیزیکی استفاده نمی‌شود. استرس دارای اثر دوگانه‌ای بر آستانه تحمل درد می‌باشد. بلافاصله پس از بسیاری از استرس‌های آسیب‌رسان بی‌دردی بروز می‌کند در حالی‌که استرس‌های تکراری موجب پردردی می‌گردند. در مطالعه حاضر پس از پایان دوره ده روزه استرس روانی گروهی، پدیده پردردی مشاهده شد. با توجه به مدل خاصی که جهت القای استرس مورد استفاده قرار گرفت می‌توان گفت که هنگام قرارگیری در این شرایط ارتباطات گروهی قبل حاکم در هر کلونی، از قبیل غالب و مغلوبی برهم خورده و حیوانات شروع به رفتارهای تهاجمی و تدافعی می‌کنند و به عبارتی استرس روانی گروهی شدیدی برقرار

شیمیایی و یا حرارتی) مربوط می‌شود. در برخی مطالعات هیچ‌گونه رابطه معنی‌داری بین آستانه تحمل درد و سن در موش‌های صحرایی نژاد ویستار و اسپراگ دالی دیده نشده است (۲۳). در حالی که Islam و همکاران در موش‌های صحرایی نژاد اسپراگ دالی کاهش زمان تاخیری درد را با پیشرفت سن نشان دادند (۲۴). سیستم‌های بی‌دردی یک نوع سیستم دفاعی بوده که خود با ترس، اضطراب و استرس تعدیل می‌گردند. از طرف دیگر برخی تغییرات وابسته به سن همانند کاهش تراکم گیرنده‌های اپوئیدی در برخی مراکز مغزی چون کورتکس، استرایاتوم و هیپوتالاموس و نیز کاهش غلظت اپوئیدهای درون‌زا در نواحی شاخ خلفی نخاع گردنی و سینه‌ای با افزایش سن (۲۸-۲۶) در درک درد می‌تواند دخیل باشند. به نظر چنین می‌رسد که آزادسازی پی در پی اپوئیدهای درون‌زا در نتیجه مواجه شدن مکرر با عوامل استرس‌زا احتمالاً موجب غیرحساس شدن گیرنده‌های اپوئیدی گشته و بجای بی‌دردی موجب پردردی می‌شوند (۲۹ و ۳۰).

از آنجایی که درد نشانه ناخوشایند شایع بیماری‌هاست و به‌عنوان یک عامل محدودکننده و ناتوان‌کننده مانع از انجام فعالیت‌های روزمره بخصوص در گروه‌های سنی پیر می‌گردد و از طرف دیگر بر اساس نتایج مطالعه حاضر و موارد مشابه، استرس‌های روانی گروهی می‌توانند موجب پردردی گردند، ضروری است جهت پرهیز از این احساس نامطلوب آزاررسان از عوامل استرس‌زای تکراری پرهیز نمود. همچنین با در نظر گرفتن بالابودن آستانه تحمل درد پایه‌ای افراد پیر ضرورت دارد به جهت پرهیز از آسیب‌های بافتی این گروه سنی از مراقبت‌های ویژه و حساس‌تری برخوردار باشند.

جنس کاهش یافت و عبارت دیگر پردردی در هر دو گروه ایجاد شد. با وجود این میزان کاهش آستانه تحمل درد در موش‌های ماده از موش‌های نر کمتر بود هرچند این میزان کاهش بین دو جنس تفاوت معنی‌داری نداشت که با مطالعه Romero و همکاران در تضاد می‌باشد آنها بی‌دردی بیشتری را در حیوانات نر نسبت به ماده پس از استرس گزارش نمودند (۲۰). در مطالعه حاضر موش‌های ماده اوراکتومی شده قبل از مواجهه با استرس آستانه تحمل درد کمتری نسبت به حیوانات ماده غیر اوراکتومی نشان دادند که این زمان پس از استرس مجدداً دچار کاهش قابل ملاحظه‌ای شد. با توجه به این مشاهده به نظر می‌رسد هورمون استروژن نقش تعدیلی در میزان آستانه تحمل درد ایفا میکند، یا به عبارتی موش‌های اوراکتومی آداپتاسیون کمتری به درد دارند و این نتایج با یافته‌های Craft مطابقت دارد (۲۲). ایشان کاهش آستانه تحمل درد را متعاقب هیپوگنادیسم گزارش کرده‌اند. استروژن ممکن است اثرات اپوئیدهای درون‌زا را از طریق اتصال مستقیم به گیرنده‌های آنها کاهش دهد (۲۰).

در بخش دوم آزمایش مشاهده شد موش‌های پیر نر نسبت به جوان آستانه تحمل درد پایه‌ای بیشتری داشتند. با وجود اینکه هر دو گروه سنی پس از استرس کاهش قابل ملاحظه‌ای در آستانه تحمل درد نشان دادند. میزان پردردی ایجاد شده در موش‌های پیر بطور قابل ملاحظه‌ای از موش‌های جوان بیشتر بود. این مشاهده بیانگر حساسیت بیشتر گروه پیر نسبت به جوان در واکنش به این نوع استرس است.

نتایج بدست آمده از مطالعات بررسی سن در درک درد بسیار متفاوت می‌باشد. بخش عمده‌ای از این اختلاف نتایج به نوع آزمایش، نژاد حیوان و ماهیت درد (مکانیکی،

منابع

1. Ayanabha C, Kavita G, Arunabha R. Age Related Differences In Stress Induced Neurobehavioral Responses In Rats: Modulation By Antioxidants And Nitregic Agents. Behavioural Brain Research 2008; 194:86-91.
2. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Opioid And Nonopioid Mechanisms Of Stress Analgesia. Science 1980; 208:623- 5.

3. Urca G, Segev S, Sarne Y. Footshock-Induced Analgesia: Its Opioid Nature Depends On The Strain Of Rat. *Brain Res* 1985; 329:109-16.
4. Satoh M, Kuraiishi Y, Kawamura M. Effects Of Intrathecal Antibodies To Substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide And Galanin On Repeated Cold Stress-Induced Hyperalgesia: Comparison With Carrageenan-Induced Hyperalgesia. *Pain* 1992; 49:273- 8.
5. Quintero L, Moreno M, Avila C, Arcaya J, Maixner W, Suarez-Roca H. Longlasting Delayed Hyperalgesia After Subchronic Swim Stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67(3):449- 58.
6. Imbe H, Murakami S, Okamoto K, Iwai-Liao Y, Senba E. The Effects Of Acute And Chronic Restraint Stress On Activation Of ERK In The Rostral Ventromedial Medulla And Locus Coeruleus. *Pain* 2004; 112(3):361- 71.
7. Torres ILS, Bonan CD, Crema L, De Leon, Nunes M, Battastini AM, Et Al. Effect Of Drugs Active At Adenosine Receptors Upon Chronic Stress-Induced Hyperalgesia In Rats. *Eur J Pharmacol* 2003b; 481:197 - 201.
9. Gear R, Gordon N, Heller P, Paul S, Miaskowski C, Levine J. Gender Differences In Analgesic Response To The Kappa-Opioid Pentazocine. *Neurosci Lett* 1996a; 205:207- 209.
10. Vendruscolo LF, Pamplona, FA , Takahashi. RN. Strain And Sex Differences In The Expression Of Nociceptive Behaviour And Stress-Induced Analgesia In Rats. *Brain Research* 2004; 1030: 277-283.
11. Smith DJ, Hawaranko AA, Monroe PJ, Gully D, Urban MO, Craig CR, et al. Dose Depend Pain-Facilitatory And Inhibitory Acts Of Neurotensin Are Revealed By SR 48692, A Noeropeptide Neurotensin Antagonist. *J Pharmacol EXP Ther* 1997; 282: 899-908.
12. Craft RM, Mogil JS, Aloisi Am. Sex Differences In Pain And Analgesia : The Role Of Gonadal Hormones. *European Journal Of Pain* 2004; 8:397-411
13. Shukitt-Hale B, Mouzakis G, Joseph JA. Psychomotor And Spatial Memory Performance In Aging Male Fischer 344 Rats. *Exp Gerontol* 1998; 33:615-24.
14. Joseph JA, Villalobos-Molina R, Yamagami K, Roth GS, Kelly J. Age Specific Alterations In Muscarinic Stimulation Of K+ Evoked Dopamine Release From Striatal Slices By Cholesterol And S-Adenosyl-L-Methionine. *Brain Res* 1995; 673:185- 93.
15. Chen Y, Fenoglio KA, Debe CM, Grigoriadis DE, Baramtz. Cellular And Molecular Mechanisms Of Hypocampal Activation By Acute Stress Are Age Dependent. *Psychiatry* 2006; 11:992-1002.
16. Yumatov EA, Pevtsova E I, Mesentseva LN. Physiologically Dequate Experimental Model Of Aggression And Emotional Stress. *Journal Higher Nervoussystem Activity* 1988; 38:350-354.
17. Vidal C, Jacob JJ. Stress Hyperalgesia In Rats: An Experimental Animal Model Of Anxiogenic Hyperalgesia In Human. *Life Sci* 1982; 31:1241- 4.
18. Gamaro GD, Xavier MH, Denardin JD, Pilger JA, Ely DR, Ferreira MB, Et Al. The Effects Of Acute And Repeated Restraint Stress On The Nociceptive Response In Rats. *Physiol Behav* 1998; 63:693-7.
19. Gulati K, Ray A, Masood A, Vijayan VK. Involvement Of Nitric Oxide (NO) In The Regulation Of Stress Susceptibility And Adaptation In Rats. *Ind J Exp Biol* 2006; 44:809-15.
20. Romero MT, Kepler KL., Bodnar RJ. Gender Determinants Of Opioid Mediation Of Swim Analgesia In Rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29:705- 708.
21. Romero MT, Kepler KL, Kooper, ML, Komisaruk BR, Bodnar RJ. Modulation Of Gender-Specific Effects Upon Swim Analgesia In Gonadectomized Rats. *Physiol Behav* 1987; 40: 39-45.
22. Craft R M. Modulation Of Pain By Estrogens. *Pain* 2007; 132: S3-S12.
23. Ghirardi O, Caprioli A, Ramacci MT, Angelucci L. Effect Of Longterm Acetyl-L-Carnitine On Stress-Induced Analgesia In The Aging Rat. *Exp Gerontol* 1994; 29:569-74.
24. Islam AK, Cooper ML, Bodnar RJ. Interactions Among Aging, Gender And Gonadectomy Effects Upon Morphine Antinociception In Rats. *Physiol Behav* 1993; 54:45-53.
25. Amenta F, Zaccheo D, Collier WL. Neurotransmitters, Neuroreceptors And Aging. *Mech Ageing Dev* 1991; 61:249-73.
26. Hoskins DL, Gordon TL, Crisp T. The Effects Of Aging On Mu And Delta Opioid Receptors In The Spinal Cord Of Fischer-344 Rats. *Brain Res* 1998; 791:299-302.
27. Dupont A, Savard P, Merand Y, Labrie F, Boissier JR. Age-Related Changes In Central Nervous System Enkephalins And Substance P. *Life Sci* 1981; 29:2317-2322.
28. Gambert SR, Garthwaite TL, Pontzer CH, Hagen TC. Age-Related Changes In Central Nervous System Beta-Endorphin And ACTH. *Neuroendocrinology* 1980; 31:252-5.

29. Mayer DJ, Mao J, Holt, Price DD; Cellular Mechanism Of Neuropathic Pain, Morphine Tolerance, And Their Interactions: Proc Nat Acad Sci USA 1999; 96 :7731-7736.

30. McNally GP, Westbrook RF. Effects Of Systemic, Intracerebral, Or Intrathecal

Administration Of An N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist On Associative Morphine Analgesic Tolerance And Hyperalgesia In Rats, Behav Neurosci 1998 ; 112:966-978.

Effect of Age and Gender on Hypreralgesia Induced by Social Conflict Stress in Rats

Soltani B.(PhD)¹- Babaie P.(Ph D)¹

*Corresponding Author: Cellular and Molecular Research Center, Medical Faculty, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

E- mail: soltani@gums.ac.ir

Received: 27/Jun/2009 Accepted: 17/Nov/2009

Abstract

Introduction: Stress can disturb the physiological homeostasis and the ability to cope with such stressful insults is crucial determinant factor in people health. Today with advances in technology social stresses are increasing. Pain threshold as one of the important physiological systems is affected by stress. Stress induced analgesia is well documented, however, in some situations stress causes hyperalgesia. Type of stress, duration and intensity of stress are major factor in determining hyperalgesia or analgesia. Present study was design to investigate the role of sex and age on pain threshold changes after social conflict stress in rats.

Objective: Survey the Effect of Age and Gender on Hypreralgesia Induced by Social Conflict Stress in Rats

Materials and Methods: In this study 60 wistar rats including young (3 months) and old (28 months) were selected for studding the role of stress on pain threshold. Ten young rats were overectomized and 10 rats went under sham operation .Pain latencies were measured using Tail-Flick apparatus before and after stress. The time lapsed that rats moved their tail from photo cells was recorded as tail-flick latencies.

Stress was induced by making 4 holes on each side of rats cage and fixing rats tail to the outside of the cage after passing and fixing their tail through the holes. Rats were stressed for ten days, each time for 2 hours.

Results: Before stress there was no difference in pain latencies among male and female rats ($p>0.05$). On the other hand old rats showed higher pain latencies than young rats ($p<0.001$). Overectomized rats showed significant reduction in pain latencies compared to sham operated group ($p<0.05$). After stress in all groups old, young, female and overectomized tail flick latency significantly decreased ($p<0.05$ and $p<0.01$). Reaction to stress in both sexes was comparable, while reduction in tail flick latency was more in overectomized rats compared to sham operated group ($p<0.01$). Old rats showed more reduction in tail flick latency compared to young rats. ($p<0.01$)

Conclusion: Social conflict stress cause hyperalgesia in rats. It seems old rats and overectomized are sensitive to social conflict stress and showed more hyperalgesia.

Key word: Age Factors/ Hyperalgesia/ Pain Threshold/ Rat/ Sex/ Stress

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 71, Pages:47 -54