

نقش سیستم نیتریک اکسید در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ماده خاکستری دور قنات سیلویوس و تداخل عمل آن با سیستم گلوتاماترژیک

کازم جوانمردی

دانشجوی دکترای فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن پرویز *

متخصص فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید شهاب الدین صدر

متخصص فیزیولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر منصور کشاورز

متخصص فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر باقر مینائی

متخصص بافت شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر احمد رضا دهبور

متخصص فارماکولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

آوا سلطانی حکمت

کارشناس ارشد فیزیولوژی

چکیده

زمینه: قسمتی از اثرات ضد دردی اپیوئیدها در سطوح بالاتر از نخاع بوسیله مسیر ارتباطی بین ماده خاکستری دور قنات سیلویوس (PAG) و ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی (RVM) انجام می گیرد. اثرات ضد دردی مرفین تزریق شده در ماده خاکستری دور قنات سیلویوس با تزریق آنتاگونیستهای گیرنده های N-متیل D-آسپاراتات (NMDA)، سروتونرژیک و اپیوئیدی در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی کاهش می یابد. از آنجا که در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی آنزیم نیتریک اکسید هم به میزان زیادی یافت می شود هدف این مطالعه بررسی نقش سیستم نیتریک اکسید و تداخل عمل آن با گیرنده های NMDA در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ماده خاکستری دور قنات سیلویوس است.

روشها: موشهای صحرانی با پنتوباریتال سدیم بیهوش می شدند و بوسیله دستگاه استریوتاکس ماده خاکستری دور قنات سیلویوس و ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی کانول گذاری می گردیدند. یک هفته بعد با استفاده از آزمون پس کشیدن دم (tail-flick test) اثر تزریق تکی و توأم مهار کننده غیر رقابتی گیرنده های NMDA (MK-801) و مهار کننده آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (L-NAME) در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس بررسی می شد. یافته ها: تزریق MK-801 (۰/۸ نانومول) و یا L-NAME (۰/۶، ۱ و ۱/۳ میکرومول) در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس را به میزان قابل توجهی کاهش می داد. این اثر کاهش می هنگامی که MK-801 (۰/۸ نانومول) و L-NAME (۱ میکرومول) با هم در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی تزریق می شد با زمانی که MK-801 (۰/۸ نانومول) یا L-NAME (۱ میکرومول) به تنهایی تزریق می شدند، تفاوتی نداشتند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که گیرنده های NMDA و نیتریک اکسید موجود در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی در بروز قسمتی از اثرات ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس نقش دارند.

واژگان کلیدی: مرفین، ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی، ماده خاکستری دور قنات سیلویوس، گیرنده های N-متیل D-آسپاراتات، نیتریک اکسید.

مقدمه

شواهدی وجود دارد که نشان می دهد گیرنده های N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) موجود در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی (RVM) در بروز قسمتی از اثرات ضد دردی ایجاد شده توسط مرفین در ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس (PAG) نقش دارند (۱،۲).

فعال شدن گیرنده های NMDA سبب ورود کلسیم به داخل سلول می شود که خود این می تواند مکانیسمهای داخل سلولی متفاوتی را فعال کند از جمله می تواند سبب فعال شدن آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS) شود. درزیرنهای ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی آنزیم نیتریک اکسید سنتاز سبب تبدیل اسید آمینه ال-آرژنین و اکسیژن به اسید آمینه ال-سیتولین و نیتریک اکسید (NO) می شود (۳).

نیتریک اکسید نقشهای متفاوتی را در تعدیل درد در سطوح مختلف سیستم عصبی ایفا می کند. در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی نقشهای گوناگونی برای نیتریک اکسید و گیرنده های NMDA در نظر گرفته شده است (۴). از جمله بیان شده است که فعال شدن گیرنده های NMDA و تولید نیتریک اکسید در ایجاد مکانیسمهای تسهیل درد که از ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی منشأ می گیرند نقش دارد (۵). از طرف دیگر عنوان شده که نیتریک اکسید در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی سبب ایجاد مهار نزولی درد ناشی از فعالیت گیرنده های موسکارینی می شود. به این ترتیب، به نظر می رسد گیرنده های NMDA و نیتریک اکسید هم در بروز اثرات ضد دردی و هم در بروز اثرات پیش برنده درد که از ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی منشأ می گیرند، موثر باشند (۴). شاید با توجه به مسیرهای نرونی خاص که سبب تحریک گیرنده های NMDA و تولید نیتریک اکسید می شوند، پاسخهای رفتاری متفاوتی نیز مشاهده می شود. بنا بر این به نظر می رسد بهتر است که نقش گیرنده های NMDA و نیتریک اکسید در مدارهای نرونی خاص شناخته شده (مثل مسیر ارتباطی بین ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس و ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی) مورد بررسی قرار گیرد.

هدف این مطالعه بررسی نقش سیستم نیتریک اکسید و گیرنده های NMDA در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس است.

مواد و روشها

جراحی

موشهای صحرانی نر نژاد ویستار (وزن ۲۷۰-۳۵۰ گرم) که در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بودند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند مورد استفاده قرار می گرفتند. این موشها با

پنتوباریتال سدیم (۵۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شده و سپس با استفاده از دستگاه استریو تاکسی (بر اساس اطلس پاکسینوس) دو کانول راهنمای شماره ۲۳ در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس و ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی قرار داده می شد. به نحوی که این کانولها ۲ میلیمتر بالاتر از این نواحی قرار می گرفتند. بعد از یک هفته بهبودی، موشها مورد آزمایش قرار می گرفتند. در انتهای آزمایش، پس از کشته شدن موشها با استفاده از دوز بالای پنتوباریتال سدیم، متیلن بلودر محل کانولها تزریق می شد و سپس مغز موشها به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین ۱۰٪ قرار می گرفت تا پس از آن محل کانولها از نظر صحت محل، مورد ارزیابی بافت شناسی قرار گیرد.

آزمایش ارزیابی درد

آزمون پس کشیدن دم بر اثر محرک درد آور حرارتی (tail-flick reflex) برای ارزیابی درد در کلیه گروههای مورد آزمایش، مورد استفاده قرار می گرفت. پس از یک دوره زمانی ۴۵ دقیقه ای آشنائی با محیط، سطح پشتی دم موش در معرض حرارت تابشی اعمال شده توسط دستگاه قرار می گرفت و مدت زمان لازم برای پس کشیدن دم در اثر محرک درد آور به عنوان معیاری برای ارزیابی درد در نظر گرفته می شد. حرارت در فاصله ۹-۳ سانتیمتری از انتهای دم اعمال می شد. حرکت دم بر اثر محرک درد آور، سبب فعال شدن سنسور قرار گرفته در زیر دم می گردید و مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم با دقت ۰/۱ ثانیه ثبت می شد. شدت حرارت به نحوی تنظیم می شد تا مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم در حالت پایه بین ۴-۳ ثانیه باشد. در هر مرحله آزمایش سه نقطه دم به فاصله زمانی ۱۰ ثانیه تحت تأثیر محرک درد آور قرار می گرفت و میانگین این سه زمان به عنوان پاسخ در آن مرحله در نظر گرفته می شد. در صورتیکه موش دم خود را پس نمی کشید، برای جلوگیری از آسیب بافتی حرارت پس از ۱۰ ثانیه قطع می شد (زمان قطع حرارت).

تزریق درون هسته ای دارو

تزریق داروها به درون ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس و ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی از طریق کانول تزریق شماره ۳۰ صورت می گرفت. اندازه این کانول ۲ میلی متر بلندتر از کانول راهنما بود. کانول تزریق از طریق یک لوله پلی اتیلن شماره ۱۰ به سرنگ هامیلتون متصل می شد.

برای اینکه حجم کافی از ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی تحت تأثیر داروها قرار گیرد تزریق کلیه داروها به درون این ناحیه با حجمی معادل یک میکرولیتر صورت می گرفت. حجم تزریق شده به ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس ۰/۵ میکرولیتر بود. تزریق داروها به آهستگی و در زمانی معادل ۴۵ ثانیه صورت می گرفت و کانول تزریق برای مدت زمانی معادل ۳۰ ثانیه در محل

همچنین پاسخ به شکل سطح زیر منحنی (AUC) تبدیل می‌شد. کلیه اطلاعات به شکل میانگین \pm انحراف معیار بیان می‌گردید. در حالت‌هایی که سطح زیر منحنی برای مقایسه استفاده می‌شد تفاوت بین گروه‌های مختلف با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی بررسی می‌شد. در تمام آزمایشات $Pvalue < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته می‌شد.

نتایج

در تمام گروه‌های مورد مطالعه مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم در حالت پایه از نظر آماری تفاوتی با هم نداشت.

● تأثیر تزریق L-NAME در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس

تزریق مرفین در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس (۲/۵ میکروگرم) به نحو قابل توجهی سبب افزایش مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم در فاصله زمانی بین ۱۰-۱۲۰ دقیقه می‌شد (شکل شماره ۱). این افزایش از ۱۰ دقیقه بعد از تزریق مرفین شروع می‌شد و در فاصله زمانی بین ۵۰-۴۰ دقیقه به حداکثر اثر خود می‌رسید.

تزریق مهار کننده غیر اختصاصی آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (L-NAME) به میزان ۱.۰/۶ و ۱/۳ میکرومول در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی ۱۵ دقیقه قبل از تزریق مرفین در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس به صورت وابسته به دوز سبب کاهش اثر ضد دردی مرفین می‌شد (شکل شماره ۱).

تزریق L-NAME به تنهایی در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی اثری بر روی زمان تأخیر پس کشیدن دم نداشت (شکل شماره ۱).

● تأثیر تزریق MK-801 قبل از L-NAME در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس

تزریق مرفین در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس (۲/۵ میکروگرم) به نحو قابل توجهی سبب افزایش مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم در فاصله زمانی بین ۱۰-۱۲۰ دقیقه می‌شد (شکل شماره ۲). این افزایش نیز از ۱۰ دقیقه بعد از تزریق مرفین شروع می‌شد و در فاصله زمانی بین ۵۰-۴۰ دقیقه به حداکثر اثر خود می‌رسید. تزریق مهار کننده غیر رقابتی گیرنده های NMDA (MK-801) به میزان ۰/۸ نانومول در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی ۲۰ دقیقه قبل از تزریق مرفین در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس سبب کاهش اثر ضد دردی مرفین می‌شد (شکل

باقی می‌ماند تا زمان کافی برای انتشار دارو قبل از اینکه کانول خارج شود وجود داشته باشد.

در مرحله اول آزمایش، مهار کننده غیر رقابتی گیرنده های NMDA (MK-801) به میزان ۰/۸ نانومول و یا مهار کننده آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (L-NAME) به میزان ۱.۰/۶ و ۱/۳ میکرومول به ترتیب در فاصله زمانی ۲۰ و ۱۵ دقیقه قبل از تزریق سولفات مرفین (به میزان ۲/۵ میکروگرم در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس) به درون ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی تزریق می‌شد و نتایج حاصله با هنگامی که نرمال سالیین به جای MK-801 و یا L-NAME در همان فاصله زمانی به داخل ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی تزریق می‌شد، مقایسه می‌گردید (جدول شماره ۱).

در مرحله دوم آزمایش، اثر تزریق MK-801 به میزان ۰/۸ نانومول ۵ دقیقه قبل از تزریق L-NAME (به میزان یک میکروگرم در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی) بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس بررسی می‌شد. در این حالت مرفین ۱۵ دقیقه بعد از آخرین تزریق در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی، به داخل ماده خاکستری دور قنات سیلویوس تزریق می‌شد و نتایج حاصله با هنگامی که نرمال سالیین به جای MK-801 و L-NAME در همان فاصله زمانی به داخل ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی تزریق می‌شد، مقایسه می‌گردید (جدول شماره ۲).

در تمام آزمایشات آزمون پس کشیدن دم به فاصله زمانی هر ۱۰ دقیقه یکبار و برای مدت زمان ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق مرفین صورت می‌گرفت.

داروها

داروهای مورد استفاده در این مطالعه عبارت از سولفات مرفین (تهیه شده از شرکت تمار) ، L-NAME و MK-801 (تهیه شده از ALEXIS BIOCHEMICALS) بودند. تمام داروهای مورد نظر در نرمال سالیین حل می‌شدند.

تحلیل داده ها

در هر گروه تعداد هشت موش در نظر گرفته شد. اطلاعات گرفته شده از آزمون پس کشیدن دم بر طبق فرمول زیر به حداکثر پاسخ ممکن (MPE%) تبدیل می‌شد.

$$\text{حداکثر پاسخ ممکن (MPE\%)} = \frac{\text{مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم پس از تزریق دارو} - \text{مدت زمان تأخیر پس کشیدن دم در حالت پایه}}{\text{مدت زمان قطع حرارت کشیدن دم در حالت پایه}} \times 100$$

جدول شماره ۱- گروه‌های مورد مطالعه در مرحله اول آزمایش

گروه	مداخله	تزریق در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی*	تزریق در ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس
کنترل (Control)		سالین	سالین
مرفین (Morphine)		سالین	مرفین (۲/۵ میکروگرم)
L-NAME / Morphine		L-NAME (۰/۶ میکرومول) L-NAME (۱ میکرومول) L-NAME (۱/۳ میکرومول)	مرفین (۲/۵ میکروگرم)
L-NAME		L-NAME (۱ میکرومول)	سالین

بحث

قسمتی از اثرات ضد دردی اپیوئیدها بوسیله ارتباط نرونی بین ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس و ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی به انجام می‌رسد که خود ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی شامل هسته سجافی بزرگ (NRM)، هسته ژیگانتوسلولاریس (NRGC) و هسته ژیگانتوسلولاریس پارس آلفا است. تزریق اپیوئیدها به داخل هر کدام از این نواحی سبب ایجاد اثرات ضد دردی قابل توجه می‌شود (۲، ۶).

مسیرهای تحریکی که از ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس به ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی ختم می‌شوند و سبب ایجاد اثرات بی‌دردی می‌گردند، تحت تأثیر نرونهاي واسطه‌مهری

شماره ۲). تزریق L-NAME (۱ میکرومول) ۵ دقیقه بعد از تزریق MK-801 سبب کاهش اثر ضد دردی مرفین می‌شد که این کاهش تفاوتی با حالتی که قبل از تزریق مرفین، MK-801-vehicle یا vehicle-L-NAME در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی تزریق می‌شد نداشت (شکل ۲).

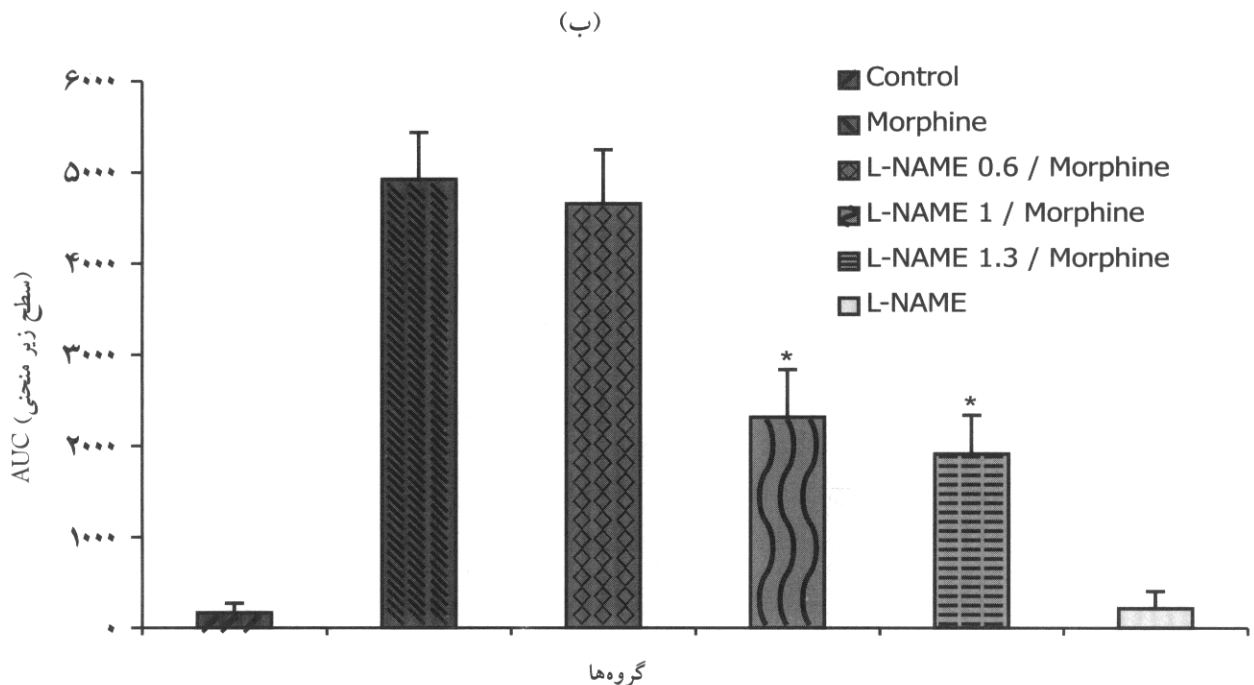
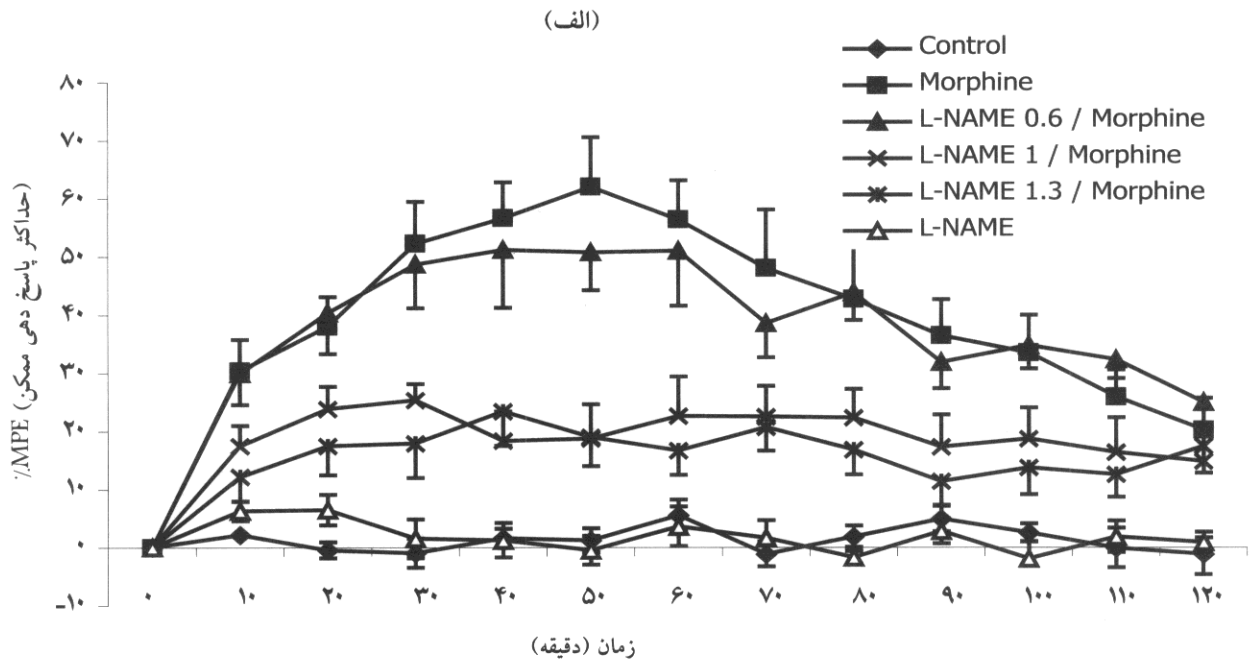
● مطالعات بافت شناسی

محل کلیه تزریق‌ها در مزانسفال در ناحیه قدامی و قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس قرار داشت. محل کانولها در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی، در هسته رافه و نواحی رتیکولار اطراف آن بود.

جدول شماره ۲- گروه‌های مورد مطالعه در مرحله دوم آزمایش

گروه	مداخله	تزریق در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی*	تزریق در ماده خاکستری دور قنات سیلیویوس
کنترل (Control)		سالین - سالین	سالین
مرفین [Morphine / (Vehicle - Vehicle)]		سالین - سالین	مرفین (۲/۵ میکروگرم)
(Morphine / (MK801 - Vehicle)		MK801 - سالین	مرفین (۲/۵ میکروگرم)
(Morphine / (Vehicle - L-NAME)		سالین - L-NAME	مرفین (۲/۵ میکروگرم)
(Morphine / (MK801 - L-NAME)		L-NAME - MK801	مرفین (۲/۵ میکروگرم)
(Vehicle / (MK801 - L-NAME)		L-NAME - MK801	سالین

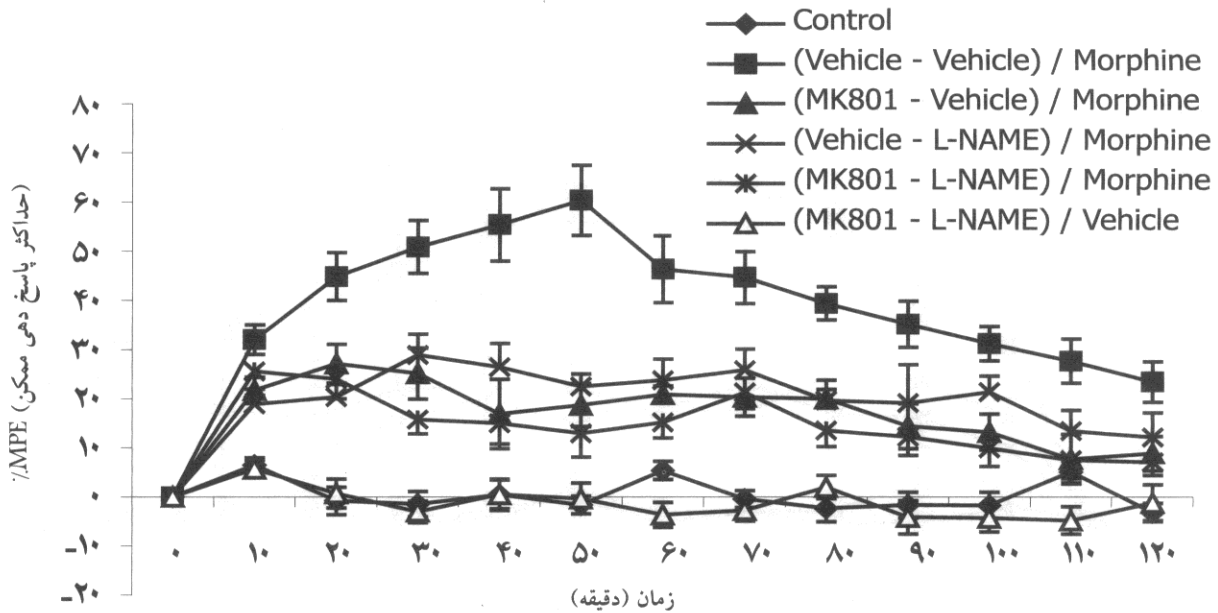
* فاصله زمانی دو تزریق ۵ دقیقه است.



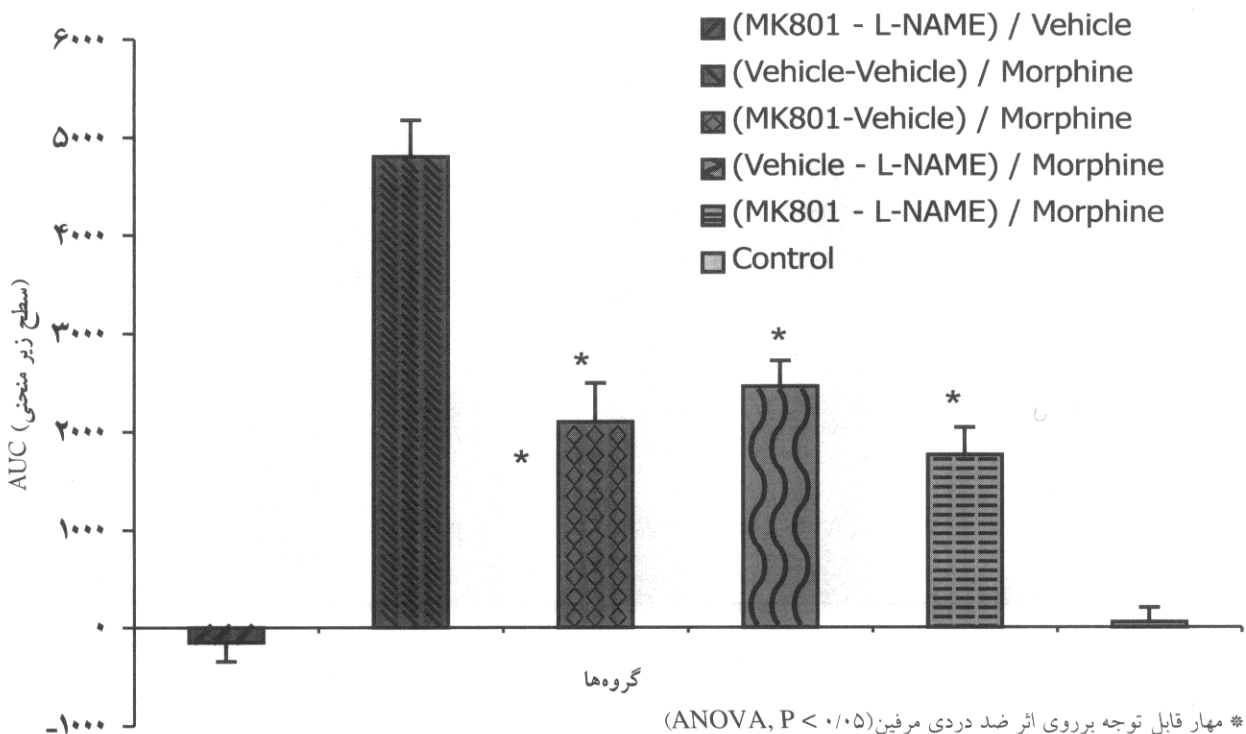
* مهار قابل توجه بر روی اثر ضد دردی مرفین (ANOVA, $P < 0.05$)

شکل شماره ۱- تأثیر تزریق L-NAME (۰/۶، ۱ و ۱/۳ میکرومول) و یا نرمال سالین در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین (۲/۵ میکروگرم) تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس. L-NAME و یا نرمال سالین ۱۵ دقیقه قبل از مرفین تزریق می شدند. اطلاعات به شکل حداکثر پاسخ ممکن (MPE/.) و به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است (الف). آنالیز سطح زیر منحنی (AUC) تأثیرات تزریق L-NAME (۰/۶، ۱ و ۱/۳ میکرومول) و یا نرمال سالین در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس. سطح زیر منحنی از منحنی های مربوط به حداکثر پاسخ ممکن (MPE/.) به دست آمده است (ب).

(الف)



(ب)



* مهار قابل توجه بر روی اثر ضد دردی مرفین (ANOVA, $P < 0.05$)

شکل شماره ۲- تأثیر تزریق MK-801 (۰/۸ نانومول) و یا نرمال سالین ۵ دقیقه قبل از تزریق L-NAME (۱ میکرومول) و یا نرمال سالین در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر روی اثر ضد دردی مرفین (۲/۵ میکروگرم) تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس. تزریق مرفین در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس ۱۵ دقیقه بعد از تزریق آخرین ماده در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی صورت می گرفت. اطلاعات به شکل حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) و به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است (الف). آنالیز سطح زیر منحنی (AUC) مربوط به منحنی‌های حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) که در قسمت الف به دست آمده است (ب).

با توجه به اینکه تزریق L-NAME و MK-801 در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی سبب کاهش اثر ضد درد مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس می گردد، به نظر می رسد قسمتی از ورودهای اسیدهای آمینه تحریکی از ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس به ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی که در بروز اثرات ضد دردی اپیونیدها نقش دارند ممکن است بر روی سلولهای "OFF" ختم شوند (۱۱).

همچنین اثر ضد دردی نیتریک اکسید در راستای یافته‌ای است که نشان می دهد سیستم نیتریک اکسید گوانوزین مونو فسفات سبب فعالیت سلولهای "OFF" در RVM می شود (۱۲).

گذشته از این در شرایطی مثل التهاب ، هیپرالژزی دیده شده توسط گیرنده های NMDA و نیتریک اکسید ، می تواند به علت فعال شدن گیرنده های NMDA موجود بر روی سلولهای "ON" باشد (۱۳).

به نظر می رسد برای تعیین دقیق نقش نیتریک اکسید و گیرنده‌های NMDA در این ناحیه و محل دقیق اثر آنها ، انجام تحقیقات الکتروفیزیولوژیک ضروری است. به طور خلاصه به نظر می رسد که گیرنده های NMDA و نیتریک اکسید موجود در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی در بروز قسمتی از اثرات ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس نقش دارند.

مراجع

- 1- Aimone LD, Gebhart GF. Stimulation-produced spinal inhibition from the midbrain in the rat is mediated by an excitatory amino acid neurotransmitter in the medial medulla. *J Neurosci* 1986; 6: 1803-1813.
- 2- Spinella M, Cooper ML, Bodnar RJ. Excitatory amino acid antagonists in the rostral ventromedial medulla inhibit mesencephalic morphine analgesia in rats. *Pain* 1996; 64: 545-552.
- 3- Drew GM, Vaughan CW. Multiple metabotropic glutamate receptor subtypes modulate GABAergic neurotransmission in rat periaqueductal grey neurons in vitro. *Neuropharmacology* 2004; 46(7): 927-34.
- 4- Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 2002; 66: 355-474.
- 5- Odeh, F, Antal M. The projections of the midbrain periaqueductal grey to the pons and medulla oblongata in rats. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1275-1286.

گابائوتریک قرار می گیرند. اپیونیدها با مهار این نرونهای واسطه مهاری، سبب ایجاد اثرات ضد دردی ایجاد شده از ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس می گردند (۴).

نرونهای سروتونرژیک، گلوتاماترژیک و نرونهای حاوی نروتسین سبب ایجاد ارتباط تحریکی بین ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس و ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی می شوند (۷). از طرف دیگر تعداد کمی از نرونهای گابائوتریک و انکفالینرژیک سبب ایجاد ارتباط مهاری می شوند (۸).

مطالعه حاضر نشان داد که تزریق مهار کننده غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA (MK-801) و یا مهار کننده آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز (L-NAME) در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی سبب کاهش اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس می شود. ما در این آزمایش دوزی از مرفین را استفاده کردیم که اثر ضد دردی آن کمتر از حد ماکزیمم باشد. گذشته از این دوزهایی از L-NAME و MK-801 استفاده شد که سبب شود تا اثر ضد دردی مرفین بطور نسبی کاهش یابد تا بتوان اثر تجویز همزمان آنها را مشاهده کرد.

اثر تزریق MK-801 قبل از L-NAME بر روی اثر ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس تفاوت معنی داری با اثر L-NAME و MK-801 به تنهایی نداشت که این نشانگر این است که قسمتی از اثرات ضد دردی مرفین تزریق شده در ناحیه مزانسفال از طریق فعال شدن گیرنده‌های NMDA و متعاقب آن تولید نیتریک اکسید در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی انجام می شود.

از این گذشته شواهدی وجود دارد که نشان می دهد در حالتیانی مثل التهاب ، گیرنده های NMDA و نیتریک اکسید در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی سبب ایجاد مکانیسمهای تسهیلی نزولی در انتقال درد می شوند (۹). به نظر می رسد که شاید این نتایج متفاوت ناشی از فعال شدن مسیرهای نرونی مختلف حاوی اسیدهای آمینه تحریکی ، در شرایط آزمایشی مختلف باشد.

در ناحیه نوکی بصل النخاع شکمی میانی بر اساس خصوصیات عملکردی چندین نوع سلول شناسایی شده است . نخست سلولهای "OFF" که به طور غیر مستقیم بوسیله اپیونیدها فعال می شوند و بوسیله محرکهای درد آور مهار می گردند. این سلولها درست قبل از رفلکسهای ایجاد شده توسط محرکهای درد آور مهار می شوند و اعتقاد بر این است که در ایجاد تسهیل نزولی درد نقش دارند. سلولهای دیگر سلولهای "ON" هستند که بوسیله اپیونیدها مهار می گردند و بوسیله محرکهای درد آور تحریک می شوند و در ایجاد مهار نزولی درد نقش دارند (۱۰).

تزریق اپیونیدها در ناحیه قدامی جانبی ماده خاکستری دور قنات سیلیوبوس سبب مهار سلولهای "ON" ، فعال شدن سلولهای "OFF" و مهار رفلکس پس کشیدن دم می شود (۶).

- 6- Morgan MM, Clayton CC, Boyer-Quick J. Differential susceptibility of the PAG and RVM to tolerance to the antinociceptive effect of morphine in the rat. *Pain* 2005; 113: 91-98.
- 7- Bodnar RJ. Spinal Circuitry Mediating Opioid Antinociception: Antagonist and Synergy Studies in Multiple Sites. *J Biomed Sci* 2000; 7: 181-194.
- 8- Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog in neurobiol* 1995; 46: 575-605.
- 9- Vanegas H. To the descending pain-control system in rats, inflammation-induced primary and secondary hyperalgesia are two different things. *Neurosci Lett* 2004; 361: 225-228.
- 10- Neubert MJ, Kincaid W, Heinricher MM. Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain* 2004; 110: 158-165.
- 11- Heinricher MM, Schouten JC, Jobst EE. Activation of brainstem N-methyl-D-aspartate receptors is required for the analgesic actions of morphine given systemically. *Pain* 2001; 92: 129-138.
- 12- Hentall ID. Excitation of cells in the rostral medial medulla of the rat by the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate messenger system. *Neurosci Lett* 1995; 195: 155-158.
- 13- Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 295-309.