

## مقایسه آستانه درد حاد در دو جنس نر و ماده و تأثیر عصاره الکلی گیاه تاتوره بر آن

نویسندگان: دکتر زهرا کیاسالاری<sup>۱</sup>، دکتر محسن خلیلی<sup>۲</sup> و مصطفی افتخاری<sup>۳</sup>

۱. استادیار گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی گروه علوم اعصاب مرکز تحقیقات پزشکی دانشگاه شاهد
۳. دانش آموخته دکتری حرفه‌ای دانشکده پزشکی شاهد

Email: kiasalari@shahed.ac.ir

\* نویسنده مسئول:

### چکیده

مقدمه و هدف: گزارش‌های متناقضی در مورد تفاوت احساس درد بین دو جنس نر و ماده ارائه شده است. لذا در این تحقیق، آستانه درد حاد در موش‌های نر و فازه‌های مختلف سیکل استروس موش‌های ماده از طریق آزمایش غوطه‌ور کردن دم در آب مورد بررسی قرار گرفت. به علاوه، اثربخشی عصاره الکلی بذر گیاه تاتوره در تغییر آستانه درد حاد بین دو جنس مطالعه گردید. مواد و روش کار: موش‌های گروه کنترل نر و ماده تحت آزمون غوطه‌وری دم موش در آب ۵۲ درجه قرار گرفتند. در گروه تحت درمان ۳۰-۲۵ دقیقه قبل از آزمون، عصاره گیاه تاتوره (۵۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. از موش‌های ماده در هر دو گروه کنترل و درمان بلافاصله بعد از آزمون، نمونه اسمیر تهیه شد.

نتایج: در گروه کنترل، در آستانه درد موش‌های گروه نر با فازه‌های مختلف موش‌های ماده تفاوت معناداری ندارد، اما در موش‌های ماده، آستانه درد در موش‌های فازه‌های پرواستروس و دای استروس به صورت معنادار از استروس پایین‌تر است ( $p < 0/01$ ). در گروه تحت درمان با تاتوره، علاوه بر پایین‌تر بودن معنادار آستانه درد در موش‌های نر نسبت به موش‌های ماده به طور کلی ( $p < 0/05$ )، آستانه درد در نرها به صورت معناداری از فاز استروس و مت استروس پایین‌تر است ( $p < 0/001$ ). به علاوه، گروه‌های پرو استروس و دای استروس با آستانه درد پایین‌تر، نسبت به فازه‌های استروس و مت استروس تفاوت معنادار نشان می‌دهند ( $p < 0/001$ ). نتیجه‌گیری: حیوانات ماده در فازه‌های مختلف سیکل استروس، آستانه درد متفاوت دارند و عصاره تاتوره در تسکین درد در ماده‌ها بخصوص در فاز استروس از نرها مؤثرتر است.

واژه‌های کلیدی: تاتوره، درد حاد، سیکل استروس

دوماهنامه علمی - پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال پانزدهم - شماره ۷۴  
اردیبهشت ۱۳۸۷

وصول: ۸۵/۱۱/۱۴  
ارسال اصلاحات: ۸۵/۱۲/۲۱  
دریافت اصلاحات: ۸۶/۲/۲۲  
پذیرش: ۸۶/۲/۲۲

## مقدمه

درد، احساس حسی و عاطفی ناخوشایندی است که از یک سو همانند درک و تصورات از نور و صدا به وسیله عملکرد سیستم‌های حسی تخصص یافته در پاسخ به تحریکات فیزیکی و آسیب‌های بافتی به وجود می‌آید و از سوی دیگر، سیستم درک درد به دلیل پیچیدگی فراوان و نیز قابلیت تغییر و انعطاف با انواع دیگر سیستم‌های حسی فرق می‌کند. تحقیقات مختلف در مقایسه حساسیت به تحریک دردناک حرارتی در دو جنس نر و ماده، نتایج متفاوت و غیریکسان داده‌است. در حالی که برخی محققین، نتایجی مبنی بر پایین‌تر بودن آستانه درد حرارتی در جنس ماده را گزارش کرده‌اند [۱]، بعضی تحقیقات حاکی از عدم تفاوت در آستانه درد بین دو جنس است [۲]. دیده شده که هورمون‌های جنسی، آثار گوناگونی بر درک درد می‌گذارد. به عنوان مثال مشخص شده که درمان با استروژن، بی‌دردی ناشی از مرفین را تغییر می‌دهد و موجب کاهش حساسیت به آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی و القای تغییرات در سطوح بتا-آندورفین می‌گردد [۳]. سازوکار آثار سریع استروژن روی درد از طریق غیرژنومیک گزارش شده‌است [۴]. در تحقیقات مختلف، آثار استروژن بر فعال شدن مسیرهای پیامبر ثانویه به صورت وابسته به جنس به نظر می‌رسد. در غالب گزارش‌ها در مورد حیوانات ماده، اثر تحریکی [۵و۶] و در حیوانات نر، پاسخ مهاری دیده شده‌است [۷و۸]. در مراحل سیکل استروس نیز به دلیل تغییرات هورمونی، تفاوت‌هایی در آستانه درک درد در هر یک از چهار مرحله وجود دارد. دیده شده که موش‌های ماده در فاز پرواستروس و استروس نسبت به فازهای دیگر به درد فشاری حساس‌تر هستند [۹]، در حالی که گزارش متفاوت دیگری حاکی از حساسیت بیش‌تر به درد حرارتی در فاز استروس و مت استروس است [۱۰]. از طرف دیگر برداشتن تخمدان و تجویز استروژن موجب پاسخ‌های متفاوت می‌شود [۱۰]. با وجود پیشرفت علم داروسازی و داروهای شیمیایی فراوان در جهت تسکین

درد، استفاده از داروهای گیاهی به دلیل داشتن عوارض جانبی کم‌تر، قابلیت دسترسی آسان‌تر و نیز مقرون به صرفه‌تر بودن توصیه می‌شود [۱۱]. گزارش‌هایی مبنی بر استفاده از گیاه تاتوره (*Datura Stramonium*) به عنوان ضد درد وجود دارد [۱۲]. در این راستا گونه‌های خاصی از گیاه تاتوره به‌عنوان ضد درد معرفی شده‌است [۱۳].

در تحقیق حاضر با توجه به تناقض‌های موجود در مورد مقایسه احساس درد بین جنس‌های نر و ماده، ابتدا آستانه درد حاد به کمک آزمون غوطه‌وری دم در آب داغ در موش‌های ماده (فازهای مختلف سیکل استروس) و نر اندازه‌گیری و مقایسه شد. سپس اثر عصاره الکلی گیاه تاتوره به‌عنوان یک گیاه سنتی در ایران و همچنین به‌عنوان یک گیاه ضد درد که هم در کتب سنتی و هم با تحقیقات تجربی به اثبات رسیده، بر روی آستانه درد موش‌های نر و فازهای مختلف استروس موش‌های ماده مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

در این تحقیق از موش‌های صحرایی بالغ نر و ماده نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۲۰ - ۱۹۵ گرم در حیوانخانه دانشکده پزشکی تحت شرایط طبیعی (با درجه حرارت  $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ، سیکل تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته و رطوبت ۴۰-۳۰ درصد استفاده شد. آب و غذای استاندارد بدون هیچ محدودیتی در اختیار آن‌ها قرار گرفت.

در هر یک از گروه‌های کنترل و درمان، پنج سری موش، شامل ۸ موش نر و چهار سری ماده (۸-۶ موش در هر یک از فازهای مختلف سیکل استروس) به کار گرفته شده‌است.

موش‌های نر در گروه کنترل و تحت درمان به دلیل عدم تغییرات هورمونی خاص به طور اتفاقی جدا و در این مطالعه به کار گرفته شدند. در مورد موش‌های ماده، انتخاب و تقسیم‌بندی بر مبنای وضعیت سیکل جنسی (استروس) صورت می‌گرفت؛ به این ترتیب که

مدت پنج ثانیه قرار گرفته، وارد آب جاری (۵ ثانیه) شده، سپس به مدت چهار دقیقه در محلول هماتوکسیلین قرار می‌گرفتند. بعد از آن با شستشو در آب، رنگ اضافی از سطح لام‌ها پاک می‌شد. سپس لام‌ها به مدت پنج ثانیه وارد اسید الکل شده، دوباره در آب قرار می‌گرفتند. به دنبال آن، لام‌ها را به ترتیب در الکل ۵۰، ۷۰ و ۸۰ درصد (هر کدام ۵ ثانیه) قرار داده، بلافاصله به مدت یک دقیقه داخل محلول OG6 می‌کردیم. سپس در الکل مطلق، در دو ظرف جداگانه به مدت پنج ثانیه قرار می‌گرفتند. آنگاه به مدت چهار دقیقه وارد محلول EA50 می‌شدند و پس از وارد شدن در سه ظرف جداگانه الکل مطلق، در مرحله نهایی، جهت شفاف‌سازی، لام‌ها در محلول گزیلول غوطه‌ور می‌شدند.

#### محاسبات آماری

در این مطالعه نتایج به‌دست‌آمده در میزان درد به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شد. مقایسه آماری بین گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و مقایسه بین تک تک گروه‌های آزمایشی با آزمون تکمیلی توکی (Tukey post-hoc test) انجام شد و اختلاف با سطح  $p < 0/05$  به عنوان پاسخ معنادار در نظر گرفته شد.

#### نتایج

##### تأثیر قراردادن دم موش صحرایی در آب داغ در گروه کنترل

بر اساس داده‌های به‌دست‌آمده و آنالیز آماری آن‌ها، تفاوت معناداری بین آستانه درد حاد در موش‌های نر و موش‌های ماده وجود نداشت.

همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، تفاوت معناداری بین آستانه درد در فاز پرواستروس ( $5/63 \pm 0/4$ ) و استروس ( $7/41 \pm 0/38$ ) و همچنین بین فازهای استروس و دای استروس ( $5/83 \pm 0/99$ ) وجود دارد ( $p < 0/01$ ).

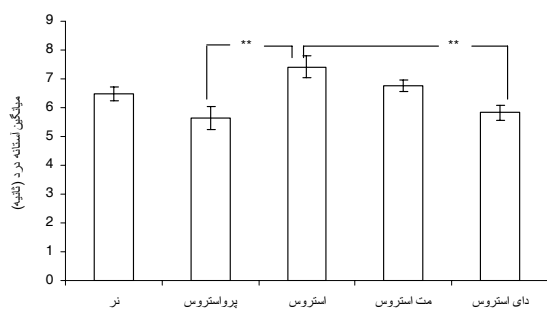
بلافاصله بعد از اتمام آزمون درد، نمونه اسمیر تهیه شد و بر اساس نوع رنگ‌آمیزی اسمیر در آن‌ها، در یکی از چهار فاز سیکل استروس (پرواستروس، استروس، مت استروس و دای استروس) دسته‌بندی گردید.

در گروه کنترل، موش‌های نر و ماده فقط تحت آزمون غوطه‌وری دم در آب داغ قرار گرفتند. در گروه تحت درمان ۳۰-۲۵ دقیقه قبل از آزمون غوطه‌وری دم در آب داغ، عصاره گیاه تاتوره ( $50 \text{ mg/kg}$ ) تزریق و سپس آزمون انجام می‌گرفت.

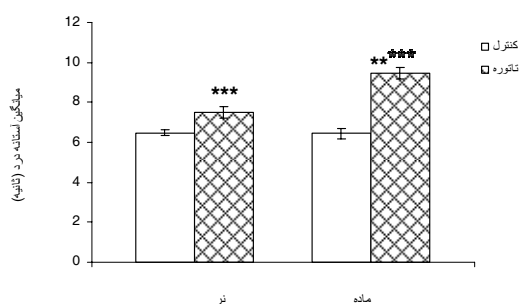
تأیید سیستماتیک گیاهی تاتوره در گروه گیاه‌شناسی دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. جهت تهیه عصاره الکی بذر گیاه تاتوره، وزن مشخصی از آن‌ها (۱۰۰ گرم) به وسیله دستگاه هاون برقی کاملاً آسیاب گردید. سپس دانه‌های خرد شده درون ظرف حاوی الکل متانول (۷۰ درصد) به مدت ۲۴ ساعت در درجه حرارت آزمایشگاه قرار گرفت. پس از این مدت، محلول الکی حاوی بذرهای له شده طی چند مرحله عبور از صافی‌های مختلف کاملاً صاف و با غلظت نهایی ۲۵ درصد آماده گردید [۱۴].

در این تحقیق از آزمون غوطه‌وری دم موش در آب داغ (tail immersion) برای بررسی درد حاد استفاده گردید [۱۵]. بعد از قرارگرفتن موش در محفظه محدودکننده (restrainer) و گذشت ۲۰ دقیقه، دم موش را وارد آب  $52^\circ\text{C}$  کرده، مدت زمان قرارگیری دم در آب تا زمانی که موش دم خود را از آب خارج کند به‌عنوان آستانه درد حاد قلمداد شده است. دم هر موش، پنج بار در فواصل ۷ دقیقه‌ای در آب داغ قرار گرفته و میانگین آستانه این دفعات برای هر موش محاسبه شده است.

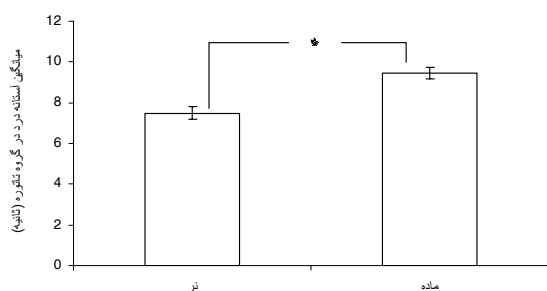
برای رنگ‌آمیزی اسمیر موش ماده جهت تشخیص فاز استروس نیز از روش پاپانیکولا استفاده شده است [۱۶]: به این ترتیب که نمونه گرفته شده را توسط سواب گسترش داده، تمام لام با الکل مطلق جهت تثبیت پوشانده می‌شد. بعد از تبخیر الکل در هوای آزاد، لام‌ها به ترتیب در الکل ۸۰ و ۷۰، ۵۰ درصد به



نمودار ۱: آستانه تحمل درد حاد در فازهای مختلف سیکل استروس موش‌های ماده و موش‌های نر. ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین درد با احتساب انحراف معیار از میانگین هستند. تعداد موش‌های گروه ماده در هر فاز بین ۶-۸ و در گروه نر  $n = 8$  بوده است:  $p < 0.01$ .



نمودار ۲: در این نمودار ستون‌ها نشان‌دهنده میانگین آستانه درد هستند. این مقایسه نشان می‌دهد بین آستانه درد موش‌های گروه نر و ماده که تحت درمان با عصاره گیاه تاتوره قرار گرفته‌اند تفاوت معناداری وجود دارد. تعداد موش‌های گروه ماده در هر فاز بین ۶-۸ و در گروه نر  $n = 8$  بوده است:  $p < 0.05$ .



نمودار ۳: در این نمودار، آستانه درد حاد حاصل از قرار گرفتن دم موش در آب داغ در دو گروه کنترل (عدم دریافت دارو) و گروه درمان (گروه تاتوره گرفته) در بین موش‌های نر و ماده مقایسه شده است. همان‌طور که ستون‌ها (میانگین آستانه درد) نشان می‌دهند عصاره گیاه توانسته است آستانه درد را هم در گروه موش‌های نر و هم در گروه موش‌های ماده به مقدار بارز و معناداری افزایش بدهد. تعداد موش‌های گروه ماده در هر فاز بین ۶-۸ و در گروه نر  $n = 8$  بوده است:  $p < 0.001$ .

### بررسی اثر عصاره الکلی گیاه تاتوره بر آستانه درد حاصل از غوطه‌وری دم موش در آب داغ

در این آزمون، تفاوت معناداری بین آستانه درد در گروه موش‌های نر ( $7/5 \pm 0/3$ ) و گروه‌های ماده به طور کلی ( $9/45 \pm 0/3$ ) با  $p < 0/05$  مشاهده شد (نمودار ۲).

مقایسه داده‌های حاصل از میانگین و انحراف معیار ( $Mean \pm SEM$ ) نشان می‌دهد (جدول ۱) که آستانه درد در بین موش‌های نر و ماده (میانگین هر چهار گروه) که تحت درمان با عصاره گیاه تاتوره قرار گرفته‌اند تفاوت معناداری  $p < 0/05$  دارد.

در جدول ۱ میانگین آستانه درد در گروه تحت درمان با گیاه تاتوره در جنس نر و فازهای مختلف جنس ماده نشان می‌دهد که بیش‌ترین اثر ضد دردی در فاز استروس و کم‌ترین آن در فاز دای استروس بوده است. مقایسه بین گروه‌ها نشان می‌دهد تفاوت معناداری بین گروه‌های نر  $7/5 \pm 0/3$  با استروس  $11/28 \pm 0/31$  نر با مت استروس  $10/92 \pm 0/24$ ، گروه پرواستروس  $7/26 \pm 0/25$  با استروس، گروه پرواستروس با مت استروس، گروه استروس با دای استروس  $6/94 \pm 0/28$  و گروه مت استروس با دای استروس وجود دارد ( $p < 0/001$ ).

### مقایسه اثر آستانه درد در موش‌های نر و ماده در دو گروه کنترل و تحت درمان با عصاره الکلی گیاه تاتوره

همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، میانگین میزان آستانه درد در گروه تحت درمان با تاتوره، در جنس نر  $7/5 \pm 0/3$  و در جنس ماده  $9/45 \pm 0/3$  بوده است. همچنین در گروه کنترل، میانگین آستانه درد در جنس نر  $6/49 \pm 0/25$  و در ماده  $6/45 \pm 0/17$  بوده است. این تفاوت بیانگر آن است که تحمل درد در گروه درمان با گیاه تاتوره در هر دو جنس، بالاتر از گروه کنترل است و تفاوت معناداری بین آن‌ها وجود دارد ( $p < 0/001$ ).

جدول ۱ مقایسه اثر ضد درد عصاره الکلی گیاه تاتوره بر آستانه درد حاد در موش‌های صحرایی جنس نر و فازه‌های مختلف جنس ماده

جنسیت حیوان	ماده		فاز پرواستروس	فاز استروس	فاز مت استروس	فاز دای استروس
	نر	ماده				
میانگین آستانه درد	۷/۵ ± ۰/۳۰	۷/۲۶ ± ۰/۲۵	۱۱/۲۸ ± ۰/۳۱	۱۰/۹۲ ± ۰/۲۴	۶/۹۴ ± ۰/۲۸	
ماده		***		***	***	***
فاز پرواستروس				***	***	
فاز استروس	***		***			***
فاز مت استروس	***		***			***
فاز دای استروس	***		***		***	

تعداد موش‌های گروه ماده در هر فاز بین ۸-۶ و در گروه نر  $n = ۸$  بوده است. \*\*\* نشان‌دهنده معناداری با  $p < ۰/۰۰۱$  بین گروه‌های متقاطع است.

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که به‌طور کلی در آستانه درد حاد بین گروه حیوانات نر و ماده، تفاوت معنادار وجود ندارد. نتایج این تحقیق با برخی گزارش‌های قبلی در مورد عدم تأثیر جنسیت در آستانه درد حاد مطابقت ندارد [۱۷]. این تفاوت می‌تواند ناشی از دلایل متفاوت باشد. از جمله این‌که در گزارش مذکور و اکثر تحقیقات مشابه از موش ماده، به‌طور کلی، بدون در نظر گرفتن فاز استروس استفاده شده که این می‌تواند تأثیر اساسی در نتایج ایجاد کند. از طرف دیگر، نژاد موش‌های استفاده شده در آزمون ما (Wistar) در گزارش (NMRI) بوده که با نژاد ویستار (Wistar) در گزارش فوق متفاوت است. از آن‌جا که دو جنس نر و ماده در آستانه درد نوروپاتی، بسته به نژادهای متفاوت موش مورد استفاده نسبت‌های متفاوتی دارند [۱۸]، تناقض تحقیق ما احتمالاً می‌تواند ناشی از نژاد موش مورد استفاده باشد. لازم به ذکر است که در یک گزارش در آزمون فرمالین با دوز ۱ درصد در فاز اولیه (فاز درد حاد) در دو جنس نر و ماده، پاسخ عصبی احساس درد تفاوت معنادار نشان نداده است [۱۹] که این داده با نتیجه به‌دست‌آمده از تحقیق ما هم‌هنگی دارد.

نتایج حاصل از مقایسه آستانه درد حاد بین موش‌های ماده در فازه‌های مختلف سیکل استروس نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین موش‌های استروس با موش‌های دای استروس و پرو استروس است. در مجموع، موش‌های ماده در فاز پرو استروس و دای استروس دارای آستانه درد حاد پایین‌تر نسبت به فاز استروس هستند. این نتیجه مؤید گزارش‌های قبلی مبنی بر آستانه درد بالاتر در موش‌های ماده در دو فاز استروس و مت استروس است [۱۰]. این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از سطوح مختلف هورمونی و گیرنده‌های وابسته به آن‌ها تحت شرایط آزمایش باشد. فازه‌های مختلف سیکل استروس با سطوح مختلف هورمون‌های جنسی می‌توانند روی پاسخ‌های وابسته به درد مؤثر باشند. سطح استروژن پلازما در پرو استروس دارای بیش‌ترین مقدار بوده، پس از آن در دای استروس، مت استروس و استروس کاهش می‌یابد [۲۰]. در نظر گرفتن این موضوع که در موش‌های نر، سطح استروژن اندازه‌گیری شده، مشابه میزان آن در فاز استروس در موش‌های ماده است [۲۰] و نتیجه تحقیق حاضر که میزان آستانه درد در موش نر و فاز استروس موش ماده تفاوت معنادار ندارد می‌تواند منجر به افزایش این احتمال گردد که آستانه درد با سطح

و در موش‌های نر احتمالاً گیرنده‌های  $\mu$  به جای دلتا درگیر هستند [۳۴].

از آن‌جاکه گزارش شده‌است که اثر تضعیف‌کننده استرادیول روی عمل ضددردی مرفین فقط هنگامی اتفاق می‌افتد که دوز استرادیول به میزان کافی برای ایجاد فیدبک مثبت روی هورمون لوتئینی (LH) در موش ماده بالا برود [۲۳ و ۳۰] احتمال دارد این نتیجه‌گیری متناقض به دلیل نزدیک بودن دوز ما به دوزهای تضعیف‌کننده استرادیول بر روی عمل گیرنده‌های اپیوئیدی بوده، باعث کاهش آستانه درد حاد شده باشد.

در قسمت دوم تحقیق حاضر، اثر عصاره گیاه تاتوره روی آستانه درد حاد در موش نر و ماده مقایسه شد و مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه این تحقیق با گزارش قبلی ما در مورد اثر کاهش درد مزمن به‌وسیله عصاره گیاه تاتوره در موش‌های نر مطابقت دارد [۳۵ و ۱۴]. نتیجه تحقیق نشان می‌دهد که آستانه درد در حیوانات نر درمان شده با تاتوره به طور معنادار پایین‌تر از آستانه درد در حیوانات ماده درمان شده با تاتوره است. گیاه تاتوره، آستانه درد را در حیوان نر و ماده افزایش می‌دهد، اما اثربخشی آن در گروه ماده بیش‌تر است. این تفاوت اثر احتمالاً می‌تواند ناشی از تفاوت‌هایی در سازوکار عمل این گیاه در دو جنس مختلف باشد که از آن جمله می‌توان از دخالت گیرنده‌های مختلف اپیوئیدی در کنترل درد ناشی از گیاه تاتوره در جنس نر و ماده نام برد.

طبق گزارش قبلی، مبنی بر این‌که نالوکسان به عنوان یک آنتاگونیست اپیوئیدی، قادر به جلوگیری از اثر ضددردی گونه‌های خاص از گیاه تاتوره است [۱۳]، احتمالاً ترکیبات آلکالوئیدی گیاه تاتوره در تداخل با سیستم اپیوئیدی در کاهش درد عمل می‌کنند. وجود یک سیناپس کولینرژیک در مسیر اپیوئیدی مهار درد [۳۶] و وجود ترکیبات آلکالوئیدی در گیاه تاتوره که آثار آنتی‌کولینرژیک از خود بروز می‌دهند، منجر به افزایش احتمال تداخل آثار ترکیبات آلکالوئیدی با

استروژن پلاسما همبستگی دارد [۲۱ و ۲۲]. این نتیجه‌گیری در مجموع تأییدکننده اثر دردزایی استروژن است که در توافق با آزمایش‌های متعدد قبلی به‌شمار می‌آید [۲۳ و ۲۴] و احتمالاً تفاوت احساس درد در فازهای مختلف سیکل استروس، ناشی از تفاوت میزان استروژن خون است. پایه اصلی نوروشیمیایی تفاوت احساس درد بر اساس تفاوت جنسی مشخص نیست، اما احتمال دخالت اپیوئیدهای اندوژن در تنظیم احساس درد وجود دارد [۲۵ و ۲۶]. نشان داده شده که کم‌ترین میزان  $\beta$ -اندورفین در غروب فاز پرواستروس وجود دارد [۲۷]. بیش‌ترین میزان گیرنده‌های مو در مغز در ظهر پرواستروس و در غروب استروس قرار دارد [۲۸]. سطح بالای استروژن پس از یک افزایش اولیه در میزان گیرنده‌های  $\mu$  در ناحیه پیش‌بینایی (preoptic) منجر به کاهش این گیرنده‌ها می‌شود که دوره زمانی آن، مشابه سیکل استروس است [۲۵]. اثر استروئیدهای جنسی بر تراکم بعضی از گیرنده‌های اپیوئیدی و نیز احتمالاً بر میل ترکیبی رسپتورها با لیگاند خود ذکر شده‌است [۲۵، ۲۸، ۲۹]؛ اگرچه احتمال دارد تفاوت میزان گیرنده مو در بعد از ظهر دی استروس به علت دخالت عوامل دیگری، چون میزان پروژسترون و یا عدم وجود افزایش شدید هورمون لوتئینی (LH surge) باشد [۳۰]. درمان با استرادیول موجب مهار اثر ضددردی مرفین در موش‌هایی که تخمدان‌شان برداشته شده می‌شود [۲۳]. چون استروژن موجب افزایش گیرنده اپیوئید می‌شود پس احتمالاً اثر تجویز مزمن استرادیول روی تضعیف ضد دردی ناشی از مرفین می‌تواند به دلیل کاهش سطح بتاندورفین مرکزی و هیپوتالاموسی باشد [۲۳ و ۳۱]؛ اگرچه اثر کاهش‌دهندگی استروژن روی محل‌های اتصال اپیوئیدها هم گزارش شده‌است [۳۲]. در یک گزارش متفاوت آمده‌است که در موش‌های ماده، افزایش آستانه پاسخ‌های احساس درد ناشی از تجویز استروژن به وجود دارد که به فعالیت همزمان گیرنده‌های نخاعی کاپا (k) و دلتا ( $\delta$ ) مربوط است [۳۳]

- explants: convergence of estrogen and neurotrophin signaling pathways. *J Neurosci* 19:1179-1188.
5. Benten WP, Lieberherr M, Giese G, Wunderlich F (1998) Estradiol binding to cell surface raises cytosolic free calcium in T cells. *FEBS Lett* 422:349-353.
  6. Qiu J, Bosch MA, Tobias SC, Grandy DK, Scanlan TS, Ronnekleiv OK, Kelly MJ (2003) Rapid signaling of oestrogen in hypothalamic neurons involves a novel G-protein-coupled estrogen receptor that activates protein kinase C. *J Neurosci* 23:9529-9540.
  7. Dina OA, Aley KO, Isenberg W, Messing RO, Levine JD (2001) Sex hormones regulate the contribution of PKCepsilon and PKA signalling in inflammatory pain in the rat. *Eur J Neurosci* 13:2227-2233.
  8. Joseph EK, Levine JD (2003) Sexual dimorphism for protein kinase c epsilon signaling in a rat model of vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Neuroscience* 119:831-838.
  9. Kayser V, Berkley KJ, Keita H, Gautron M, Guilbaud G (1996) Estrous and sex variations in vocalization thresholds to hindpaw and tail pressure stimulation in the rat. *Brain Res* 742:352-354.
  10. Martinez-Gomez M, Cruz Y, Salas M, Hudson R, Pacheco P (1994) Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day. *Physiol Behav* 55:651-657.
  11. Attiso MA (1979) Medicinal plants make a comeback. *Unesco Cour.* (7): 7-8.
۱۲. عقیلی خراسانی، (۱۳۷۱) مخزن الادویه ۳۲۴-۳۲۵ انتشارات آموزش انقلاب اسلامی.
13. Abena AA., Miguel LM., Mouanga A., Hondi Assah T. (2003) Evaluation of analgesic effect of datura fastuosa leaves and seed extracts. *Fitoterapia* , 486-488.
  14. Khalili M, Atyabi M (2004) Antinociceptive effects of oral and intraperitoneal administration of alcoholic Datura stramonium seeds extract in male rats. *Iranian Journal of pharmacological research* 4: 231-236.
  15. Villanueva L, Le BD (1985) The encoding of thermal stimuli applied to the tail of the rat by lowering the excitability of trigeminal convergent neurones. *Brain Res* 330:245-251.
۱۶. بهادری محسن (۱۳۶۹) فن آسیب شناسی و روش های رنگ آمیزی (۳۳۶-۳۳۵) انتشارات دانشگاه تهران.
17. Molina N, Bedran-de-Castro Mt, Bedran-de-Castro JC (1994) Sex-related differences in the analgesic response to the rat tail immersion test. *Braz J Med Bio Res* 27(7) 1669-72.
  18. Deleo JA, Rutkowski MD (2000) Gender differences in rat neuropathic pain sensitivity is dependent on strain. *Neurosci Lett* 282:197-199.

سیستم اپیوئیدی در اثر ضددردی تاتوره می شود. گیاه تاتوره، آستانه درد را در موش های ماده فاز استروس و مت استروس، بیش از فاز پرو استروس و دای استروس افزایش می دهد. مقایسه این نتیجه با نتیجه قسمت اول آزمایش در مورد آستانه درد در حیوانات ماده دست نخورده (intact) حاکی از این احتمال است که تأثیر گیاه تاتوره به نحوی با میزان استروژن خون در ارتباط است؛ به این معنا که در فاز پرو استروس و دای استروس که میزان استروژن بیش تری در خون وجود دارد، تأثیر عصاره گیاه تاتوره کم تر است. با توجه به وساطت گیرنده های اپیوئیدی در سازوکار اثر استروژن [۳۳ و ۳۴]، و تداخل آثار آلكالوئیدی و ضد کولینرژیک تاتوره با سیستم اپیوئیدی [۳۶]، تأثیر گیاه تاتوره در مقادیر مختلف استروژن در فازهای مختلف سیکل استروس می تواند توجیه پذیر باشد.

از آنجا که احتمالاً تفاوت احساس درد در فازهای مختلف سیکل استروس می تواند ناشی از میزان استروژن خون باشد اندازه گیری میزان استروژن، همزمان با سنجش درد در فازهای مختلف سیکل استروس و نیز بررسی اثر استروژن در احساس درد در موش های گونادکتومی شده می تواند مفید باشد. به علاوه، بررسی همزمان اثر مرفین و تاتوره روی آستانه درد، راه دیگری جهت ارزیابی تداخل آثار تاتوره و سیستم اپیوئیدی است.

## منابع

1. Meh D, Denislic M (1994) Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci* 127:164-169.
2. Fillingim RB, Keefe FJ, Light KC, Booker DK and Maixner W (1996) The influence of gender and psychological factors on pain perception. *J Gender Cult. Health*, 1:21-36.
3. Gordon FT, Soliman RI (2003) The effects of estradiol and progesterone on pain sensitivity and brain opioid receptors in ovariectomized rats. *Hormone and behavior* 30 :244-250.
4. Singh M, Setalo G, Jr., Guan X, Warren M, Toran-Allerand CD (1999) Estrogen-induced activation of mitogen-activated protein kinase in cerebral cortical

28. Limonta P, Maggi D, Dondi R, Martini L, Piva F (1987) Gonadal steroid modulation of brain opioid systems. *J Steroid Biochem.* 27: 691-698.
29. Hammer RD (1996) M-opiate receptor binding in the medial preoptic area is cyclical and sexually dimorphic. *Brain Res.* 515: 187-192.
30. Simpkins JW (1994) Effects of age and ovarian steroids on responses to opiates in the female rat. *Neurobiol Aging* 15:545-552.
31. Sturzebecher J, Docke F, Rhode W, Dorner G (1988) Effect of medial preoptic oestradiol implants on hypothalamic  $\beta$ -endorphin concentration. *Exp. Clin. Endocrinol.* 91: 227-230.
32. Wilkinson M, Brawer JR, Wilkinson DA (1985) Gonadal steroid-induced modification of opiate binding sites in anterior hypothalamus of female rats. *Biol. Reprod.* 32: 501-506.
33. Dawson-Basoa. ME and Gintzler AR. (1996) Estrogen and progesterone activate spinal kappa-opiate receptor analgesic mechanisms. *Pain* 64:169-177.
34. Liu L, Simon S (2000) Capsaicin, acid and heat-evoked trigeminal currents in rat ganglion neurons: relationship to functional VR1 receptors. *Physiol Behav* 69:363-378.
35. خلیلی محسن، ۱۳۸۳ بررسی اثر عصاره الکلی بذر گیاه تاتوره بر درد حاصل از آزمون‌های فرمالین و صفحه داغ در موش‌های صحرایی نر فصلنامه پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران ۲۰ (۳) ۳۰۹-۳۲۳.
36. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC (1983) Involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms in opiate stress analgesia. *Brain Res.* 270: 289-93.
19. You H-J, Cao D-Y, Yuan B, Arendet-Nielsen (2006) Sex differences in the responses of spinal wide-dynamic range neurons to subcutaneous formalin and in the effects of different frequencies of conditioning electrical stimulation. *Neuroscience* 138: 1299-1307.
20. Watanabe M, Tanaka M, Tateishi T, Nakura H, Kumai T, Kobayashi S (1997) Effects of the estrous cycle and the gender differences on hepatic drug-metabolising enzyme activities. *Pharmacol Res*, 35:477-480.
21. Tsen LC, Natale M, Datta S, Eappen S (2001) Can estrogen influence the response to noxious stimuli? *J Clin Anesth* 13:118-121.
22. All JM, Crisp T (2004) effects of gender and gonadal hormones on nociceptive responses to intraplantar carrageenan in the rat. *Neurosci Lett.* Jan 16:354(3) 239-41.
23. Ratka A, Simpkins JW (1991) Effects of oestradiol and progesterone on the sensitivity to pain and on morphine-induced antinociception in female rats. *Hormones and Behav.* 25, 217-228.
24. Hucho TB, Dina OA, Kuhn J, Levine JD (2006) Estrogen controls PKCepsilon-dependent mechanical hyperalgesia through direct action on nociceptive neurons. *Eur J Neurosci* 24:527-534.
25. Mateo AR, Hijazi M, Hammer RP Jr (1992) Dynamic patterns of medial preoptic M-receptor regulation by gonadal steroid hormones. *Neuroendocrinology* 55: 51-58.
26. Tershner SA, Mitchell JM, Fields HL (2000) Brainstem pain modulating circuitry is sexually dimorphic with respect to mu and kappa opioid receptor function. *Pain* 85:153-159.
27. Sarkar DK, Yen SS (1985) Changes in beta-endorphin-like immunoreactivity in pituitary portal blood during the estrous cycle and after ovariectomy in rats. *Endocrinology* 116:2075-2079.