مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۱۰، شماره ۱ (پیاپی ۲۹) ، پائیز ۱۳۸۷

اثرات وراپامیل بر کاهش پاسخ‌های رفتاری درد نوروپاتی توسط کورتیکوسترون در موش سفید آزمایشگاهی

سارا فریادیان (M.Sc)، حسین‌علی صفاخواه (M.Sc) ، علی رشیدی‌پور (Ph.D)*

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: شواهد پژوهشی جدید دخالت گلوکوکورتیکوییدها را در رفتارهای درد نوروپاتی نشان می‌دهند ولی مکانیسم‌های درگیر روشن نیستند. با توجه به تغییر فعالیت کانال‌های کلسیمی نوع L در طی درد نوروپاتی و نیز تعامل گلوکوکورتیکوییدها با این کانال‌ها، هدف این تحقیق بررسی نقش این کانال‌ها در اثرات کورتیکوسترون بر رفتارهای درد نوروپاتی در مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب (Chronic Constriction Injury, CCI) است.

مواد و روش‌ها: موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر از نژاد ویستار با وزن بین ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. CCI با ایجاد چهار گره شل به فواصل ۱ میلی‌متر قبل از سه شاخه شدن عصب سیاتیک ایجاد شد. دو هفته بعد از ایجاد CCI، اثرات کورتیکوسترون (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر پاسخ‌های رفتاری (آلودینیای مکانیکی و هیپرآلژزیای حرارتی) در حضور یا عدم حضور دوزهای مختلف وراپامیل (۵ ،۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهند که تزریق دوز واحد کورتیکوسترون هر دو پاسخ رفتاری درد نوروپاتی (آلودینیای مکانیکی و هیپرآلژزیای حرارتی) را مهار می‌کند. وراپامیل نه تنها این اثرات کورتیکوسترون را تضعیف می‌کنند، بلکه در دوز بالا به تنهایی آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را مهار می‌کند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که حداقل بخشی از اثرات مهاری کورتیکوسترون بر رفتارهای درد نوروپاتی از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L وساطت می‌شود. نتایج این مطالعه یک نقش بالقوه آگونیست‌های گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی همراه با آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی در درمان علایم درد نوروپاتی در کلینیک پیشنهاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: کورتیکوسترون، درد نوروپاتی، کانال‌های کلسیمی، آلودینیای مکانیکی، هیپرآلژزیای حرارتی

مقدمه

درد نوروپاتی ناشی از آسیب اعصاب محیطی و مرکزی است که به صورت دردهای سوزشی خودبه‌خودی در محل آسیب، هایپرآلژزیا (افزایش پاسخ به محرکی که در حالت طبیعی دردناک است) و آلودینیا (پاسخ به محرکی که در حالت طبیعی ایجاد درد نمی‌کند) بروز می‌کند [۱، ۲]. در درد نوروپاتی علاوه بر آسیب اعصاب محیطی و یا مرکزی، اختلال عمل‌کرد فعالیت اعصاب حسی و حرکتی، آسیب به میدان دریافتی اعصاب، افزایش حس درد نیز وجود دارد، چون در نوروپاتی معمولاً فعالیت هر دو اعصاب حسی درد و غیر درد (سرما، گرما، لمس) افزایش می‌یابد. احتمالاً علت تداوم و ایجاد دردهای نوروپاتی، تولید ایمپالس‌های غیرطبیعی و تخلیه نامناسب از فیبرهای آوران آسیب دیده است [۳-۶].

مطالعات اخیر حاکی از دخالت گلوکوکورتیکوییدها در تعدیل دردهای نوروپاتی است. برای مثال، در یک مطالعه اخیر ما نشان دادیم که تزریق محیطی کورتیکوسترون به صورت وابسته به دوز علایم درد نوروپاتی را در مدل CCI نوروپاتی مهار می‌کند [۷]. هم‌چنین مطالعات دیگران نشان

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۵۴۱۸۶ نمابر: ۰۲۳۱-۳۳۵۴۱۸۶ Email: Rashidy-Pour@sem-ums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۴/۵

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

می‌دهد که تزریق اپی‌دورال بتامتازون در زمان صدمه عصب از طریق تحریک بیان سیتوکین ضد التهابی IL-10 و کاهش میزان سیتوکین‌های پیش التهابی سبب کاهش هایپرآلژزیا می‌شود [۸]. مصرف مزمن پردنیزولون در افراد مبتلا به دردهای نوروپاتی، التهاب نوروپاتی را به شدت کاهش داده و هایپرآلژزیای حرارتی و مکانیکی را نیز مهار می‌کند [۹]. مصرف پردنیزولون، هم‌چنین بیان ژن FOS را در شاخ خلفی نخاع طرف صدمه دیده را به میزان جزئی کاهش می‌دهد [۱۰]. اخیراً نشان داده شد که بعد از CCI، بیان گیرنده GRs در شاخ خلفی نخاع همان طرف عصب صدمه دیده با وساطت اینترلوکین ۶ و پروتئین‌کیناز C زیاد می‌شود به گونه‌ای که تزریق داخل نخاعی آنتی‌سرم اینترلوکین ۶ و مهار کننده‌های پروتئین‌کیناز Cبه میزان قابل توجهی بیان GR و هم‌چنین رفتارهای درد نوروپاتی را کاهش می‌دهد [۱۱]. هم‌چنین در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که تزریق داخل صفاقی و داخل نخاعی (RU486 آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوییدی) اثرات ضددردی ایجاد می‌کند ولی تزریق داخل بطنی مغزی آن بر پاسخ‌های رفتاری درد اثری ندارد [۱۲]. این نتایج نشان می‌دهند که اثرات ضددردی تزریق محیطی RU486 عمدتاً از طریق طناب نخاعی وساطت می‌شود. مجموعاً این مطالعات نشان می‌دهد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی نقش مهمی در تعدیل درد نوروپاتی بازی می‌کنند و کنترل فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی احتمالاً بیش‌ترین اهمیت را در درمان درد نوروپاتی بازی می‌کند ولی مکانیسم‌های درگیر روشن نیست.

شواهد جدید نشان می‌دهند که کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نقش مهمی در درد نوروپاتی بازی می‌کنند. نورون‌های شاخ خلفی نخاع واجد انواع مختلف این کانال‌ها هستند [۱۳؛۱۴؛۱۵]. به نظر می‌رسد این کانال‌ها در درد نوروپاتی دخالت دارند. برای مثال نشان داده شده است که تزریق زیر جلدی یک عامل متصل شونده به کلسیم (که غلظت کلسیم را کاهش می‌دهد) و یا مهار کننده کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ نوع N سبب مهار هایپرآلژزیای ناشی از تحریک مکانیکی در موش‌های دچار آسیب عصب می‌شود ولی مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی نوع L، Q و P اثری ندارد [۱۶،۱۷]. این بررسی نشان‌دهنده دخالت کانال کلسیم نوع N در نورون‌های آسیب دیده در درد نوروپاتی است. هم‌چنین تزریق داخل نخایی Zicontile (یک بلوکر اختصاصی کانال‌های کلسیمی نوع N) قادر است اثرات ضد دردی قوی در مدل آسیب برشی پای موش داشته باشد و این اثر حتی از تزریق داخل نخایی مورفین قوی‌تر و اختصاصی‌تر است [۱۸]. هم‌چنین صدمه عصب بیان زیر واحد $\alpha_2\delta_1$ کانال کلسیم را در طناب نخاعی و گانگلیون ریشه خلفی افزایش می‌دهد که نشان‌دهنده نقش این زیر واحد در پاسخ‌های رفتاری درد نوروپاتی است. افزایش زیر واحد α_2 نقش مهمی در توسعه و ایجاد آلودینیا دارد [۱۹،۲۰،۲۱].

نقش کانال‌های کلسیمی نوع L در درد نوروپاتی مشخص نیست. در یک مطالعه اخیر نشان داده شد که بعد از آسیب عصب سیاتیک فعالیت و بیان زیر واحدهای مختلف این کانال کلسیمی در شاخ خلفی نخاع تغییر می‌کند که این موضوع نشان دخالت این کانال‌ها در درد نوروپاتی است [۱۳]. با توجه به وجود تعامل بین گلوکوکورتیکوییدها و کانال‌های کلسیمی نوع L در سیستم عصبی مرکزی [۲۲،۲۳] و وجود این کانال‌ها در نورون‌های ریشه خلفی نخاع [۱۳]، هدف این مطالعه بررسی نقش این کانال‌ها در درد نوروپاتی و تعامل آن‌ها با گلوکوکورتیکوییدها است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرائی (Rat) نر بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده گردید. موش‌ها از مرکز تکثیر و نگهداری دانشگاه علوم پزشکی سمنان تهیه و در یک اطاق کنترل شده از نظرحرارت و رطوبت در یک سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفته و با درجه حرارت ثابت ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند.

داروها: داروهای مورد استفاده عبارتند از:

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

۱- کورتیکوسترون. این دارو در پروپیل گلیکول حل شد و به میزان ۱۵ میلی‌گرم به ازای یک گیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از شروع تست‌های رفتاری به گروه‌های مورد نظر تزریق شد.

۲- وراپامیل (یک آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوعL) این دارو در سالین حل شد و به میزان ۱۰،۵ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم، ۴۵ دقیقه قبل از تست‌های رفتاری به گروه‌های مورد نظر تزریق شد.

دوز داروها بر اساس مطالعات مقدماتی و قبلی انتخاب شده‌اند [۷]. تمام داروهای فوق در روز چهاردهم بعد از عمل جراحی به روش داخل صفاقی (IP) به حیوانات تزریق گردید.

روش ایجاد CCI: CCI طبق روشBennett & Xie ایجاد شد [۲۴]. بعد از بی‌هوش نمودن حیوان (با مخلوط کتامین و رومپان به نسبت ۸ به ۱ و با دوز ۵۰mg/kg)، موهای بالا و پشت ران حیوان را کاملاً تراشیده و با استفاده از تیغ بیستوری شکافی به طول ۲ سانتی‌متر روی ران پای چپ ایجاد شد. پس از بریدن عضلات ناحیه و رویت قسمت مشترک سه شاخه عصب سیاتیک با استفاده از ۲ میله کوچک شیشه‌ای بافت‌های اطراف عصب را جدا نموده و به وسیله نخ بخیه کات کوت ۴/۰ چهار گره شل به فواصل یک میلی‌متر قبل از سه شاخه شدن عصب زده شد. گره‌ها به شکلی ایجاد گردید که اختلالی در جریان خون عصب به وجود نیاید. سپس با استفاده از نخ بخیه ۴/۰ سیلک عضله و پوست به صورت جداگانه دوخته شدند. در گروه Sham بعد از رویت عصب سیاتیک، بدون هیچ گونه دستکاری عضله و پوست دوخته می‌شدند.

تست‌های رفتاری: رفتارهای زیر در روز چهاردهم بعد از عمل جراحی مورد سنجش قرار می‌گرفت:

الف- آلودینیای مکانیکی. حیوانات روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلاکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار داده شده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید از تارهای مختلف Von – Frey جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده شد. در این آزمایش، از تارهای ۲ تا ۶۰ گرم (۶۰-۲۶-۱۵-۸-۶-۴-۲ گرم) ساخت شرکت Stolting استفاده گردید. از کم‌ترین شماره تار شروع کرده و به ترتیب در صورت عدم پاسخ، شماره‌های بالاتر انتخاب گردید. هر تار را سه بار متوالی به فاصله ۵ ثانیه و هر بار به مدت ۱ ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار داده و اگر ۲ بار متوالی پاسخ داده می‌شد (پای خود را بلند کند) به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته شده و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد [۷].

ب- هایپرآلژزیای حرارتی: در این تست، حیوان در محفظه مخصوص دستگاه Plantar Test قرار داده شده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید منبع تابش اشعه مادون قرمز زیر پای حیوان قرار داده شده و با شدت ۶۰ تابانده شد. این آزمایش بر روی هر دو پای حیوان و سه بار متوالی به فاصله ۵ دقیقه انجام می‌شد. زمان قطع آزمایش ۶۰ ثانیه در نظر گرفته می‌شد. با فرمول زیر پاسخ حیوان محاسبه گردید [۷].

میانگین زمان تحمل حیوان در پای چپ - میانگین زمان تحمل حیوان در پای راست= پاسخ

گروه‌های آزمایشی: گروه‌های آزمایشی به شرح زیر هستند:

۱-گروه کنترل (سالین+ حامل کورتیکوسترون): این گروه به ترتیب ۴۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تست، سالین و حامل کورتیکوسترون دریافت کرد.

۲- سالین + کورتیکوسترون (گروه CORT15): این گروه به ترتیب ۴۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تست، سالین و کورتیکوسترون (۱۵mg/kg) دریافت کرد.

۳- گروه وراپامیل+ حامل کورتیکوسترون (گروه VER5): این گروه به ترتیب ۴۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تست وراپامیل (۵mg/kg) و حامل کورتیکوسترون دریافت کرد.

۴- گروه وراپامیل+ حامل کورتیکوسترون (VER10): این گروه به ترتیب ۴۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تست وراپامیل (۱۰mg/kg) و حامل کورتیکوسترون دریافت کرد.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

۵- وراپامیل + حامل کورتیکوسترون (VER20): این گروه به ترتیب ۴۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تست وراپامیل (۲۰mg/kg) و حامل کورتیکوسترون دریافت کردند.

۶- گروه وراپامیل ۱۰ + کورتیکوسترون ۱۵ (VER10+CORT): این گروه به ترتیب ۴۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تست وراپامیل (۱۰mg/kg) و کورتیکوسترون (۱۵mg/kg) دریافت کرد.

۷- گروه وراپامیل ۲۰ + کورتیکوسترون ۱۵ (VER20+CORT): این گروه به ترتیب ۴۵ و ۳۰ دقیقه قبل از تست وراپامیل (۲۰mg/kg) و کورتیکوسترون (۱۵mg/kg) دریافت کرد.

آنالیز آماری: نتایج به صورت Mean ± Sem بیان شد. از آزمون ANOVA، برای مقایسه بین گروه‌های مختلف استفاده شد و در صورت معنی دار بودن، از تست توکی برای تعیین تفاوت بین گروه‌های مختلف استفاده شد $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

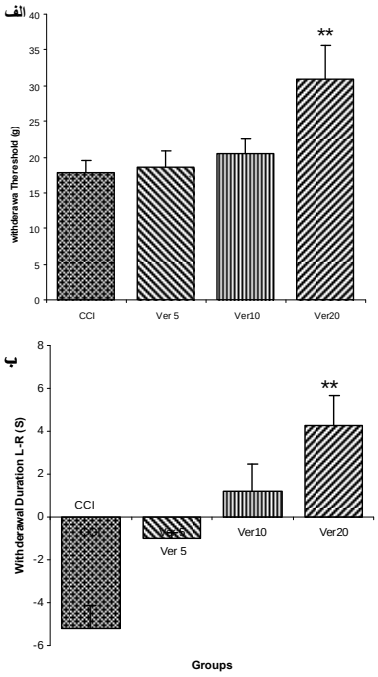
اثرات دوزهای مختلف وراپامیل بر پاسخ‌های رفتاری ناشی از CCI

الف – آلودینیای مکانیکی.

شکل ۱ الف، اثرات دوزهای مختلف وراپامیل را برآلودینیای مکانیکی (تست von Frey) را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یک طرفه حاکی از وجود تفاوت بین گروه‌های مختلف است ($F_{۳،۲۸}$ =۴/۹۶ ، P=۰/۰۰۷) . آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که وراپامیل در دوز ۲۰میلی‌گرم قادر است به میزان معنی‌داری آلودینیای مکانیکی را در موش‌های CCI کاهش دهد (P<۰/۰۵)

ب – هایپرآلژزیای حرارتی

شکل۱ ب، اثرات دوزهای مختلف وراپامیل را بر هایپرآلژزیای حرارتی نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یک طرفه حاکی از وجود تفاوت بین گروه‌های مختلف است. ($F_{۳،۲۸}$ =۵/۱۲ ،P=۰/۰۰۶) . آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که پاسخ فوق در گروه‌های CCI دریافت کننده دوز ۲۰ میلی‌گرم وراپامیل با گروه CCI به تنهایی معنی‌دار است (P<۰/۰۱).



شکل ۱. اثر دوزهای مختلف وراپامیل بر پاسخ‌های رفتاری ناشی از CCI الف: آلودینیای مکانیکی ب: هایپرآلژزیای حرارتی
** P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه CCI

بررسی اثر وراپامیل در اثرات کورتیکوسترون بر پاسخ‌های رفتاری ناشی ازCCI

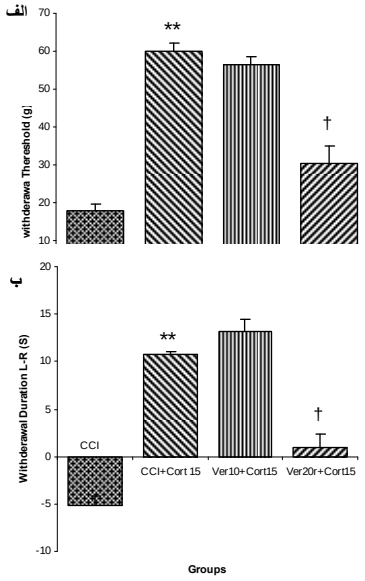
آلودینیای مکانیکی

شکل ۲ الف، اثرات دوزهای مختلف وراپامیل را بر اثر کورتیکوسترون بر آلودینیای مکانیکی (تست von Frey) را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یک طرفه حاکی از وجود تفاوت بین گروه‌های مختلف است ($F_{۵،۴۲}$ =۱۷/۵۵ ،P=۰/۰۰۰۱) . آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که پاسخ فوق در گروه CCI دریافت کننده CORT با گروه CCI به تنهایی معنی‌دار است (P<۰/۰۱). تفاوت بین گروه دریافت کننده VER10+CORT با گروه CCI دریافت‌کننده CORT معنی‌دار نبود. تفاوت بین گروه VER20+CORT و گروه CCI دریافت کننده CORT معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). در سایر موارد تفاوت معنی‌دار نبود.

هایپرآلژزیای حرارتی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

شکل ۲ب، اثرات دوزهای مختلف وراپامیل را بر اثر کورتیکوسترون بر هایپرآلژزیای حرارتی (پلانتار تست) را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یک طرفه حاکی از وجود تفاوت بین گروه‌های مختلف است ($F_{5,42}$ =۱۳/۹۷ ،P=۰/۰۰۰۱) . آنالیز بعدی با تست توکی نشان داد که پاسخ فوق در گروه CCI دریافت کننده CORT با گروه CCI به تنهایی معنی‌دار است (P<۰/۰۱). تفاوت بین گروه CCI دریافت کننده VER10+CORT با گروه CCI دریافت‌کننده CORT معنی‌دار نبود. تفاوت بین گروه CCI دریافت‌کننده VER20+CORT در مقایسه با گروه CCI دریافت‌کننده CORT معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).



شکل ۲. اثر وراپامیل در اثرات کورتیکوسترون بر پاسخ‌های رفتاری ناشی از CCI الف: آلودینیای مکانیکی ب: هایپرآلژزیای حرارتی
P<۰/۰۱ ** در مقایسه با گروه CCI
P<۰/۰۵ † در مقایسه با گروه CCI+Cort

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های اصلی این تحقیق عبارتند از:

۱- ترزیق محیطی دوز واحد کورتیکوسترون آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را مهار می‌کند.

۲- ترزیق محیطی وراپامیل اثر کورتیکوسترون بر آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را تضعیف می‌کند.

۳ - وراپامیل در دوز بالا قادر است آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را مهار کند.

اثرات گلوکوکورتیکوییدها بر پاسخ های ناشی از درد نوروپاتی

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق دوز واحد داخل صفاقی کورتیکوسترون سبب مهار آلودینیای مکانیکی، آلودینیای حرارتی و هایپرآلژزیای حرارتی می‌شود. این یافته، یافته‌های مطالعه قبلی ما را تایید می‌کند [۷]. به نظر می‌رسد که گیرنده‌های گلوگلوکورتیکوییدی موجود در نورون‌های شاخ پشتی نخاع نقش مهمی در کنترل درد بازی می‌کند [۲۵]. مطالعات گذشته نشان می‌دهد که تزریق داخل نخاعی آنتاگونیست گیرنده GR یا اولیگونوگلونید آنتی‌سنس گیرنده GR در موش‌های CCI از ایجاد علایم دردهای نوروپاتی (هیپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی) ممانعت می‌کند. برداشتن غده فوق کلیوی نیز همین اثرات را دارد درحالی که تزریق دگزامتازون سبب بروز و توسعه این علایم می‌شود. علاوه براین نشان داده شد که در موش‌های CCI به موازات ایجاد آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی غلظت کورتیکوسترون خون زیاد شده و بیان گیرنده GR به‌صورت وابسته به زمان در طناب نخاعی پشتی همان طرف عصب صدمه دیده زیاد می‌شود. این تغییرات بخشی ناشی از افزایش اینترلوکین-۶ و پروتین کیناز - C بعد از ایجاد CCI است [۱۱]. هم‌چنین تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی به‌صورت وابسته به دوز هایپرآلژزیای حرارتی وآلودینیای مکانیکی را در مدل نوروپاتی درد در Mouse کاهش می‌دهد [۱۲].

در یک مطالعه اخیر ما مشاهده کردیم که تزریق داخل صفاقی کورتیکوسترون به صورت وابسته به دوز سبب مهار آلودینیای مکانیکی، آلودینیای حرارتی و هایپرآلژزیای حرارتی می‌شود و فعال شدن گیرنده‌های NMDA نقش مهمی در اعمال اثرات آن دارند [۷].

نقش کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در درد نوروپاتی

تغییر فعالیت کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ سبب تغییرات سریع و زودگذر غلظت کلسیم درون سلولی در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

سلول‌های تحریک پذیر می‌شود. در شاخ خلفی نخاع فعالیت این کانال‌ها نقش مهمی در پردازش اطلاعات درد بازی می‌کند نورون‌های گانگلیون پشتی نخاع واجد انواع مختلف کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ هستند. زیرا واحدهای α_1 این کانال‌ها تعیین کننده‌های اصلی خواص فارماکولوژیک و بیوفیزیکی هستند در حالی که زیر واحدهای $\alpha_2\delta_1$ و گاما همراه با α_1 به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های عمل‌کرد کانال شناخته شده‌اند [۲۸،۲۷،۲۶].

مطالعات جدید نشان می‌دهد که بیان زیر واحدهای این کانال‌ها و نوع این کانال‌ها در نورون‌های DRG و شاخ قدامی نخاع بعد از آسیب عصب زیاد می‌شود. این افزایش در زیر واحدهای آلفا-۱ و آلفا- ۲ و نیز آلفا۲-سیگما۱ بعد از آسیب عصبی در نورون‌های حسی احتمالاً از طریق فرایندهای وابسته به کلسیم نقش مهمی در پردازش اطلاعات حسی درد نوروپاتی و نیز ایجاد و بروز رفتارهای درد نوروپاتی بازی می‌کنند [۲۹،۱۹،۱۸،۱۷].

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که کاهش موضعی غلظت کلسیم در ناحیه آسیب عصب از طریق زریق زیر جلدی یک عامل متصل شونده به کلسیم (که غلظت کلسیم را کاهش می‌دهد) و یا مهار کانال‌های کلسیم نوع N هایپرآلژزیای ناشی از تحریک مکانیکی را در موش‌های دچار آسیب کاهش می‌دهد [۱۷،۱۶]. هم‌چنین بلوک این کانال‌های نخایی با تزریق داخل نخایی آنتاگونیست اختصاصی کانال‌های کلسیمی نوع N سبب اثرات ضد دردی قوی در مدل درد ناشی از آسیب برشی پای موش می‌شود که این اثر حتی از تزریق داخل نخایی مورفین قوی‌تر و اختصاصی‌تر است [۱۸]. این یافته‌ها دخالت کانال کلسیم نوع N در بروز علایم درد نوروپاتی نشان می‌دهند.

هر چند فعالیت و بیان کانال‌های کلسیمی نوع L در طی درد نوروپاتی تغییر می‌کند [۱۳] ولی نقش این کانال‌ها در بروز علایم درد نوروپاتی مشخص نیست. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق وراپامیل به صورت وابسته به دوز علائم دردهای نوروپاتی شامل آلودینیای مکانیکی، آلودینیای حرارتی و هایپرآلژزیای حرارتی را کاهش می‌دهد. این یافته نشان‌دهنده نقش کانال‌های کلسیمی نوع L در علائم درد نوروپاتی است. هم‌چنین ما مشاهده کردیم که وراپامیل قادر است اثرات کورتیکوسترون را بر آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی کاهش دهد. این موضوع نشان دهنده نقش کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L در وساطت اثرات کورتیکوسترون بر بروز رفتارهای وابسته به درد نوروپاتی است.

چگونه کانال‌های کلسیمی اثرات کورتیکوسترون را بر دردهای نوروپاتی وساطت می‌کنند؟

مطالعات گذشته نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوییدها قادر هستند هدایت یونی کانال‌های کلسیم نوع L و بیان زیر واحد کانال‌های کلسیمی را افزایش دهد. برای مثال نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوییدها قادرند بیان ژن کانال‌های کلسیمی و هدایت این کانال‌ها را در نورون‌های هیپوکامپ و هم‌چنین در نورون‌های آمیگدال زیاد کند [۲۳،۲۲]. از این رو احتمال دارد که کورتیکوسترون با افزایش فعالیت این کانال‌ها در نورون‌های شاخ خلفی نخاع سبب بروز علائم درد نوروپاتی شود به گونه‌ای که با مهار این افزایش توسط آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی (وراپامیل) اثرات کورتیکوسترون تضعیف می‌شود تایید این فرضیه نیازمند مطالعات آتی است.

به طور کلی نتایج این مطالعه و مطالعه قبلی ما [۷] نشان می‌دهد که گیرنده‌های NMDA و کانال‌های کلسیمی در اعمال اثرات کورتیکوسترون در دردهای نوروپاتی نقش دارند. گلوکوکورتیکوییدها اثرات خودشان را از طریق مکانیسم‌های ژنی و غیر ژنی اعمال می‌کنند. مکانیسم‌های ژنی نیازمند فعال شدن گیرنده‌های هسته‌ای و افزایش سنتز پروتئین‌های هدف است. مکانیسم‌های غیر ژنی ناشی از فعال شدن گیرنده‌های غشایی است [۳۰]. با توجه به دخالت گیرنده‌های NMDA و کانال‌های کلسیمی در وساطت اثر کورتیکوسترون (که ۳۰ دقیقه قبل از تست رفتاری تزریق شد) بر درد نوروپاتی، احتمالاً این اثرات ناشی از مکانیسم‌های غیر ژنی باشد.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

مطالعات قبلی در آزمایشگاه ما، دخالت مکانیسم‌های غیرژنی در اثرات گلوکوکورتیکوییدها بر حافظه و یادگیری را نیز نشان داد [۳۱-۳۴]. از این رو، به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های غیرژنی نقش مهمی در اعمال اثرات گلوکوکورتیکوییدها در رفتارهای مختلف بازی می‌کنند.

تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند تشکر می‌نمائیم.

منابع

[1] Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1121-1127.

[2] Bennett GJ. Neurophatic pain: An overview, in: Borsook D, Editor. Progress in pain research and management, Vol 7, IASP press, 1997. p. 109-113 .

[3] Sugimoto T, Bennet GJ, and kajendar KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: Effects of a chronic constriction injury, transaction, and strychnine. Pain 1990; 42: 205-213 .

[4] Woolf CJ. Excitability changes in central neurons following peripheral damage. In: Willis WDJ, Editor. Hyperalgesia and allodynia: the Bristol-Myers-Squibb symposium on pain research, New York, Raven Press, 1992. p. 221-243 .

[5] Wall PD, Gutnick M. Properies of afferent impulses originating from a neuroma. Nature 1974; 248: 740-743 .

[6] Bridges D, and Thompson SW. Mechanisms of neuropathic pain. Br J Anaesth 2001; 87: 12-26.

[7]Faryadian S, Safakha, HA, Rashidy-Pour A. The role of NMDA receptors in the effects of corticosterone on CCI model neuropathic pain in rats. Koomesh J 2008; 9: 203-210 (Persian).

[8] Xie W, Luo S, Xuan H, Chou C, Song G, Lv R, Jin Y, Li W, and Xu J. Betamethasone affects cerebral expressions of NF-kappaB and cytokines that correlate with pain behavior in a rat model of neuropathy. Ann Clin Lab Sci 2006; 36: 39-46.

[9] Takeda K, Sawamura S, Sekiyama H, Tamai H, and Hanaoka K. Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats. Anesthesiology 2004; 100: 1249-1257.

[10] Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S, Davies MF, Clark JD, and Maze M. Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. Anesth Analg 2001; 92: 476-482.

[11] Wang S, Lim G, Zeng Q, Sung B, Ai Y, Guo G, Yang L, and Mao J. Expression of central glucocorticoid receptors after peripheral nerve injury contributes to neuropathic pain behaviors in rats. J Neurosci 2004; 24: 8595-8605.

[12] Takasaki I, Kurihara T, Saegusa H, Zong S, and Tanabe T. Effects of glucocorticoid receptor antagonists on allodynia and hyperalgesia in mouse model of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2005; 524: 80-83 .

[13] Dobremez E, Bouali-Benazzouz R, Fossat P, Monteils L, Dulluc J, Nagy F, Landry M. Distribution and regulation of L-type calcium channels in deep dorsal horn neurons after sciatic nerve injury in rats. Eur J Neurosci 2005;21: 3321-3333

[14] Murakami M, Nakagawasai O, Suzuki T, Mobarakeh II, Sakurada Y, Murata A, Yamadera F, Miyoshi I, Yanai K, Tan-No K, Sasano H, Tadano T, Iijima T. Antinociceptive effect of different types of calcium channel inhibitors and the distribution of various calcium channel alpha 1 subunits in the dorsal horn of spinal cord in mice. Brain Res. 2004 22;1024:122-129

[15] Heinke B, Balzer E, Sandkühler J .Pre- and postsynaptic contributions of voltage-dependent Ca2+ channels to nociceptive transmission in rat spinal lamina I neurons. Eur J Neurosci 2004; 19: 103-11

[16] White DM, Cousins MJ.Effect of subcutaneous administration of calcium channel blockers on nerve injury-induced hyperalgesia. Brain Res. 1998; 801: 50-58.

[17] Matthews EA, Dickenson AH. Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. Pain 2001; 92: 235-246.

[18] Wang YX, Pettus M, Gao D, Phillips C, Scott Bowersox S. Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. Pain 2000; 84: 151-158.

[19] M DS, Yoon CH, Lee SJ, Park SY, Yoo HJ, Cho HJ Changes in voltage-gated calcium channel alpha(1) gene expression in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. Brain Res Mol Brain Res 2001; 96: 151-156

[20] Abe M, Kurihara T, Han W, Shinomiya K, Tanabe T. Changes in expression of voltage-dependent ion channel subunits in dorsal root ganglia of rats with radicular injury and pain. Spine 2002; 27: 1517-1524

[21] Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, Yaksh TL.Up-regulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. J Neurosci. 2001; 21: 1868-1875.

[22] Chameau P, Qin Y, Spijker S, Smit G, Joëls M.Glucocorticoids specifically enhance L-type calcium current amplitude and affect calcium channel subunit expression in the mouse hippocampus. J Neurophysiol 2007; 9: 5-14.

[23] Karst H, Nair S, Velzing E, Rumpff-van Essen L, Slagter E, Shinnick-Gallagher P, Joëls M. Glucocorticoids alter calcium conductances and calcium channel subunit expression in basolateral amygdala neurons. Eur J Neurosci 2002 ;16:1083-1089.

[24] Bennet GJ, and Xie YK. Peripheral Mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107 .

[25] Mao J. Central glucocorticoid receptor: a new role in the cellular mechanisms of neuropathic pain. Rev Neurosci 2005; 16: 233-238.

[26] Diaz A, Dickenson AH. Blockade of spinal N- and P-type, but not L-type, calcium channels inhibits the excitability of rat dorsal horn neurones produced by subcutaneous formalin inflammation. Pain 1997; 69: 93-100.

[27] Malmberg AB, and Yaksh TL. Effect of continuous intrathecal infusion of omega-conopeptides, N-type calcium-channel blockers, on behavior and antinociception in the formalin and hot-plate tests in rats. Pain 1995; 60: 83-90.

[28] Liu CN, Michaelis M, Amir R, Devor M. Spinal nerve injury enhances subthreshold membrane potential oscillations in DRG neurons: relation to neuropathic pain. J Neurophysiol 2000; 84: 205-215.

[29] Li CY, Zhang XL, Matthews EA, Li KW, Kurwa A, Boroujerdi A, Gross J, Gold MS, Dickenson AH, Feng G, Luo ZD.Calcium channel alpha2delta1 subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. Pain 2006; 125: 20-34.

[30] Haller J, Mikics E, Makara GB. The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. Front Neuroendocrinol. 2008; 29: 273-291.

[31] Pakdel R, Rashidy-Pour A. Microinjections of the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride into the medial prefrontal cortex attenuate glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats. Neurobiol Learn Mem. 2007; 87: 385-390.

[32] Sajadi AA, Samaei SA, Rashidy-Pour A. Blocking effects of intra-hippocampal naltrexone microinjections on glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval in rats. Neuropharmacology 2007; 52: 347-354.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

[33] Sajadi AA, Samaei SA, Rashidy-Pour A.ntra-hippocampal microinjections of anisomycin did not block glucocorticoid-induced impairment of memory retrieval in rats: an evidence for non-genomic effects of glucocorticoids.Behav Brain Res 2006; 173: 158-62.

[34] Pakdel R, Rashidy-Pour A. Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D2 receptors. Neurobiol Learn Mem. 2006; 85: 300-306.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

Influence of verapmil on the inhibitory effects of corticosterone on neuropathic pain behaviors in rats

Sara Faryadian (M.Sc), Hoseein Ali Safakha (M.Sc), Ali Rashidy-Pour (Ph.D)*

Department and Reseacrh Center of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received 12 Mar, 2008 Accepted 25 Jun, 2008)

Introduction: The mechanisms underlying the inhibitory effects of glucocorticoids on neuropathic pain are not clear. The aim of this study was to determine the role of L-type voltage sensitive calcium channels (VSC) in the effects of corticosterone on neuropathic pain behaviors in CCI model in rats.

Materials and Methods: Male adult Wistar rats (200-300 gram) were used in this study. Chronic constriction nerve injury (CCI) was produced in the animals by loosely ligating in their common sciatic nerve. Two weeks after inducing CCI, the effects of corticosterone (15 mg/kg) on neuropathic pain behaviors were examined in the presence or absence of verapmil; a blocker of L-VSC channels, at the dose of 5, 10, or 20 mg/kg. Behavioral pain responses including thermal hyperalgesia and thermal and mechanical allodynia, were studied using standard procedures.

Results: Our findings indicated that peripheral administration of corticosterone suppresses both hyperalgeisa and allodynia. Verapmil pretreatment attenuated the effects of corticosterone on both thermal hyperalgesia and mechanical allodynia. In addition, the administration of verapmil alone and at high dose suppressed both thermal allodynia, and mechanical allodynia.

Conclusion: These findings showed that inhibitory effects of glucocorticoids on neuropathic pain behaviors, at least in part, might mediate through L-type VSC channels. Our findings suggest a potential role for glucocorticoid receptors agonist in combination of L-type VSC channels antagonists in the clinical management of neuropathic pain.

Key words: Corticosterone, L-type, Calcium channel; Mechanical allodynia; Thermal allodynia; Thermal hyperalgesia

* Corresponding author: Fax: +98 231 3354186; Tel: +98 231 3354186
rashidy-pour@sem-ums.ac.ir

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]