



دانشکده‌ی کشاورزی و منابع طبیعی
گروه آموزشی علوم دامی

پایان‌نامه برای دریافت درجه‌ی کارشناسی ارشد
در رشته‌ی علوم دامی گرایش فیزیولوژی دام

عنوان:

**بررسی اثرات محیطی جنیستین در مدل تجربی درد پیکری در
موش های صحرائی**

اساتید راهنما:

دکتر رضا بهرام

دکتر علی مجتهدین

استاد مشاور:

دکتر میرداریوش شکوری

پژوهشگر:

سارا زارعی

نام خانوادگی دانشجو: زارعی	نام: سارا
عنوان پایان‌نامه: بررسی اثرات محیطی جنیستین در مدل تجربی درد پیکری در موش‌های صحرایی.	
اساتید راهنما: دکتر رضا بهرام - دکتر علی مجتهدین استاد مشاور: دکتر میرداریوش شکوری	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: علوم دامی
گرایش: فیزیولوژی دام	دانشگاه محقق اردبیلی
دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی	تاریخ دفاع: ۹۶/۱۱/۳
	تعداد صفحات: ۱۱۲
چکیده:	
<p>درد یک حس نامطلوب است که تحت تاثیر دامنه وسیعی از عوامل به وجود می‌آید. برای تسکین درد از تعداد زیادی داروهای ضد درد سنتتیک استفاده می‌شود اما در اثر مصرف طولانی مدت این داروها عوارض زیادی مشاهده می‌شود. درمان با داروهای گیاهی طیف دیگر درمان می‌باشد. ثابت شده که ترکیبات فلاونوئیدی دارای اثر ضد دردی هستند. فیتواستروژن جنیستین ایزوفلاونی است که در بعضی گیاهان خوراکی و حبوبات مخصوصاً دانه سویا یافت می‌شود و اثرات متعددی بر سلامتی دارد. اما پژوهش‌های اندکی در مورد اثر ضد دردی و مکانیسم عمل آن صورت گرفته است. در مطالعه حاضر اثرات ضد دردی جنیستین بر درد پیکری با استفاده از روش تجربی آزمون فرمالین با تأکید بر سیستم نوروترنسمیتری هیستامینرژیک در موش‌های صحرایی نژاد ویستار انجام شد. در این مطالعه تجربی تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم و در محدوده سنی ۱۸-۱۶ هفته در گروه‌های ۶ تایی در ۸ گروه شامل: گروه شاهد (سالین نرمال+ تزریق کف پای فرمالین ۰.۱٪)، ۳ گروه تیمار با جنیستین (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن)، گروه تیمار با کلرفنیرآمین (آنتاگونیست گیرنده H₁) ۲۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به تنهایی، گروه پیش تیمار با کلرفنیرآمین (۲۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) + جنیستین (۲۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن)، گروه تیمار با رانیتیدین (آنتاگونیست گیرنده H₂) ۲۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم به تنهایی، گروه پیش تیمار با رانیتیدین (۲۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) + جنیستین (۲۰ میلی‌گرم به کیلوگرم) تقسیم شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از روش آنالیز واریانس یک طرفه و سپس آزمون تکمیلی دانکن انجام شد. نتایج نشان داد تزریق داخل صفاقی جنیستین در هر سه دوز موجب کاهش معنی دار ($p < 0/05$) پاسخ درد در هر دو مرحله اول و دوم درد فرمالینی گردید. پیش تزریق با کلرفنیرآمین و سپس جنیستین موجب تقویت پاسخ ضد دردی جنیستین در هر دو مرحله اول و دوم درد فرمالینی گردید ($p < 0/05$). پیش تزریق با رانیتیدین و سپس جنیستین موجب کاهش معنی دار ($p < 0/05$) پاسخ درد در مرحله دوم درد فرمالینی گردید. این نتایج اثرات سینرژیست بین آنتاگونیست گیرنده H₁ و جنیستین را در سرکوب کردن و مهار واسطه‌های التهابی نظیر سیتوکین-ها و اینترلوکین‌ها را نشان می‌دهد و می‌توان نتیجه گرفت که اثرات ضد دردی جنیستین ناشی از تقویت نمودن قدرت کاهش دهندگی درد توسط آنتاگونیست‌های هیستامینی و به واسطه دخالت در ترشح واسطه‌های التهابی از قبیل پروستاگلاندین‌ها و هیستامین است.</p>	
کلیدواژه‌ها: جنیستین، درد پیکری، سیستم هیستامینرژیک، موش صحرایی.	

فهرست مطالب

شماره و عنوان مطالب	صفحه
---------------------	------

فصل اول: مقدمه و هدف

۱-۱- مقدمه.....	۲
۲-۱- سوالات اصلی پژوهش.....	۵
۳-۱- فرضیات پژوهش.....	۵
۴-۱- هدف از انجام پژوهش.....	۵
۵-۱- ضرورت و اهمیت پژوهش.....	۶
۶-۱- پیشینه پژوهش.....	۶

فصل دوم: مبانی نظری پژوهش

۱-۲- تعریف درد.....	۱۱
۱-۱-۲- علت درد.....	۱۱
۲-۱-۲- ادراک درد.....	۱۲
۳-۱-۲- فیزیولوژی درد.....	۱۴
۴-۱-۲- انواع درد.....	۱۵
۵-۱-۲- تقسیم بندی دیگرانواع درد.....	۱۶
۶-۱-۲- بعضی اختلالات بالینی درد و دیگر حس های پیکری.....	۱۶
۲-۲- سازمان بندی سیستم عصبی.....	۱۷
۱-۲-۲- پردازش اطلاعات.....	۱۸
۲-۲-۲- ساختمان های عصبی درگیر در فرآیند انتقال درد.....	۱۸
۳-۲-۲- سیناپس های سیستم عصبی مرکزی.....	۱۹
۴-۲-۲- گیرنده های حسی،مدارهای نورونی برای پردازش اطلاعات.....	۲۰
۳-۲-۲- انواع گیرنده های حسی و تحریکاتی که تشخیص می دهند.....	۲۱

- ۲۱-۳-۲- تطابق گیرنده‌ها..... ۲۱
- ۲۱-۴-۲- گیرنده‌های درد..... ۲۱
- ۲۲-۴-۱- ماهیت غیرتطابقی گیرنده‌های درد..... ۲۲
- ۲۲-۵-۲- فیبرهای عصبی انواع مختلف سیگنال‌ها را انتقال می‌دهند..... ۲۲
- ۲۳-۵-۱- تقسیم بندی عمومی فیبرهای عصبی..... ۲۳
- ۲۳-۶-۲- مسیر پیام درد..... ۲۳
- ۲۴-۶-۱- حس های پیکری..... ۲۴
- ۲۴-۶-۲- مسیرهای حسی برای انتقال سیگنال های پیکری به داخل سیستم عصبی مرکزی..... ۲۴
- ۲۵-۶-۳- فهرست انواع حس هایی که در این دو سیستم انتقال می‌یابند..... ۲۵
- ۲۵-۶-۴- تشریح راه عصبی قدامی-جانبی..... ۲۵
- ۲۷-۷-۲- مسیر مضاعف برای انتقال سیگنال‌های درد به داخل سیستم عصبی مرکزی..... ۲۷
- ۲۹-۷-۱- مسیرهای دوگانه درد در نخاع و ساقه مغز..... ۲۹
- ۳۰-۷-۲- توانایی سیستم عصبی در لوکالیزه کردن درد سریع در بدن..... ۳۰
- ۳۰-۷-۳- گلوتامات میانجی عصبی احتمالی فیبرهای درد حاد نوع $A\delta$ ۳۰
- ۳۰-۷-۴- ماده p میانجی عصبی احتمالی درد آهسته-مزمن درپایانه های عصبی نوع C..... ۳۰
- ۳۱-۸-۲- اعمال سیستم مشبک، تالاموس و قشر مغز در درک درد..... ۳۱
- ۳۱-۹-۲- مسکن‌های بدن..... ۳۱
- ۳۴-۹-۱- سیستم سرکوب درد (ضد درد) در مغز و نخاع..... ۳۴
- ۳۵-۹-۲- سیستم شبه مخدري مغز-اندورفین‌ها و انکفالین‌ها..... ۳۵
- ۳۶-۹-۳- مهار انتقال درد به وسیله سیگنال‌های همزمان حسی تماسی..... ۳۶
- ۳۶-۹-۴- درمان درد به وسیله تحریک الکتریکی..... ۳۶
- ۳۶-۱۰-۲- هیستامین..... ۳۶
- ۳۷-۱۰-۱- فارماکولوژی پایه هیستامین..... ۳۷
- ۳۹-۱۰-۲- ذخیره سازی و آزاد شدن هیستامین..... ۳۹
- ۴۰-۱۰-۳- مکانیسم عمل..... ۴۰
- ۴۱-۱۱-۲- گیرنده های هیستامین..... ۴۱
- ۴۱-۱۱-۱- گیرنده H_1 هیستامینی..... ۴۱

۴۳گیرنده H ₂ هیستامینی
۴۵گیرنده H ₃ هیستامینی
۴۶گیرنده H ₄ هیستامینی
۴۶اثرات هیستامین بر بافت ها و دستگاه های بدن
۵۰نقش های فیزیولوژیکی هیستامین در مغز
۵۴نقش هیستامین در درک درد
۵۴آنتاگونیست های هیستامین
۵۵آنتاگونیست های گیرنده H ₁
۵۵فارماکولوژی پایه آنتاگونیست های گیرنده H ₁
۵۶آنتاگونیست های گیرنده H ₂
۵۶فارماکولوژی بالینی آنتاگونیست های گیرنده H ₂
۵۷فیزیولوژی هیستامین مرکزی
۵۸آزمون فرمالین
۵۹محل تزریق
۶۰حجم و غلظت محلول تزریقی
۶۰گونه های مورد استفاده
۶۱مراحل درد فرمالینی
۶۱فیتواستروژن ها
۶۲طبقه بندی و ساختار فیتواستروژن ها
۶۴منبع و متابولیسم فیتواستروژن ها
۶۴ایزوفلاون ها
۶۵متابولیسم ایزوفلاون ها
۶۶فیتواستروژن جنیستئین
۶۷متابولیسم و انتقال جنیستئین
۶۸مکانیسم عمل جنیستئین
۶۹نقش های فیزیولوژیکی جنیستئین
۶۹اثرات ضد سرطانی جنیستئین

۶۹.....	۲-۱۸-۲- اثرات محافظ نوروئی جنیستین.....
۷۰.....	۳-۱۸-۲- اثرات جنیستین بر چاقی و دیابت نوع ۲.....
۷۱.....	۴-۱۸-۲- اثرات جنیستین بر سیستم قلبی و عروقی.....
۷۱.....	۵-۱۸-۲- اثرات جنیستین بر پوست.....
۷۱.....	۶-۱۸-۲- اثرات ضد التهابی جنیستین.....
۷۲.....	۷-۱۸-۲- اثرات آنتی اکسیدانی جنیستین.....
۷۲.....	۸-۱۸-۲- اثرات جنیستین بر سیستم ایمنی.....
۷۳.....	۹-۱۸-۲- نقش جنیستین در حافظه و یادگیری.....
۷۳.....	۱۰-۱۸-۲- نقش جنیستین در دستگاه تولید مثلی.....
۷۴.....	۱۱-۱۸-۲- نقش جنیستین در سیستم اسکلتی.....
۷۴.....	۱۲-۱۸-۲- نقش جنیستین در آپوپتوز.....

فصل سوم: مواد و روش

۷۶.....	۱-۳- حیوانات.....
۷۶.....	۲-۳- داروها.....
۷۷.....	۳-۳- گروه های آزمایشی.....
۷۸.....	۱-۵-۳- ایجاد و بررسی درد فرمالینی.....
۸۰.....	۶-۳- روش تجزیه و تحلیل آماری.....

فصل چهارم: نتایج

۸۲.....	۱-۴- نتایج.....
---------	-----------------

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۹۱.....	۱-۵- بحث و نتیجه گیری کلی.....
۹۱.....	۱-۱-۵- ایجاد درد با تزریق کف پای فرمالین.....
۹۳.....	۲-۱-۵- اثرات محیطی آنتاگونیست های H_1 و H_2 هیستامینی بر درد فرمالینی.....
۹۷.....	۳-۱-۵- اثرات محیطی جنیستین بر درد فرمالینی.....
۱۰۰.....	۴-۱-۵- تداخل عمل بین سیستم هیستامینرژیک با جنیستین در درد فرمالینی.....
۱۰۴.....	پیشنهادات.....
۱۰۵.....	فهرست منابع و مآخذ.....

فهرست شکل‌ها

شماره و عنوان شکل	صفحه
شکل ۱-۲: مراحل ادراک درد.....	۱۳.....
شکل ۲-۲: خلاصه ای از فیزیولوژی درد.....	۱۵.....
شکل ۳-۲: بخش‌های قدامی و جانبی مسیر حسی قدامی-جانبی.....	۲۶.....
شکل ۴-۲: انتقال هر دو نوع سیگنال های درد " سریع- تیز " و " آهسته- مزمن " به داخل و از طریق نخاع در مسیرشان تا مغز.....	۲۸.....
شکل ۵-۲: انتقال سیگنال های درد به داخل ساقه مغز ، تالاموس و قشر مغز توسط مسیر درد سریع سوزنی و مسیر درد آهسته سوزاننده.....	۲۸.....
شکل ۶-۲: سیستم بی حسی مغز و نخاع.....	۳۳.....
شکل ۷-۲: خلاصه ای از تشکیل و تجزیه هیستامین.....	۳۸.....

- شکل ۲-۸: مکانیسم عمل گیرنده H_1 هیستامینی..... ۴۳
- شکل ۲-۹: مکانیسم عمل گیرنده H_2 هیستامینی..... ۴۴
- شکل ۲-۱۰: مکانیسم عمل گیرنده H_3 هیستامینی..... ۴۶
- شکل ۲-۱۱: محل و نحوه تزریق فرمالین..... ۶۰
- شکل ۲-۱۲: ساختار ۱۷- بتا استرادیول و تعدادی از فیتواستروژن ها..... ۶۳
- شکل ۲-۱۳: طبقه بندی و متابولیسم فیتواستروژن ها..... ۶۴
- شکل ۲-۱۴: ساختار ایزوفلاون های سویا..... ۶۶
- شکل ۳-۱: قفس ها و محل نگهداری حیوانات..... ۷۶
- شکل ۳-۲: داروهای استفاده شده در آزمایش..... ۷۷
- شکل ۳-۳: نحوه تزریق داخل صفاقی داروها..... ۷۹
- شکل ۳-۴: دستگاه آینه درد و ارزیابی پاسخ درد به صورت ثبت مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پا..... ۷۹
- شکل ۴-۱: تزریق کف پای سالین نرمال و فرمالین ۱٪ در موش های صحرايي..... ۸۲
- شکل ۴-۲: مقایسه اثرات تزریق داخل صفاقی دوز های مختلف جنیستین بر مراحل اول درد فرمالینی..... ۸۳
- شکل ۴-۳: مقایسه اثرات تزریق داخل صفاقی دوز های مختلف جنیستین بر مراحل دوم درد فرمالینی..... ۸۴
- شکل ۴-۴: مقایسه اثرات تزریق داخل صفاقی دوز ۲۰ میلی گرم از کلرفنیرآمین و رانیتیدین بر مراحل اول درد فرمالینی..... ۸۵
- شکل ۴-۵: مقایسه اثرات تزریق داخل صفاقی دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم از کلرفنیرآمین و رانیتیدین بر مرحله دوم درد فرمالینی..... ۸۵
- شکل ۴-۶: مقایسه تداخل عمل بین کلرفنیرآمین و جنیستین بر مرحله اول درد فرمالینی..... ۸۶
- شکل ۴-۷: مقایسه تداخل عمل بین کلرفنیرآمین و جنیستین بر مرحله دوم درد فرمالینی..... ۸۷
- شکل ۴-۸: مقایسه تداخل عمل بین رانیتیدین و جنیستین بر مرحله اول درد فرمالینی..... ۸۸
- شکل ۴-۹: مقایسه تداخل عمل بین رانیتیدین و جنیستین بر مرحله دوم درد فرمالینی..... ۸۹

فصل اول:

کلیات پژوهش

۱-۱- مقدمه

درد از شایع‌ترین مشکلات انسان است و هزاران سال است که انسان تلاش می‌کند تا برای رهایی از آن چاره‌ای پیدا کند (Goldman & Bennet, 2000). درد عمدتاً مکانیسمی حفاظتی برای بدن است، که به هنگام وقوع آسیب بافتی ایجاد می‌شود و باعث می‌شود فرد واکنشی جهت حذف محرک درد انجام دهد (گایتون^۱، ۲۰۱۶). یا به عبارتی درد عبارت است از احساس ناخوشایند یک موجود زنده که معمولاً به علت تحریک پایانه‌های عصبی آزاد^۲ ایجاد می‌گردد و این تحریک‌ها ناشی از عوامل آسیب‌رسانی است که موجود زنده را وادار می‌سازد تا از آن عوامل دوری کند. دوری از این عوامل آسیب‌رساننده بیشتر به دلیل احساس ناخوشایندی است که در فرد ایجاد می‌شود (Bonica, 1979). به‌طور کلی درد به دو نوع عمده دسته‌بندی شده است: درد تند^۳ و درد کند^۴. درد تند، حدود یک‌دهم ثانیه بعد از اثر محرک درد حس می‌شود، درحالی‌که درد کند بعد از یک ثانیه حس می‌گردد و سپس به آهستگی طی چند ثانیه و گاهی حتی دقایقی بعد افزایش می‌یابد (گایتون، ۲۰۱۶).

درد با انواع متعددی از محرک‌ها ایجاد می‌شود که به‌عنوان محرک‌های درد مکانیکی^۵، حرارتی^۶ و شیمیایی^۷ دسته‌بندی می‌شوند. به‌طور کلی درد تند با محرک‌های مکانیکی و حرارتی برانگیخته می‌شود و درحالی‌که درد کند را هر سه محرک می‌توانند برانگیزند. برخی از محرک‌های شیمیایی که نوع شیمیایی درد را تحریک می‌کنند عبارت‌اند از:

برادی‌کینین^۸، سروتونین^۹، هیستامین^{۱۰}، یون‌های پتاسیم، اسیدها، استیل‌کولین^{۱۱} و آنزیم‌های پروتئولیتیک^{۱۲}، حساسیت انتهایی درد را افزایش می‌دهند ولی به‌طور مستقیم آن‌ها را تحریک نمی‌کنند (گایتون، ۲۰۱۶).

¹ - Guyton

² -Free Nerve ending

³ -Fast pain

⁴ -Slow pain

⁵ -Mechanical stimuli

⁶ -Thermal pain stimuli

⁷ -Chemical pain stimuli

⁸ -Bradykinin

⁹ -Serotonin

¹⁰ -Histamine

¹¹ -Acetylcholine

¹² -Proteolytic enzymes

میانجی‌های عصبی^۱ شرکت‌کننده در تجزیه و تحلیل درد به دودسته اپیوئیدی^۲ و غیر اپیوئیدی^۳ تقسیم می‌شوند. این دو سیستم می‌توانند در همکاری نزدیک با هم، مکانیسم‌های درد را تنظیم کنند، از سیستم‌های غیر اپیوئیدی می‌توان سیستم‌های آدرنرژیک^۴، کولینرژیک^۵، سروتونرژیک^۶ و هیستامینرژیک^۷ را نام برد (Brown et al, 2001).

در بررسی منابع، هیستامین یکی از مهم‌ترین میانجی‌های التهاب و تب، از مولکول‌هایی است که بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است. در سال ۱۹۸۰ با مطالعات عصبی - شیمیایی توسط شوارتز و همکارانش^۸ مشخص شد که هیستامین یک میانجی عصبی مرکزی است. نقش هیستامین به‌عنوان واسطه‌ی واکنش‌های آلرژیک نشان داده شد. اخیراً آنتی‌هیستامین‌ها به‌عنوان عوامل کاهش‌دهنده درد مورد توجه قرار گرفته‌اند. چون برخی از آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده گیرنده H₁ هیستامین در مدل‌های درمانگاهی و پیش‌درمانگاهی درد، اثر کاهش‌دهنده درد از خود نشان داده‌اند (حاجی قهرمانی، ۱۳۹۵).

از زمان‌های قدیم گیاهان برای التیام دردها حائز اهمیت بوده‌اند و امروزه هم در درمان بسیاری از بیماری‌ها روی نقش و توانایی التیام بخشی و خواص درمانی گیاهان تکیه می‌شود (Saxes, 1987; Larkin, 1983).

از جمله این ترکیبات گیاهی مورد توجه ایزوفلاون‌ها^۹ می‌باشد. ایزوفلاون‌ها دسته‌ای از ترکیبات فلاونوئیدی^{۱۰} می‌باشند که خود گروه بزرگی از ترکیبات فنولیک^{۱۱} گیاهی محسوب می‌شوند. این ترکیبات در واقع جزء ترکیبات فیتوشیمیایی^{۱۲} می‌باشند که فقط در گیاهان یافت می‌شود، ایزوفلاون‌ها که بیش از دیگر فیتواستروژن‌ها^{۱۳} مورد مطالعه قرار گرفته‌اند دارای خواص شبیه استروژن پستانداران می‌باشد و به مقادیر زیاد در سویا و فراورده‌های آن یافت می‌شود (Peeters, et al. 2003). دو زیرگروه مهم از ایزوفلاون‌ها، آگلیکون‌ها^{۱۴} و گلیکوزیدها^۱ نامیده می‌شود. جنیستین^۲ (۴ و ۷ تری هیدروکسی ایزوفلاون)

¹- Neurotransmitter

²- Opioids

³- Non-opioids

⁴- Adrenergic system

⁵- Cholinergic system

⁶- Serotonergic system

⁷- Histaminergic system

⁸- Schwartz, et al

⁹- Isoflavones

¹⁰- Flavonoids

¹¹- Phenolic compound

¹²- Phytochemicals

¹³- Phytoestrogens

¹⁴- Aglicone

ایزوفلاون) شناخته شده ترین آگلیکون از ایزوفلاون هاست (Barlow, et al. 2011). جنیستئین فیتواستروژنی است که در بعضی گیاهان خوراکی و حبوبات مخصوصاً دانه سویا یافت می شود. در حدود ۹۹٪ جنیستئین در دانه سویا به صورت ترکیب با مولکول قند یافت می شود. وقتی که دانه سویا یا ترکیبات حاوی جنیستئین مصرف می شوند این ترکیب تحت تأثیر باکتری ها و آنزیم های روده شکسته می شود، مولکول قند آزاد گردیده و جنیستئین جذب می شود (قربانی و همکاران، ۱۳۹۰). جنیستئین ایزوفلاونی است که بیشترین توجه را به دلیل خاصیت استروژنی، محافظت نوروئی، خواص آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد تکثیر در یافت کرده است (Bagheri, 2012). ۱۷-بتا استرادیول اثر محافظ نوروئی دارد ولی مصرف استروژن به دلیل افزایش ریسک سرطان پستان استفاده نمی شود و جنیستئین به دلیل خواص شبیه استروژن و اثرات سودمند جایگزین مناسبی است. جنیستئین می تواند اثر محافظت نوروئی در آسیب ضربه ای مغز^۳ داشته باشد. جنیستئین شکستن سد خونی-مغزی، ادم مغزی، افزایش فشار داخل جمجمه و اختلال در عملکرد رفتار عصبی را در آسیب ضربه ای مغز مهار می کند (Soltani, et al. 2015). تأثیرات مثبت جنیستئین بر بیماری پارکینسون^۴ به اثبات رسیده است که ممکن است اثر حفاظتی جنیستئین در برابر این بیماری به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی آن باشد (Arbabi, et al. 2016). با دارا بودن خواص ضدالتهابی می تواند به پیشگیری از بیماری MS^۵ کمک کند (رازقی و همکاران، ۱۳۸۸). جنیستئین خوراکی حافظه و یادگیری فضایی را بهبود می بخشد (Kohara, et al. 2015). دارای فعالیت مهاری تیروزین کیناز^۶ هست. پیشنهاد شده که جنیستئین می تواند به عنوان آگونیست استروژن عمل کند که به افزایش سطح انتقال دهنده های استیل کولین و رشد فاکتور mRNA در قشر پیشانی و هیپوکامپ کمک می کند (Bagheri, 2012). جنیستئین می تواند به عنوان آنتی اکسیدان عمل کند. اثر آنتی اکسیدانی جنیستئین غشای سلول را از آسیب محافظت می کند و مقاومت آن را افزایش می دهد (El-Kordi & Alshahrani, 2015). جنیستئین در غلظت های پایین باعث تحریک تکثیر سلول ها شده در حالی که در غلظت های بالا آن را مهار می کند (Bagheri, 2012). با توجه به مطالب ذکر شده در رابطه با اثرات جنیستئین و تحقیقات محدود صورت گرفته در رابطه با اثر جنیستئین بر روی درد، لذا تحقیق حاضر در راستای بررسی اثرات محیطی و مرکزی جنیستئین بر مدل تجربی درد با استفاده از روش آزمون فرمالین می باشد.

¹- Glycoside

²- Genistein

³- Traumatic brain injury

⁴- Parkinson

⁵- Multiple sclerosis

⁶- Tyrosine kinase

۱-۲- سوالات اصلی پژوهش

- ۱- آیا جنیستئین درد ناشی از آزمون فرمالین را کاهش می‌دهد؟
- ۲- آیا اثرات ضد دردی جنیستئین در آزمون فرمالین با سیستم هیستامینرژیک ارتباط دارد؟

۱-۳- فرضیات پژوهش

- در این آزمایش با فرض صفر و یک، فرضیات زیر در نظر گرفته می‌شود:
- ۱- H_0 : جنیستئین بر درد ناشی از تست فرمالین اثر کاهش‌دهنده درد دارد.
 - H_A : جنیستئین بر درد ناشی از تست فرمالین اثر کاهش‌دهنده درد ندارد.
 - ۲- H_0 : اثرات ضد دردی جنیستئین در آزمون فرمالین با سیستم هیستامینرژیک ارتباط دارد.
 - H_A : اثرات ضد دردی جنیستئین در آزمون فرمالین با سیستم هیستامینرژیک ارتباط ندارد.

۱-۴- هدف از انجام پژوهش

در سراسر جهان میلیون‌ها نفر از انواع درد رنج می‌برند و در پی یافتن دارویی با اثر بیشتر و عوارض کمتر برای برطرف کردن درد خود هستند (Wal & Melozoc, 1991). از طرفی داروهای شیمیایی تسکین‌دهنده درد و التهاب به دلیل عوارض جانبی، مفید واقع نمی‌شوند، لذا تحقیق برای یافتن داروهای مفید ضد درد دیگری ضروری به نظر می‌رسد. گیاهان دارویی به علت مواد مؤثر طبیعی و به دلیل عوارض جانبی کم یا فقدان عوارض جانبی، داروهایی با منشأ گیاهی در دهه‌های اخیر توجه محققین و جهانیان به این داروها را جلب کرده است (نورالدینی و همکاران، ۱۳۸۵).

جنیستئین فیتواستروژنی است که طیف گسترده‌ای از اثرات سودمند بر سلامتی را به آن نسبت می‌دهند. از جمله تأثیرات سودمند آن می‌توان به مهار کردن آنزیم تیروزین کیناز، جلوگیری از سرطان سینه و پروستات، جلوگیری از بیماری‌های قلبی و عروقی، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و فعالیت فیتواستروژنی اشاره کرد. طیف گسترده فعالیت‌های مفید این ترکیب باعث شده که در سال‌های اخیر تحقیقات بسیار گسترده‌ای بر روی این ترکیبات صورت پذیرد (زارعی و همکاران، ۱۳۹۲). با توجه به اثرات مثبت گزارش شده در رابطه با استفاده از جنیستئین، پژوهش حاضر در جهت بررسی اثرات ضد دردی جنیستئین و ارتباط اثرات محیطی و مرکزی این دارو با سیستم هیستامینرژیک می‌باشد.

۱-۵- ضرورت و اهمیت پژوهش

باوجود داروهای ضد درد متعدد موجود، عوارض جانبی خطرناکی نیز با مصرف طولانی مدت مسکن-ها، بیماران دردمند را آزرده می‌کند. از جمله این عوارض می‌توان: تحمل و کاهش اثر دارو، اعتیاد، افزایش حساسیت به درد، اختلالات شناختی، تغییرات هورمونی و اختلال در سیستم ایمنی را ذکر کرد. این عوارض جدی و قابل توجه باعث شده تا در بسیاری از بخش‌های جامعه تمرکز بر درد در حال افزایش باشد (Sjogren, et al. 2000 ; Hojsted & Sjogren, 2007). امروزه درد یک مسئله بسیار مهم سلامتی محسوب می‌شود، از طرفی امروزه تحقیقات بسیار زیادی در کشف و سنتز مواد کاهش‌دهنده درد انجام می‌گیرد. داروهایی که در حال حاضر برای درمان درد و التهاب مصرف می‌شوند مخدر و غیر مخدر هستند.

همه این داروها دارای عوارض جانبی ناخواسته هستند، علاوه بر این تولید این داروهای سنتتیک بسیار هزینه‌بردار است. در مقابل مدت‌هاست از داروهایی که منشأ گیاهی دارند استفاده می‌شود، بدون اینکه اثرات جانبی قابل توجهی داشته باشند. بنابراین به نظر می‌رسد باید در جهت معرفی داروهایی که منشأ گیاهی داشته و تولید آن‌ها نیز ارزان‌تر است، مطالعه شود (صادقی فرد و زارعیان، ۱۳۸۷).

۱-۶- پیشینه پژوهش

طرح‌ها و مطالعات زیادی در رابطه با اثرات ضد دردی مواد گیاهی مختلف و نیز استفاده از ایزوفلاون جنیستئین در درمان بیماری‌های مختلف صورت گرفته است. اطلاعات حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک در انسان‌ها و سایر موجودات نشان می‌دهد که ایزوفلاون‌ها اثر حفاظتی و حمایتی بر علائم قاعدگی و بسیاری از بیماری‌ها از قبیل بیماری‌های عروقی، سرطان، هیپرپلازی، پوکی استخوان و اشکال مختلف بیماری‌های حاد کلیوی ایفا می‌کند (Ranich, et al. 2001). در مطالعه‌ای نشان داده شد که مصرف سویا به صورت خوراکی و تزریقی در موش‌های نر صحرایی در آزمون فرمالین باعث مهار درد در فاز دوم درد یا فاز مزمن درد می‌گردد. این در حالی است که در ۱۰ دقیقه اول یا فاز حاد تأثیری ندارد. با توجه به مکانیسم فاز دوم درد ناشی از فرمالین که مربوط به انتشار التهاب به واسطه پروستاگلاندین^۱ و ماده p^۲ است، پس احتمالاً اثر ضد دردی سویا از طریق تعدیل آن به واسطه اثر ضدالتهابی است (Kiasalari & Khalili, 2008). در بررسی دیگری که بر روی موش‌های آزمایشگاهی صورت گرفت، جنیستئین و استروژن به صورت جداگانه به رژیم غذایی دو گروه از موش‌ها افزوده شد و نتایج نشان داد در هر دو گروه

^۱- Prostaglandin

^۲-Substance P

ساختن توده استخوانی به میزان زیادی بهبود می‌یابد (Anderson et al, 1996). جنیستئین پاسخ ایمنی خاص آنتی‌ژن را در شرایط زنده محیطی و پاسخ تکثیر لنفوسیت‌ها^۱ را در شرایط آزمایشگاهی سرکوب می‌کند. جنیستئین پاسخ سیتوتوکسیک وابسته به سلول‌های کشنده و سلول‌های سیتوتوکسیک T^۲ و نیز تولید سیتوکین^۳ از سلول‌های T را افزایش می‌دهد (Sakai & kogiso, 2008). در مطالعه‌ای بر روی تأثیر جنیستئین بر هورمون‌های جنسی، تعداد و قابلیت زنده ماندن اسپرم در موش‌های صحرایی نتایج مطالعه نشان داد که تجویز دوزهای مختلف جنیستئین به‌عنوان یک فیتواستروژن موجود در سویا فقط بر سطح پلاسمایی هورمون FSH^۴ در موش صحرایی نر مؤثر است و تأثیر معنی‌داری بر سطح پلاسمایی هورمون‌های LH^۵ و تستوسترون^۶ و شاخه‌های مختلف اسپرم شامل تعداد اسپرم و قابلیت زنده ماندن آن‌ها ندارد. بدین ترتیب که در دوزهای پایین باعث کاهش معنی‌دار سطح پلاسمایی هورمون FSH شده و افزایش دوز جنیستئین به‌صورت پلکانی این اثر مهاری را کاهش داد. به‌طوری‌که سطح پلاسمایی هورمون FSH با تجویز دوز 4 mg/kg جنیستئین تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت. لذا به نظر می‌رسد که جنیستئین در دوزهای پایین اثر کاهشی در سطح پلاسمایی FSH دارد، در این مطالعه همچنین مشخص گردید جنیستئین بر سطح پلاسمایی هورمون LH تأثیری نداشت (قربانی و همکاران، ۱۳۹۰). در مطالعه‌ی دیگری تزریق دوزهای مختلفی از جنیستئین و جنیستئین به‌اضافه مرفین به ۴۸ سر موش به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد و پارامترهای اسپرم، اندازه و بافت بیضه، هورمون‌ها و نیتریک اکسید^۷ سرم ارزیابی و مقایسه شد. نتایج نشان داد که تزریق جنیستئین و جنیستئین + مرفین به‌طور مؤثری حرکت، تعداد، مورفولوژی، زنده‌مانی، قطر لوله‌های سمینی فروس، هورمون‌های تستسترون، LH و FSH را افزایش، درحالی‌که سطح نیتریک اکسید را در همه‌ی گروه‌های مورد مطالعه کاهش داد. به نظر می‌رسد افزودن جنیستئین توانست کیفیت اسپرم را افزایش دهد و از افزایش اثرات مضر مرفین بر پارامترهای اسپرم پیشگیری کرد (Jalili et al, 2016).

نتایج بررسی تأثیر ایزوفلاون جنیستئین بر گلوکز، پروفایل لیپیدی و فعالیت آنزیم پاراکسنز موش‌های دیابتی بدین شرح است که مکمل یاری با جنیستئین تأثیر معنی‌داری بر سطح گلوکز خون ناشتا نداشت، اما کاهش معنی‌داری در سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول LDL و HDL در گروه مکمل یاری شده دیده شد. جنیستئین تأثیر معنی‌داری بر عملکرد آنزیم پاراکسنز نداشت. در نتیجه جنیستئین می‌تواند نقش

¹- Lymphocyte

²- cytotoxic T cell

³- Cytotoxin

⁴- Follicle-stimulating hormone

⁵- Luteinizing hormone

⁶- Testosterone

⁷- Nitric oxide

مفیدی در تصحیح آشفستگی ایجادشده در پروفایل لیپیدی ناشی از دیابت ایفاء نماید (افتخاری و همکاران، ۱۳۹۰). علی‌رغم نقش حیاتی تأییدشده استروژن‌های گیاهی در بهبود پاسخ ایمنی مکانیسم عمل آن در بهبود پاسخ ایمنی دقیقاً مشخص نشده است. همچنین دانشمندان قویاً بیان نمودند که جنیستئین می‌تواند عملکرد سیستم ایمنی را تنظیم کند که احتمالاً با مکانیسم‌های فیزیولوژیکی خاص این عمل انجام می‌پذیرد. تأثیر استروژن بر عملکرد سیستم ایمنی موش به‌خوبی به اثبات رسیده است. موش‌های نر تغذیه‌شده با جنیستئین در دوران اولیه رشد دارای حجم تیموس بالاتر و درصد بالای از سلول‌های T در طحال خود بودند. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که سطوح بالای جنیستئین می‌تواند ماکروفاژها و سلول‌های فاگوسیتوز کننده را از طریق ممانعت از فعالیت تیروزین کیناز II کاهش می‌دهد. همچنین نتایج حاصل از مطالعه‌ای در رابطه با ترمیم زخم با جنیستئین در موش نشان داد که جنیستئین مکمل استرس اکسیداتیو را کاهش و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تعدیل بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی در طول مراحل اولیه ترمیم زخم را افزایش می‌دهد. این نتایج نشان داد سرعت بسته شدن زخم در موش‌های تغذیه‌شده با جنیستئین در مراحل اولیه زخم به‌طور قابل توجهی سریع‌تر از گروه شاهد بود (Park, et al. 2011). نتیجه‌ی پژوهشی که در آن موش‌ها با آلوکسان^۱ دیابتی شده بودند نشان داد که مکمل جنیستئین پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در طی ترمیم زخم‌های پوستی را بهبود می‌بخشد (EO, et al. 2015). در مطالعه‌ای تزریق داخل صفاقی مورفین با آزمون فرمالین نشان داد که مصرف درازمدت مورفین در رت‌های معتاد تشدید درد ناشی از فرمالین را نسبت به حیوان‌های سالم به دنبال دارد. رت‌های معتاد تحت تزریق فرمالین نسبت به بی‌دردی ناشی از تزریق مورفین تحمل نشان می‌دهند (غیبی و جاودان، ۱۳۸۳).

نتایج حاصل از پژوهش در رابطه با تزریق داخل صفاقی سایمیتیدین در موش نشان داد که سایمیتیدین موجب کاهش درد التهابی و نه درد نوروزنیک می‌شود و مشخص شده بین گیرنده H_2 ^۲ و سیستم اوبیوئیدی در مکانیسم‌های درد التهابی ارتباطی وجود ندارد (Tamaddonfard & Mojtahedin, 2004). مطالعه اثر تزریق داخل صفاقی کلرفنیرآمین بر درد ناشی از فرمالین و ارتباط آن با سیستم اوبیوئیدی در موش‌های سوری نشان داد که کلرفنیرآمین موجب کاهش درد التهابی در مرحله‌ی دوم درد فرمالینی گردید درحالی‌که بر درد نوروزنیک مرحله‌ی اول درد فرمالینی اثر نداشت. بنابراین گیرنده H_1 ^۳ هیستامین در درد التهابی نقش دارد و به نظر می‌رسد بین گیرنده H_1 و سیستم اوبیوئیدی ارتباط وجود دارد و کاهش درد توسط آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 وابسته به سیستم اوبیوئیدی می‌باشد

¹ - alloxan

² - H_2 receptore

³ - H_1 receptor

(Tamaddonfard & Mojtahedin, 2005). در پژوهشی نتایج نشان داد تزریق داخل صفاقی وراپامیل^۱، نیفدیپین^۲ و دیلتیازم^۳ بر رفتار درد ناشی از فرمالین اثر مهاری دارد، به طوری که وراپامیل رفتار درد در مرحله‌ی اول و دوم را کاهش می‌دهد ولی نیفدیپین و دیلتیازم فقط بر مرحله‌ی دوم درد اثر داشته و رفتار درد مرحله‌ی اول را کاهش نمی‌دهد. در این مطالعه از بین داروها فقط وراپامیل به طور معنی‌داری درد مرحله‌ی اول را کاهش داد و چنین می‌توان پیشنهاد کرد که این دارو اثر مستقیم ضد دردی دارد (نوری و همکاران، ۱۳۸۸).

^۱- Verapamil

^۲- Nifedipin

^۳- Diltiazem

فصل دوم:

مبانی نظری پژوهش

۲-۱- تعریف درد

درد یکی از مشکلات بسیار شایع علم پزشکی بوده و بسیاری از اقدامات پزشکان در راستای کاهش و کنترل درد بیماران می باشد. از سوی دیگر، درد یکی از مهمترین علل از کارافتادگی بیماران بوده و هزینه های سنگینی را به جامعه و بیماران وارد می سازد (ایمانی، ۱۳۹۲). بسیاری از بیماری های بدن باعث درد می شوند، به علاوه تشخیص انواع مختلف بیماری ها تا حد زیادی به دانش پزشک درباره کیفیت های مختلف درد وابسته است (گایتون^۱، ۲۰۱۶). در سال ۱۹۹۶ انجمن بین المللی مطالعه درد، درد را به عنوان یک احساس ناخوشایند و تجربه عاطفی همراه با آسیب بافتی حاد یا بالقوه تعریف کرده اند. درد یک تجربه ذهنی است که به راحتی نمی تواند اندازه گیری شود (steeds, 2009). یک حس نامطلوب است که تحت تأثیر دامنه وسیعی از عوامل به وجود می آید. این حس مکانیسم دفاعی بدن است که هر زمان بافتی دچار آسیب شود فرد را وادار می سازد که از خود واکنش نشان دهد و محرک مولد درد را از میان بردارد (طاهریانفرد و همکاران، ۱۳۸۸).

۲-۱-۱- علت درد:

از علل درد می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- آسیب بافتی: احتمالاً برادی کینین عاملی است که در هنگام آسیب بافتی بیشتر منجر به درد می شود.

۲- ایسکمی بافتی: قطع جریان خون یک بافت باعث تجمع اسید لاکتیک شده و ایجاد درد می کند مانند آنژین صدری.

۳- اسپاسم عضلانی: که یا از طریق اثر مستقیم اسپاسم در تحریک گیرنده های حساس مکانیکی درد و یا از اثر غیرمستقیم اسپاسم در فشردن رگ ها و ایجاد ایسکمی ناشی می شود.

^۱ - Guyton

۴- اتساع احشاء تو خالی مثل نفخ‌ها (خلیلی، ۱۳۸۹).

۲-۱-۲- ادراک درد

درک درد یک فرایند کاملاً پیچیده بوده و بستگی به تداخل عمل فاکتورهای فیزیولوژیک و روان شناختی دارد و حتی اگر عوامل فیزیولوژیک به تنهایی مورد توجه قرار گیرند، سیستم عصبی و هورمونی را هم می‌توان در آن دخیل دانست. درجه واکنش هر فرد نسبت به درد متغیر است. این امر قسمتی ناشی از کنترل درد موسوم به سیستم ضد درد می‌باشد (طاهریانفرد و همکاران، ۱۳۸۸).

درک درد در سیناپس‌های هسته‌های مختلف مغز از جمله هسته‌های عدسی شکل (Lenticular nucleus)، هسته‌های دارکشوئیچ (Darkschewittsch nucleus)، کاجال (Cajal nucleus)، اینترکولیکولوس (Intercolliculus nucleus)، گوه ای شکل (Cuneiform nucleus)، ادینجر-وستفال (Edinger-Westphal)، کوادیت (Caudate nucleus)، لوکوس سرولئوس (Lucus caeruleus)، پارابرایکیالیس (Parabrachialis nucleus)، ژیگانتوسلولاریس (Gigantocellularis)، رافه (Raphé nucleus)، ناحیه خاکستری دور قنات سیلویوس (PAG)^۱، آمیگدال (Amigdal)، انجام می‌گیرد (تمدن فرد و همکاران، ۱۳۸۳).

ادراک درد به علت فعالیت گیرنده‌های درد، پس از تحریک دردناک به طور مستقیم یا در اثر آزاد شدن میانجی‌های درد از بافت‌های صدمه دیده به طناب نخاعی و سپس از طریق شاخ خلفی نخاع به مراکز بالاتر می‌رود.

ادراک درد ۲ بعد دارد:

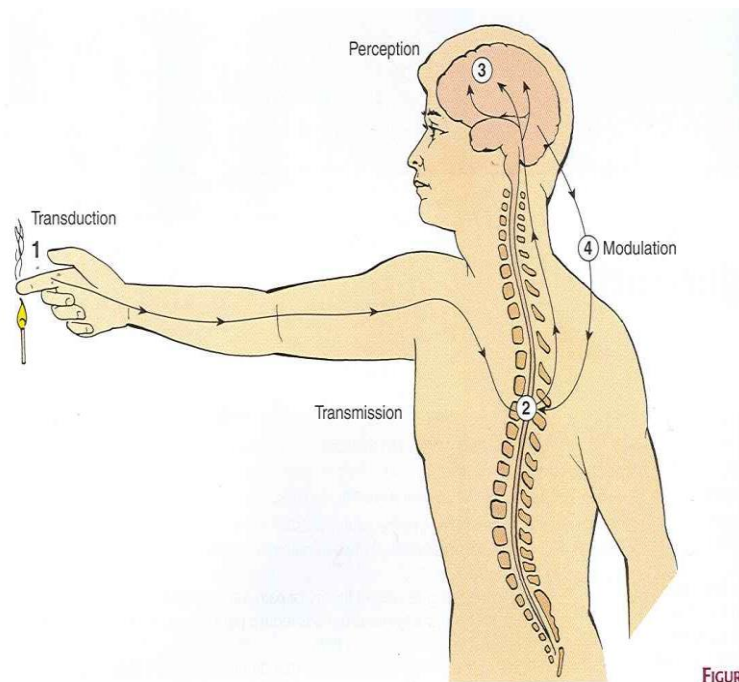
الف) بعد حسی - تشخیصی (Sensory Discriminative)

طی آن از طریق فیبرهای میلین دار (آلفا و دلتا) تشخیص کیفیت و محل محرک‌ها صورت می‌گیرد و این محرک‌ها به هیپوتالاموس و بخش حسی سوماتیک قشر مغز منتقل می‌شوند.

^۱ - periaqueductal gray

ب) بعد انگیزی - عاطفی (Affective- motivation)

در آن هدایت آهسته محرک‌های دردناک از طریق فیبر C صورت می‌گیرد و با ساقه مغز و هسته مغز میانی و سیستم لیمبیک بخش قشری مغز، اتصالات سیناپسی متعددی برقرار می‌کند (علوی و شصتی، بی تا).



FIGURE

شکل ۱-۲: مراحل ادراک درد

مراحل ادراک درد:

منظور از مراحل ادراک درد، توالی وقایعی است که توسط آن محرک دریافت می‌گردد و دارای ۴

مرحله است: ۱-هدایت^۱، ۲-انتقال^۲، ۳-درک^۳، ۴-تعدیل^۴

هدایت در انتهاهای محیطی اعصاب آوران روی می‌دهد که انواع مختلف انرژی (مکانیکی، حرارتی، شیمیایی) به فعالیت الکتریکی و پتانسیل عمل تبدیل می‌شوند. در واقع آسیب بافتی سبب آزادی ترکیباتی نظیر پروستاگلاندین‌ها، برادی کینین (BK)، سروتونین (SHT)، ماده P و هیستامین می‌گردد. این ترکیبات سبب فعالیت و یا حساسیت گیرنده های درد شده و موجب تولید پتانسیل عمل می‌گردند.

1- Transduction
2- Trans mission
3- Perception
4- Modulation

در مرحله انتقال، فعالیت الکتریکی ایجاد شده توسط محرک از طریق سیستم عصبی انتقال داده می‌شود. مرحله بعدی، مرحله پردازش درد بوده که توسط آن فعالیت عصبی در راه انتقال سوماتوسنسوری^۱ منجر به احساس درد می‌گردد. این مرحله شامل انتقال ایمپالس‌ها از محل هدایت طناب نخاعی و مغزی می‌باشد.

در مرحله تعدیل، فعالیت عصبی در مسیر انتقال تغییر داده شده و سبب کاهش یا افزایش درد می‌شود، شاخ خلفی نخاع یکی از مکان‌های عمده‌ای است که در تعدیل نقش به‌سزایی دارد (کرمی و همکاران، ۱۳۹۵).

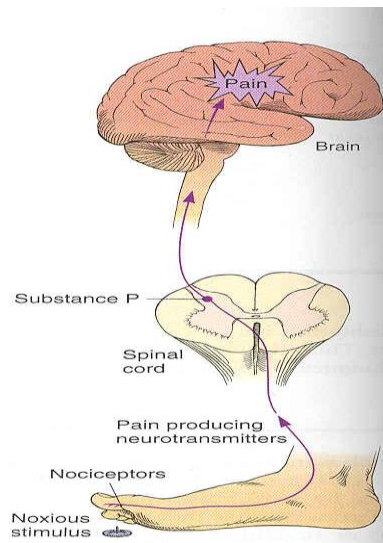
۲-۱-۳- فیزیولوژی درد

درد یک تجربه حسی است که توسط پاسخ‌های انگیزشی و تطابق‌های حرکتی اتونومی و پیکری همراه می‌باشد. در پاتوفیزیولوژی درد ارتباط بسیار پیچیده‌ای بین ساختمان‌های محیطی و مرکزی از سطح پوست تا کورتکس مغز وجود دارد به طوری که می‌توان گفت درد پاسخی شامل بخش‌های حسی، هیجانی و عاطفی است (محمودی و همکاران، ۱۳۹۲). به طور کلی قشر مغز مسئول تجزیه و تحلیل درد است. درد اغلب ناشی از تخریب بالفعل یا بالقوه آسیب بافتی ناشی از محرک‌های شیمیایی، حرارتی، مکانیکی و الکتریکی است (علوی و شصتی، بی تا). حس درد یک مکانیسم حفاظتی برای بدن است و معمولاً زمانی ایجاد می‌گردد که بافت‌ها آسیب دیده باشند و موجب می‌شود که شخص از خود واکنش نشان داده و عامل درد را برطرف کند، از نظر کلی گیرنده‌های درد شامل گیرنده‌های مکانیکی، شیمیایی و حرارتی هستند که البته همه دارای انتهای عصبی آزاد می‌باشند (خلیلی، ۱۳۸۹). منبع مکانیکی درد، اشیای تیز است. محرک حرارتی در صورتیکه اشعه گرمایی بیش از ۴۵ درجه تولید کند دردناک خواهد بود. مکانیزم‌های شیمیایی عمومی‌ترین محرک‌هایی بوده که تولید احساس دردناک کرده و شامل مواد خارجی مانند اسیدها، بازها و سایر مواد داخلی آزاد شده از سلول‌های تخریب شده است. مواد داخلی که

¹ - somatosensory

باعث بروز درد می‌شوند شامل: هیستامین، سروتونین، استیل کولین، پروستاگلاندین و لکوترین هاست (علوی و شصتی، بی تا).

برادی کینین، هیستامین، سروتونین، آنزیم‌های پروتئولیتیک و اسید لاکتیک مستقیماً باعث ایجاد درد می‌شوند و پروستاگلاندین‌ها و ماده P نیز حساسیت انتهای عصبی درد را تشدید می‌نمایند (خلیلی، ۱۳۸۹).



شکل ۲-۲: خلاصه ای از فیزیولوژی درد

۲-۱-۴- انواع درد

درد به دو نوع اصلی زیر تقسیم می‌شود: درد سریع و درد آهسته. درد سریع در فاصله ۰,۱ تا ۰,۲ ثانیه پس از اعمال محرک درد احساس می‌شود، در حالی که در آهسته فقط حدود یک ثانیه یا بیشتر از یک ثانیه شروع شده، سپس به آهستگی طی ثانیه‌ها و حتی گاه تا دقایق بعدی افزایش می‌یابد (گایتون، ۲۰۱۶).

درد سریع نیز تحت نام‌های مختلف دیگری، مثل درد تیز^۱، درد گزشی^۲ یا سوزنی، درد حاد و درد الکتریکی توصیف می‌شود. این نوع درد زمانی حس می‌شود که سوزنی به داخل پوست فرو برده شده، پوست با چاقویی بریده شده یا زمانی که پوست به طور ناگهانی بریده می‌شود. این نوع درد همچنین

^۱- Sharp pain

^۲- Pricking pain

وقتی حس می‌شود که پوست در معرض شوک الکتریکی قرار می‌گیرد. درد تیز-سریع در بسیاری از بافت‌های عمیق تر بدن حس نمی‌شود (گایتون، ۲۰۱۶).

۲-۱-۵- تقسیم بندی دیگرانواع درد

در تقسیم بندی دیگر به طور کلی درد به سه دسته تقسیم می‌شود: درد نوروپاتی^۱، درد التهابی^۲ و درد نوسی سپتو^۳.

درد نوروپاتی به دلیل آسیب اولیه و یا عدم کارایی در سیستم عصبی ایجاد می‌شود. این نوع درد تا پس از برطرف شدن محرک مضر ادامه داشته و منجر به پردازش غیر طبیعی اطلاعات حسی به وسیله سیستم عصبی می‌شود. به دنبال آسیب عصبی گاهی درد می‌تواند بدون محرک‌های خاص رخ دهد (Allodynia) یا درد خودبه خودی) یا می‌تواند با شدت محرک‌ها نامتناسب باشد (Hyperalgesia یا پردردی).

درد التهابی زمانی رخ می‌دهد که نوسی‌سپتورها در پاسخ به مواد آزاد شده از بافت آسیب دیده یا ملتهب تحریک شوند. این مواد سوپ التهابی نامیده می‌شوند و طیف وسیعی از مولکول‌های سیگنالینگ مانند میانجی‌های عصبی، فاکتورهای رشد عصبی، سیتوکاین‌ها، NO^۴ و غیره را شامل می‌شوند.

درد نوسی سپتو دردی است که با تخلیه نوسی‌سپتورها همراه می‌باشد. یک حس حاد است و باعث درک محرک‌های مضر مکانیکی، حرارتی و شیمیایی به عنوان هشدار برای یک خطر قریب الوقوع می‌شود (افشار کارگر، ۱۳۹۰).

۲-۱-۶- بعضی اختلالات بالینی درد و دیگر حس‌های پیکری:

هیپرالژزی^۵: گاه مسیر عصبی درد فوق العاده تحریک پذیر شده، این امر به هیپرالژزی (حساسیت غیرعادی نسبت به درد) می‌انجامد که به مفهوم حساسیت مفرط به درد است. علل احتمالی هیپرالژزی عبارتند از: (۱) حساسیت اضافی خود گیرنده‌های درد، که هیپرالژزی اولیه نامیده می‌شود، و (۲) تسهیل انتقال حسی که هیپرالژزی ثانویه نامیده می‌شود. مثالی از هیپرالژزی اولیه حساسیت فوق العاده پوست

^۱- Neuropathic pain
^۲- Inflammatory pain
^۳- Nociceptive pain
^۴- Nitric oxide
^۵- Hyperalgesia

آفتاب سوخته است که از حساسیت پایانه‌های پوستی درد توسط فرآورده‌های موضعی بافتی حاصل از سوختگی - شاید هیستامین، پروستاگلاندین ها و مواد دیگر حاصل می‌شود. هیپرآلژزی ثانویه اغلب از آسیب های نخاعی یا تالاموسی حاصل می‌شود (گایتون، ۲۰۱۶).

آلودینیا^۱: (کاهش شدید آستانه درد و احساس درد نسبت به محرک های غیر دردناک) (بهاری و همکاران، ۱۳۹۳). یک چرخه غیر عادی است که در آن یک محرک بی ضرر دردناک دریافت می‌شود. به عبارتی Allodinia درد ناشی از محرکی است (لمس آرام و وزش باد) که به طور طبیعی ایجاد درد نمی‌کند. آلودینیا در بسیاری از شرایط با درد نوروپاتیکی مثل نورآلژی^۲، سندرم درد ناحیه ای مزمن و نوروپاتی محیطی خاص مشترک است (اصغری، ۱۳۸۸).

آنالژزیا^۳: فقدان درد در پاسخ به محرک آسیب زای طبیعی است. آنالژزی می‌تواند به طور محیطی در محل آسیب بافت، گیرنده یا عصب یا به طور مرکزی در نخاع یا مغز ایجاد شود (اصغری، ۱۳۸۸).

۲-۲ - سازمان بندی سیستم عصبی

سیستم عصبی از نظر پیچیدگی فرآیندهای ذهنی و اعمال کنترلی که انجام می‌دهد منحصر به فرد است. این سیستم بخش کمی از میلیون ها تکه از اطلاعات را از اعصاب حسی مختلف و اندام های حسی، دریافت کرده، سپس همه‌ی این اطلاعات را برای تعیین پاسخ های ارابه شده توسط بدن جمع بندی می‌کند.

سیستم عصبی مرکزی شامل بیش از صد میلیون نورون است. سیگنال های ورودی از طریق سیناپس هایی که به طور عمده بر روی دندریت های نورونی و نیز جسم سلولی واقع شده، به نورون وارد می‌شود. در مورد بسیاری از انواع نورون های مختلف، فقط چند صد یا حدود ۲۰۰۰۰۰ نوع از این ارتباطات سیناپسی با فیبرهای ورودی وجود دارد. برعکس، سیگنال های خروجی، توسط آکسون جداگانه ای که نورون را ترک می‌کند، منتقل می‌شود. به این ترتیب، چنین آکسونی، انشعابات جداگانه متعددی با دیگر بخش های سیستم عصبی یا محیط بدن خواهد داشت (گایتون، ۲۰۱۶).

¹ - Allodinia

² - Analgesia

³ - neuralgia

۲-۲-۱- پردازش اطلاعات

یکی از مهم ترین اعمال سیستم پردازش اطلاعات وارد شده به گونه ای است که پاسخ های حرکتی و ذهنی مناسب را ارایه می کند. بیش از ۹۹ درصد کل اطلاعات حسی به عنوان اطلاعات نامربوط و غیرمهم توسط مغز دور ریخته می شود. برای مثال، از جمله این اطلاعات، عدم اطلاع معمول بخش هایی از بدن است که در تماس با لباس قرار گرفته است، یا بخش هایی که ضمن نشستن به آن ها فشار وارد می شود. به دلیل مشابه، گاه توجه فرد فقط به شیئی اتفاقی در میدان بینایی معطوف و جلب شده، حتی صداهای زمینه در محیط اطراف توسط فرد احساس نمی شود (گایتون، ۲۰۱۶). اما وقتی اطلاعات مهم حسی ذهن را تحریک می کنند، به منظور ایجاد پاسخ های مطلوب، اطلاعات مذکور فوراً به مناطق خاص تر جامعیت دهنده حرکتی هدایت می شوند. چنین جهت دهی و پردازش اطلاعات عملکرد جامعیت دهنده سیستم عصبی نامیده می شود (گایتون، ۲۰۱۶).

۲-۲-۲- ساختمان های عصبی درگیر در فرآیند انتقال درد

به طور کلی سیستم عصبی در ۵ سطح در فرآیند انتقال درد فعالیت می کند.

۱- گیرنده ها و رشته های آوران^۱: دو دسته گیرنده دریافت کننده اطلاعات حسی وجود دارند. یکی پایانه های آزاد عصبی و دیگری رشته های تخصصی یافته ظریف که از نظر تبدیل انرژی های مکانیکی، حرارتی و شیمیایی به امواج الکتریکی با هم تفاوت دارند. همچنین در میزان حساسیت و آستانه تحریک و اندازه آکسون نیز تفاوت هایی دارند. رشته های آوران هم در نوع کارکرد و سرعت انتقال با یکدیگر متفاوت اند. این سیستم پس از دریافت محرک و تبدیل آن به انرژی الکتریکی، آن را به بخش خلفی نخاع منتقل می کند.

^۱ - Afferant fibers

۲- سیستم تنظیمی نخاع شوکی : این سیستم که در بخش خلفی نخاع واقع شده است میزان تحریکات ورودی ناشی از دریافت گیرنده‌های محیطی به سلول‌های انتقالی شاخ خلفی نخاع را کنترل و تنظیم می‌کند.

۳- سیستم حسی-تمیزگذاری: شامل رشته‌های متوسط و بزرگ میلین داری است که به هسته شکمی تالاموس می‌رسند و به منطقه حسی مغز وارد می‌شوند. توسط این سیستم تحریکات وارده از نظر فضایی و زمانی دسته بندی و تنظیم می‌گردند.

۴- سیستم تحریکی-احساسی: به عنوان یک کنترل کننده مرکزی شدت عمل می‌کند و در رابطه با احساسات ناخوشایند باعث تحریک واکنش‌های دفاعی داخلی و در نهایت باعث انجام یا حالت دفاع در برابر تحریک وارده می‌شود.

۵- سیستم کنترل مرکزی: که در سطح کورتکس مغز قرار دارد و برحسب تجارب قبلی و حافظه، احساسات دریافتی را پس از دریافت به سرعت تجزیه و تحلیل کرده و رفتار و پاسخ لازم نهایی را صادر می‌کند (قلی زاده، ۱۳۹۵).

۲-۲-۳- سیناپس‌های سیستم عصبی مرکزی

اطلاعات عصبی مرکزی به طور عمده به شکل پتانسیل‌های عمل عصبی (که به زبان ساده ایمپالس عصبی نامیده می‌شود) از یک سری از نورون‌ها، یکی پس از دیگری منتقل می‌شود. ولی، به علاوه هر سیگنال (۱) ممکن است در انتقال از یک نورون به نورون بعدی مسدود شده، (۲) ممکن است کیفیت ایمپالس از یک ایمپالس جداگانه به ایمپالس‌های تحریکی تغییر یابد، (۳) برای ایجاد الگوهای کاملاً پیچیده، ایمپالس‌ها در نورون‌های متوالی با ایمپالس‌های دیگری از نورون‌های دیگر جمع شوند. همه این اعمال را می‌توان تحت عنوان اعمال سیناپسی نورون‌ها تقسیم بندی کرد (گایتون ۲۰۱۶). دو نوع اصلی سیناپس به شرح زیر وجود دارد:

۱- سیناپس شیمیایی^۱ ۲- سیناپس الکتریکی^۲

^۱- Chemical synapse

^۲- Electrical synapse

Family name: Zarei	Name: sara
Title of Thesis: Evaluation of peripheral effects of Genistein in experimental model of somatic pain in rats.	
Supervisors: Dr. Reza Behmaram , Dr. Ali Mojtahedin Advisor: Dr. Mir Daryoush Shakouri	
Graduate Degree M.Sc.	
Major: Animal Science	Specialty: Animal physiology
University of Mohaghegh Ardabili	Faculty of Agriculture and Natural Resources
Graduation date: 2018 / 01/ 23	Number of pages: 112
<p>Abstract: Pain is an undesirable sensation that is affected by a wide range of factors. Several synthetic analgesic drugs are used to relieve pain, but there are many complications associated with prolonged use of these drugs. Treatment with herbal medicines is another type of treatment. It has been established that flavonoid compounds have an analgesic effect. Phytoestrogen Genistein is isoflavon That found in some herbaceous plants and legumes, especially soybeans, with numerous health effects. In this experimental study, 48 male Wistar rats weighing 200-250 g and aged 16-18 weeks were used in grouping: control group (normal saline + 1% formalin injection), 3 groups treated with genistein (5, 10 and 20 mg kg body weight), the group treated with chlorpheniramine receptor antagonist H1 (20 mg per kg body weight) alone, the group pretreated with chlorpheniramine (20 mg kg Body weight + Genistein (20 mg / kg body weight), Treatment group with ranitidine, H2 receptor antagonist (20 mg / kg) alone, Pre-treatment with ranitidine (20 mg per kg body weight) + Genistein (20 mg / kg body weight). Evaluation of Somatic pain was done by formalin test. Data analysis was performed using one way ANOVA and then Duncan test. Results showed that intraperitoneal injection of ginsteiin in all three doses caused a significant reduction ($P < 0.05$) of pain response in both first and second stages of Formalin pain. Pre-infusion with chlorpheniramine and then ginsteinin strengthened the response of genistein antinociception in both first and second steps of formalin pain ($P < 0.05$). Pre-injection with ranitidine and then genistein caused a significant reduction ($p < 0.05$) of pain response in the second phase of formalin pain. These results show the synergistic effects between the H_1 receptor antagonist and the ginsteinin in suppressing and inhibiting inflammatory mediators such as cytokines and interleukins, It can be concluded that the antinociceptive effects of ginsteiin are due to the enhancement of pain relieving power by histamine antagonists and by interfering with the secretion of inflammatory mediators such as prostaglandins and histamine.</p>	
Keywords: Genistein, Somatic pain, Histaminergic system, Rats.	



University of Mohaghegh Ardabili

Faculty of Agriculture and Natural Resource

Department of Animal Science

**Thesis submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of
M.Sc. in Animal Physiology**

Title:

**Evaluation of peripheral effects of Genistein in experimental model of
somatic pain in rats.**

Supervisors:

Reza Behmaram (Ph. D)

Ali Mojtahedin (Ph.D)

Advisor:

Mir Daryoush Shakouri (Ph. D)

By:

Sara Zarei

January - 2018