

## The role of C-fibers in the morphine effects on paw inflammatory edema in rat

Alizadeh Z<sup>1</sup>, Fereidoni M<sup>2\*</sup>, Behnam –Rassouli M<sup>3</sup>

1- MSc in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Associate Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

3- Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Received: 1 Jan 2014, Accepted: 23 Jul 2014

### Abstract

**Background:** Since the anti-inflammatory effects of usual doses of morphine (10mg/kg) is proved, and also, regarding to the role of C-fibers in the release of substance P and CGRP and progression of inflammation were found, and the other hand, the excitatory effects of very low doses of morphine (1µg/kg) on C-fibers have also been reported, present study has examined the role of C-fibers, usual and very low doses of morphine in presence or reduced C-fibers on paw edema induced by sub plantar injection of formalin.

**Materials & Methods:** In this study, male Wistar rats (180-200g) were Categorized into two groups. One as vehicle (which received neonatal capsaicin vehicle, C-normal) and experimental (which received neonatal capsaicin, C-lesion). Each category contains three groups which were treated by saline, 10 mg/kg and 1µg/kg of morphine (i.p). In each group, paw edema volume induced by injection of 0.05 cc of 2.5% formalin, was acquired by plethysmometric test.

**Results:** In C-normal groups, morphine showed an anti-inflammatory effect at the dose of 10mg/kg ( $p<0.01$ ) and pro-inflammatory effect at the dose of 1µg/kg ( $p<0.01$ ). Reduction of C-fibers in C-lesion groups diminished the inflammation induced by formalin ( $p<0.001$ ). Also; in these groups, 10 mg/kg dose of morphine showed a more potent anti-inflammatory effects ( $p<0.001$ ) and the pro-inflammatory effects of 1µg/kg dose of morphine reduced ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** C-fibers by releasing substance P and CGRP can play an important role in inflammation induction in injured tissue. The results showed that, the reduction of these fibers can lead to inflammation reduction. So, the presences of C-fibers are so important in inflammation induction and edema.

**Keywords:** C-fibers, edema, inflammation, morphine

\*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Email: fereidoni@um.ac.ir

## نقش فیبرهای C در اثرات مرفین بر ادم التهابی پا در موش صحرایی

زهرا علیزاده<sup>۱</sup>، مسعود فریدونی<sup>۲\*</sup>، مرتضی بهنام‌رسولی<sup>۳</sup>

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** از آنجا که اثرات ضد التهابی مرفین در دوزهای معمول (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ثابت شده و همچنین با توجه به این که نقش فیبرهای C در آزادسازی ماده P و CGRP نیز مشخص شده است و از طرفی اثرات تحریکی دوزهای بسیار ناچیز مرفین (۱ میکروگرم بر کیلوگرم) بر فیبرهای C نیز گزارش شده است، پژوهش حاضر نقش این فیبرها و نیز دوزهای معمول و بسیار ناچیز مرفین را در حضور و کاهش فیبرهای C در ادم ناشی از تزریق کف‌پایی فرمالین مورد بررسی قرار داده‌است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه پژوهشی موش‌های صحرایی نر (۲۰۰-۱۸۰ گرم) در دو دسته حلال (دریافت‌کننده نوزادی حلال کپسایسین) و تجربی (دریافت‌کننده نوزادی کپسایسین) قرار گرفتند. هر دسته شامل سه گروه دریافت‌کننده سالین، دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دوز ۱ میکروگرم بر کیلوگرم مرفین طی تجویز درون‌صفاقی بود. در هر گروه حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف‌پایی ۰/۰۵ میلی‌لیتر فرمالین ۲/۵ درصد توسط آزمون پلتیسومتری سنجش شد.

**یافته‌ها:** در گروه‌های حلال، دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین اثرات ضد التهابی ( $p < 0/01$ ) و دوز ۱ میکروگرم بر کیلوگرم آن اثرات پیش‌برنده التهاب ( $p < 0/01$ ) داشت. کاهش فیبرهای C در گروه‌های تجربی منجر به کاهش التهاب ناشی از فرمالین شد ( $p < 0/001$ )، همچنین در این گروه‌ها دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین اثرات ضد التهابی قوی‌تری را نشان داد ( $p < 0/001$ ) و اثرات پیش‌برنده التهاب دوز ۱ میکروگرم بر کیلوگرم آن کاهش یافت ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** فیبرهای C با آزاد کردن ماده P و CGRP، نقش مهمی در ایجاد التهاب در محل آسیب بافت دارند. کاهش این فیبرها منجر به کاهش التهاب می‌شوند. بنابراین حضور فیبرهای C اهمیت بسزایی در پیشرفت التهاب و ایجاد ادم دارند.

**واژگان کلیدی:** فیبرهای C، ادم، التهاب، مرفین

\*نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

Email: fereidoni@um.ac.ir

## مقدمه

پدیده التهاب به دنبال آسیب‌های بافتی منجر به رهاسازی میانجی‌های شیمیایی از سلول‌های آسیب دیده و بافت‌های مجاور، مانند برادی کینین، لوکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، استیل کولین و غیره می‌گردد که هر کدام از آنها از جمعیت‌های متفاوتی از سلول‌ها منشأ می‌گیرند اما همه آنها از طریق کاهش آستانه فعال‌سازی فیبرهای عصبی انتقال‌دهنده درد نوع C و نوع Aδ عمل می‌کنند (۱، ۲). ATP و استیل کولین از سلول‌های اندوتلیال آسیب دیده و پلاکت‌ها آزاد شده و به تنهایی و یا به کمک عوامل شیمیایی دیگر مانند پروستاگلاندین‌ها و برادی کینین، فیبرهای نوع C و نوع Aδ را حساس می‌کنند (۳). از طرفی آسیب‌های بافتی سبب آزادسازی دو پپتید عصبی فعال، ماده P و CGRP (Calcitonin gene-related peptide) از پایانه‌های حسی فیبرهای عصبی انتقال‌دهنده درد بالاخص فیبرهای C می‌شود. این دو پپتید منجر به افزایش قطر عروق خونی و به دنبال آن ادم می‌شوند. ماده P و CGRP همچنین موجب رهاسازی هیستامین از ماست سل‌ها و کاهش آستانه تحریک فیبرهای عصبی انتقال‌دهنده درد در بروز پردردی و التهاب، نقش مهمی دارند (۴). داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی با تأثیر مهاری بر آنزیم سیکلواکسیژنازها قادرند سنتز پروستاگلاندین‌ها را مهار کنند در نتیجه می‌توانند التهاب را نیز کاهش دهند (۵). داروهای اوپیوئیدی مانند مرفین در دوزهای معمول (۱۰-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای تسکین دردهای متوسط تا شدید استفاده می‌شوند، هم‌چنین اثرات مرفین در این دوزها در تضعیف التهاب نیز اثبات شده است (۶). مطالعات پیشین حاکی از آن است که زمانی گیرنده‌های اوپیوئیدی توسط یک آگونیست تحریک می‌شوند، تحریک‌پذیری پایانه‌های فیبرهای عصبی انتقال‌دهنده درد تضعیف شده و آزادسازی نوروپپتیدهایی تحریکی هم‌چون ماده P مهار می‌گردد و به دنبال کاهش ماده P، درد و التهاب نیز کاهش می‌یابند. تحقیقات نشان داده‌اند که مرفین اثرات ضد التهابی خود را از طریق

گیرنده‌های اوپیوئیدی محیطی اعمال می‌کند (۵، ۶). از طرفی دوزهای بسیار ناچیز مرفین (۱ میکروگرم بر کیلوگرم) دارای اثرات تحریکی و ایجاد پردردی و اثرات پیش‌برنده التهاب می‌باشد (۷). هم‌چنین یافته‌ها حاکی از آن است که گیرنده‌های اوپیوئیدی  $\mu$  روی فیبرهای C حضور دارند (۸). از طرفی در پژوهش دیگری نشان داده شده است که تراکم گیرنده‌های اوپیوئیدی  $\mu$  و فیبرهای C در نخاع موش‌های صحرایی که در دوره نوزادی خود با کپسایسین تیمار شده بودند در مقایسه با گروه بدون تیمار به میزان ۶۰ درصد کاهش یافت (۹). با توجه به نقش فیبرهای C در انتقال پیام‌های ناشی از محرک‌های آسیب‌رسان و وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی  $\mu$  روی این فیبرها، مطالعه حاضر به بررسی نقش فیبرهای C در اثرات ضد التهابی و پیش‌برنده التهاب مرفین در دوزهای معمول و بسیار ناچیز آن می‌پردازد.

## مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی-مداخله‌ای از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم در گروه‌های هفت‌تایی استفاده شد. حیوانات در دمای حدود  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و شرایط ۱۲ ساعته روشنایی/تاریکی در قفس‌های مخصوصی از جنس پلکسی‌گلاس نگهداری شدند. حیوانات در تمام مدت به جز زمان انجام آزمایش‌ها به آب لوله کشی شهری و پلت‌های غذایی فشرده (محصول شرکت جوانه خراسان) دسترسی آزاد داشتند و یک هفته قبل از شروع آزمایش‌ها برای تطابق با محیط، روزانه چندین ساعت در فضای آزمایشگاه قرار گرفتند و تنها برای انجام آزمایش‌ها از قفس خارج و دوباره به محل خود بازگردانده شدند. تمامی مراحل تکثیر و پرورش حیوانات در حیوانخانه و انجام آزمایش‌ها در آزمایشگاه تحقیقاتی فیزیولوژی جانوری دانشگاه فردوسی مشهد انجام شد و کلیه عملیات آزمایشگاهی روی حیوانات با رعایت مقررات بین‌المللی اخلاق علمی و حمایت از حیوانات آزمایشگاهی صورت پذیرفت (۱۰).

### آزمون پلتیسومتری

به منظور اندازه‌گیری حجم ادم التهابی از روش پلتیسومتری استفاده گردید. پلتیسومتری دیجیتالی اولین بار توسط فریدونی و همکاران در سال ۲۰۰۰ ارائه شد (۱۳). در این روش برای القای ادم التهابی، مقدار ۵۰ میکرولیتر از محلول فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای عقبی حیوان تزریق گردید. برای تعیین حجم ادم التهابی ناشی از تزریق فرمالین، ابتدا قبل از القای التهاب و تیمار در حیوانات بالغ، پای حیوان تا علامت درج شده بر روی مچ در ستون جیوه واقع شده بر روی یک ترازوی دیجیتال فرو برده شد و عدد ترازو تقسیم بر جرم حجمی جیوه به عنوان حجم پا ثبت گردید (حجم اولیه پا). سپس تیمار در گروه‌های مختلف حیوانات انجام شد و ۳۰ دقیقه بعد، فرمالین تزریق گردید، سپس حجم پا تا علامت درج شده یک ساعت پس از تزریق کف پای فرمالین مجدداً اندازه‌گیری شد (حجم ثانویه پا). سپس حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین به صورت زیر محاسبه گردید:

حجم اولیه پا - حجم ثانویه پا = حجم ادم التهابی القاء شده

### تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های حاصل از این پژوهش به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شدند. اختلاف بین گروه‌ها با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism 5 و به روش آنالیز آنووا یک طرفه ارزیابی شد. سپس میانگین داده‌ها بین گروه‌های مختلف به کمک آزمون تعقیبی توکی مقایسه گردید. سطح معنی‌داری نیز کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

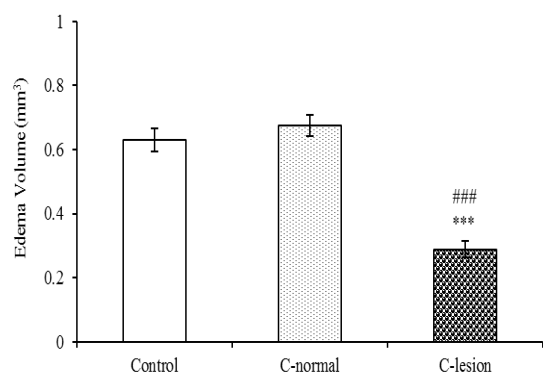
### یافته‌ها

یافته‌های حاصل از آزمون شیمیایی قرنیه به منظور اطمینان از کاهش مؤثر فیبرهای C در دوره نوزادی، قبل از انجام سایر آزمایش‌ها پس از بلوغ در گروه‌های دریافت کننده کپسایسین و حلال کپسایسین نوزادی نشان داد که تعداد دفعات مالش چشم طی ۱۰ ثانیه پس از اضافه کردن قطره هیدروکسید آمونیوم به چشم، در حیوانات گروه‌های

در این مطالعه حیوانات به صورت تصادفی به هفت گروه ۷ تایی در دو دسته و یک گروه کنترل تقسیم شدند: (۱) دسته تجربی (C-lesion)، که در این دسته نوزادان حیوانات ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تولد، محلول کپسایسین (سیگما-آلمان) ۵ درصد را به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تجویز درون صفاقی دریافت کردند (۱۱)، پس از بلوغ، حیوانات این دسته در سه گروه دریافت کننده سالین، مرفین با دوز معمول ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مرفین با دوز بسیار ناچیز ۱ میکروگرم بر کیلوگرم قرار گرفتند. (۲) دسته حلال (C-normal)، که در این دسته نوزادان حیوانات ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تولد، حلال کپسایسین شامل سالین، توئین ۸۰ و اتانول به ترتیب به نسبت ۸ : ۱ : ۱ را طی تجویز درون صفاقی دریافت کردند. سپس موش‌های این دسته نیز در سه گروه با تیمارهای مشابه دسته تجربی قرار گرفتند. (۳) گروه کنترل، که در این گروه حیوانات در مرحله نوزادی هیچ محلولی را دریافت نکردند و پس از بلوغ با سالین تیمار شدند.

### آزمون شیمیایی قرنیه

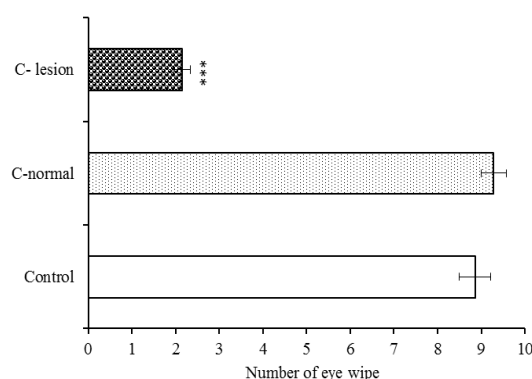
قبل از تیمار گروه‌های مختلف بالغ، برای اطمینان از سالم بودن یا حذف اکثریت فیبرهای C در دوران نوزادی حیوانات دریافت کننده کپسایسین (C-lesion) و پیشبرد سایر مراحل آزمایش، حیوانات گروه‌های تجربی، حلال و کنترل پس از رسیدن به وزن مورد نظر، تحت آزمون شیمیایی قرنیه (Chemosenstivity Corneal Test) قرار گرفتند. به این ترتیب که یک قطره هیدروکسید آمونیوم ۱ درصد درون چشم حیوانات ریخته می‌شد و تعداد دفعاتی که آنها با مالش دست، چشم‌ها را می‌مالیدند به مدت ۱۰ ثانیه شمرده می‌شد، از آنجا که پاسخ به تحریکات شیمیایی به طور عمده به وسیله فیبرهای C میانجی‌گری می‌شود، کاهش تعداد دفعات مالش چشم در حیوانات گروه تجربی (C-lesion) در مقایسه با حیوانات گروه‌های حلال و کنترل (C-normal) نشان‌گر تأیید کاهش عمده فیبرهای C بود (۱۲).



نمودار ۲. مقایسه حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین بین گروه‌های کنترل دریافت کننده سالین (بدون تیمار نوزادی)، حلال (دریافت کننده حلال کپسایسین نوزادی - C-normal) و تجربی (دریافت کننده کپسایسین نوزادی - C-lesion). حجم ادم التهابی القاء شده با فرمالین در گروه تجربی C-lesion کاهش معنی‌داری یافت. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند. ( $p < 0.001$  \*\*\* در مقایسه با گروه کنترل و  $p < 0.001$  \*\*\*\* در مقایسه با گروه حلال) و ( $n=7$ ).

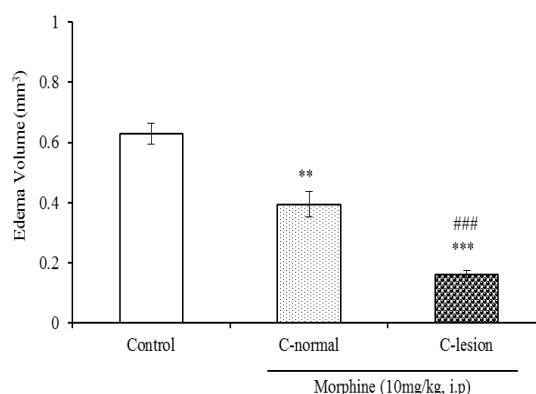
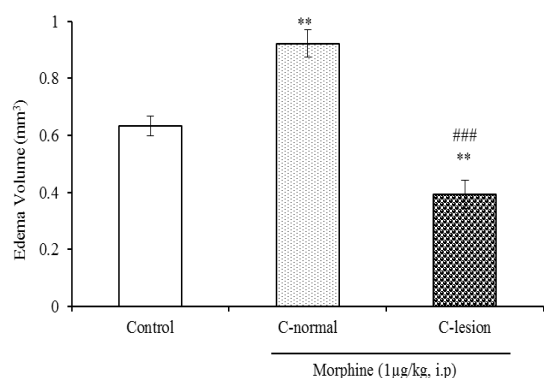
از طرفی مقایسه یافته‌های حاصل از آزمون پلتیسومتری به دنبال تجویز درون صفاقی دوز معمول مرفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) حاکی از آن بود که تجویز درون صفاقی دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین در گروه حلال (دریافت کننده حلال کپسایسین نوزادی) منجر به کاهش معنی‌داری در حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده سالین) و بروز اثرات ضد التهابی ( $p < 0.01$ ) گردید، هم‌چنین تجویز درون صفاقی این دوز از مرفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه تجربی (دریافت کننده کپسایسین نوزادی) سبب شد تا حجم ادم التهابی القاء شده با فرمالین در مقایسه با گروه‌های کنترل و حلال کاهش چشم‌گیری بیابد و اثر ضد التهابی دوز معمول مرفین در گروه C-lesion تشدید گردید ( $p < 0.001$ ), (نمودار ۳).

تجربی دریافت کننده کپسایسین نوزادی (C-lesion) در مقایسه با گروه‌های حلال دریافت کننده حلال کپسایسین (C-normal) کاهش معنی‌داری یافته است ( $p < 0.001$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه تعداد دفعات مالش چشم بعد از اضافه کردن هیدروکسید آمونیوم در چشم موش‌های صحرایی بین گروه‌های کنترل، حلال (دریافت کننده حلال کپسایسین نوزادی - C-normal) و تجربی (دریافت کننده کپسایسین نوزادی - C-lesion). تعداد دفعات مالش چشم در گروه C-lesion کاهش معنی‌داری یافت. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند. ( $p < 0.001$  \*\*\* در مقایسه با گروه C-normal و  $n=7$ ).

مقایسه نتایج حاصل از آزمون پلتیسومتری بین گروه‌های کنترل (بدون تیمار نوزادی)، حلال (دریافت کننده حلال کپسایسین نوزادی) و تجربی (دریافت کننده کپسایسین نوزادی) نشان داد که حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین در گروه C-lesion نسبت به دو گروه کنترل و حلال که فیوهای C طبیعی و سالم داشتند، کاهش چشم‌گیری یافت ( $p < 0.001$ ) در حالی که حجم ادم التهابی در گروه کنترل و حلال تفاوت معنی‌داری بروز نداد (نمودار ۲).



نمودار ۴. مقایسه حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین به دنبال تجویز درون صفاقی دوز بسیار ناچیز مرفین ۱ میکروگرم بر کیلوگرم بین گروه‌های حلال و تجربی. حجم ادم التهابی القاء شده با فرمالین در گروه حلال C-normal نسبت به گروه کنترل افزایش یافت، اما اثر پیش‌برنده التهابی دوز بسیار ناچیز مرفین در گروه C-lesion کاهش چشمگیری یافت. نتایج به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند. ( $p < 0.001$  در مقایسه با گروه کنترل و  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه حلال C-normal) و ( $n=7$ ).

نمودار ۳. مقایسه حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین به دنبال تجویز درون صفاقی دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم مرفین بین گروه‌های حلال و تجربی. حجم ادم التهابی القاء شده با فرمالین در گروه‌های حلال C-normal و تجربی C-lesion کاهش معنی‌داری یافت، هم‌چنین اثر ضد التهابی دوز معمولی مرفین در گروه تجربی C-lesion تشدید شد. نتایج به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند. ( $p < 0.001$  در مقایسه با گروه کنترل و  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه C-normal) و ( $n=7$ ).

## بحث

یافته‌های حاصل از این تحقیق نشان داد که تجویز دوز معمول مرفین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دارای اثرات ضد التهابی بوده و منجر به کاهش حجم ادم التهابی القاء شده توسط تزریق کف پای فرمالین گردید. این یافته‌ها با مطالعات پیشین نیز همخوانی داشت به طوری که نتایج حاصل از یک پژوهش نشان داد تیمار جانوران با دوز ۷ میلی گرم بر کیلوگرم مرفین قبل از تزریق کف پای ماده محرک کاراجینان سبب کاهش چشم‌گیری در حجم ادم التهابی پا نسبت به گروه کنترل شد (۵). در پژوهشی دیگر که در یک نوع ماهی و نوعی موش صورت گرفت، نشان داده شد که تجویز درون صفاقی دوز معمول مرفین با کاهش تعداد لوکوسیت‌های وارد شده به صفاق و به دنبال آن کاهش فاکتورهای کموتاکتیک پلاسمایی میزان التهاب صفاق را به طور معنی‌داری کاهش داد (۱۴). هم‌چنین نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که در گروه دریافت‌کننده کپسایسین نوزادی (C-lesion) که احتمالاً بخش زیادی از فیبرهای C خود را به دلیل اثرات نورو توتوکسیک دوز بالای کپسایسین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) از دست داده‌اند (۱۱)،

اما از سوی دیگر مقایسه نتایج حاصل از آزمون پلتیسومتری به دنبال تجویز درون صفاقی دوز بسیار ناچیز مرفین (۱ میکروگرم بر کیلوگرم) نشان داد که تجویز درون صفاقی دوز بسیار ناچیز مرفین در گروه حلال (دریافت‌کننده حلال کپسایسین نوزادی) منجر به افزایش معنی‌داری در حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین نسبت به گروه کنترل (دریافت‌کننده سالین) و بروز اثرات التهابی گردید ( $p < 0.01$ )، اما تجویز درون صفاقی این دوز بسیار ناچیز مرفین (۱ میکروگرم بر کیلوگرم) در گروه تجربی (دریافت‌کننده کپسایسین نوزادی) باعث شد تا حجم ادم التهابی القاء شده با فرمالین در مقایسه با گروه کنترل و حلال کاهش چشم‌گیری بیابد و اثرات پیش‌برنده التهابی دوز بسیار ناچیز مرفین در گروه C-lesion به اثرات ضد التهابی مبدل گردید ( $p < 0.001$ )، (نمودار ۴).

توجه به مطالعات پیشین می‌توان چنین توجیه کرد که کاهش فیبرهای C و رسپتورهای اوبیوئیدی واقع بر آن (۶) مانع از اثرات تحریکی این دوز شده است. از طرفی آزاد شدن اوبیوئیدهای درون‌زاد در بافت آسیب دیده و نیز فعال شدن سیستم ضد درد داخلی بدن جانور به دلیل وجود درد و التهاب، مانع از بروز اثرات تشدید التهاب دوز بسیار ناچیز مرفین شده است و حجم ادم التهابی کمتری در پای مورد تزریق فرمالین در جانوران این گروه مشاهده گردید.

### نتیجه گیری

در کل نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که به دنبال کاهش فیبرهای C، کاهش ادم التهابی پا در حیوانات مشاهده گردید، بنابراین شاید بتوان گفت حضور فیبرهای C اهمیت بسزایی در پیشرفت التهاب و ایجاد ادم دارند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد بوده است که در دانشگاه فردوسی مشهد انجام پذیرفته است. بدین وسیله از آن سازمان قدردانی و تشکر به عمل می‌آید.

### منابع

- Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302(3):839-45.
- Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nature neuroscience*. 2012; 15(8): 1063-7.
- Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain, behavior, and immunity*. 2002;16(6):622-53.
- Rogoz K, Andersen HH, Kullander K, Lagerström MC. Glutamate, substance P, and calcitonin gene-related peptide cooperate in inflammation-induced heat hyperalgesia. *Molecular pharmacology*. 2014;85(2):322-34.

۱۲) اثر ضد التهابی دوز معمول مرفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به طور چشم‌گیری افزایش یافته است. از آنجا که رها سازی ماده P و CGRP از پایانه‌های فیبرهای C برای ایجاد التهاب ضروری است و آنها با اثر برسولول‌های اندوتلیال، ماست سل‌ها و سلول‌های ایمنی منجر به ایجاد علائم التهاب در ناحیه آسیب دیده می‌گردند (۱)، لذا کاهش فیبرهای C، احتمالاً سبب کاهش حجم ادم التهابی شده است. هم‌چنین التهاب موجب افزایش آزادسازی پپتیدهای اوبیوئیدی درون‌زاد در سلول‌های ایمنی ساکن در بافت ملتهب می‌گردد. علاوه بر این محرک‌های محیطی و موادی مانند هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین و سیتوکاین‌ها، رها سازی اوبیوئیدهای درون‌زاد را تحریک می‌کنند. پپتیدهای اوبیوئیدی ترشح شده از سلول‌های ایمنی، گیرنده‌های اوبیوئیدی روی فیبرهای حسی را اشغال کرده و با مهار تحریک پذیری این اعصاب و یا مهار آزادسازی نوروپپتیدهای پیش برنده التهاب، اثرات ضد التهابی بیشتری ایجاد می‌کنند (۱۵)، این مکانیسم‌ها می‌تواند اثرات ضد التهابی بیشتر دوز معمول مرفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در جانوران بالغ دریافت کننده کپسایسین نوزادی (C-lesion) را توجیه نماید. از طرفی یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان داد، تجویز داخل صفاقی دوز بسیار ناچیز مرفین (۱ میکروگرم بر کیلوگرم)، حجم ادم التهابی ناشی از تزریق کف پای فرمالین را در حیوانات C-normal افزایش داد و منجر به بروز اثرات پیش‌برنده التهاب گردید. مطالعات پیشین نیز مؤید اثرات پردردی و پیش‌برنده التهاب طی تجویز دوزهای بسیار ناچیز مرفین بود (۱۶، ۱۷). با توجه به این یافته‌ها می‌توان تصور کرد که اتصال دوزهای بسیار ناچیز مرفین به گیرنده‌های اوبیوئیدی فیبرهای دارنده این گیرنده از جمله فیبرهای C و ترشح دو پپتید ضروری (ماده P و CGRP) برای ایجاد التهاب در اندام مورد تزریق ماده محرک فرمالین، می‌تواند باعث تشدید التهاب در بافت شود. اما در گروه C-lesion تجویز این دوز از مرفین (۱ میکروگرم بر کیلوگرم) نه تنها اثر تشدید کننده التهاب نداشته بلکه باعث بروز اثرات ضد التهابی نیز شده است که با

5. Pol O, Planas E, Puig M. Effects of morphine and liposomal morphine in a model of intestinal inflammation in mice. *Pharmacology*. 1996; 53(3): 180-9.
6. Kawasaki Y, Kohno T, Ji R-R. Different effects of opioid and cannabinoid receptor agonists on C-fiber-induced extracellular signal-regulated kinase activation in dorsal horn neurons in normal and spinal nerve-ligated rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;316(2):601-7.
7. Abbasi Z, Fereidoni M, Behnam-Rassouli M. Effects of intrathecal administration of genipin on pain and morphine induced analgesia in rats. *Physiology and Pharmacology*. 2013;17(2):164-75.
8. Wang X-M, Yan J-Q, Zhang K-M, Mokha SS. Role of opioid receptors ( $\mu$ ,  $\delta 1$ ,  $\delta 2$ ) in modulating responses of nociceptive neurons in the superficial and deeper dorsal horn of the medulla (trigeminal nucleus caudalis) in the rat. *Brain research*. 1996;739(1):235-43.
9. Hohmann AG, Herkenham M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neuroscience letters*. 1998; 252(1): 13-6.
10. Zimmermann M. Ethical considerations in relation to pain in animal experimentation. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum*. 1985; 554:221-33.
11. Kiani R, Farazifard R, Noorbakhsh SM, Esteky H. Effects of neonatal C-fiber depletion on discrimination of principal and adjacent whisker stimulation within rat individual cortical barrels. *Brain research*. 2004; 1015(1): 129-35.
12. Farazifard R, Kiani R, Noorbakhsh M, Esteky H. Effects of neonatal C-fiber depletion on the integration of paired-whisker inputs in rat barrel cortex. *Experimental brain research*. 2005; 162(1):115-21.
13. Fereidoni M, Ahmadiani A, Semnani S, Javan M. An accurate and simple method for measurement of paw edema. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2000; 43(1):11-4.
14. Chadzinska M, Kolaczowska E, Seljelid R, Plytycz B. Morphine modulation of peritoneal inflammation in Atlantic salmon and CB6 mice. *Journal of leukocyte biology*. 1999;65(5):590-6.
15. Epstein FH, Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(25):1685-90.
16. Fereidoni M, Javan M, Semnani S, Ahmadiani A. Chronic forced swim stress inhibits ultra-low dose morphine-induced hyperalgesia in rats. *Behavioural pharmacology*. 2007; 18(7):667-72.
17. Chen L, Zou S, Lou X, Kang H-G. Different stimulatory opioid effects on intracellular Ca<sup>2+</sup> in SH-SY5Y cells. *Brain research*. 2000; 882(1): 256-65.