مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
دوره پانزدهم ، شماره سوم ، پاییز ۱۳۸٦، صفحات ٦٧-٦١

نقش گیرنده آلفا دو ادرنرژیک محیطی بر درد تونیک در مراحل مختلف سیکل استروس در موش صحرایی

دکتر مهناز طاهریانفرد*[1]، دکتر علیرضا ابیضی شلمانی[2]

چکیده

مقدمه: فرض بر این است که استروژن و پروژسترون حس درد را تعدیل می کنند. با وجود این، نقش واقعی هورمونهای استروئیدی بر درد هنوز به خوبی شناخته نشده است. غلظت پلاسمایی این هورمون ها در ضمن سیکل استروس متغییر است. از طرفی به نقش گیرنده های آلفادو ادرنرژیک بر درد تونیک اشاره شده است. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده آلفا دو ادرنرژیک بر حساسیت به درد تونیک در تمام مراحل مختلف سیکل استروس در موش صحرایی ماده است.

روش بررسی: طی یک مطالعه تجربی گزیلازین به عنوان آگونیست گیرنده آلفادو با دوزهای ۱و ۳ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن و یوهمبین به عنوان آنتاگونیست گیرنده آلفادو با دوزهای ۱ و ۳ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفت. موش های صحرایی با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم مورد استفاده قرار گرفت. آب و غذا آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت. تست فرمالین به وسیله تزریق زیر جلدی ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد در پای عقبی انجام گرفت. تست فرمالین در تمام مراحل سیکل استروس به مدت ۶۰ دقیقه انجام گرفت. حیوانات در چهار گروه کنترل، شاهد، دریافت کننده گزیلازین و دریافت کننده یوهمبین مورد مطالعه قرار گرفتند. داده ها به وسیله آنالیز واریانس مکرر و تست تشخیصی «توکی» مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج نشان داد که گزیلازین در تمام مراحل سیکل استروس به طور معنی داری ($p < ۰/۰۵$) باعث کاهش حساسیت به درد شد، این اثر بی دردی گزیلازین در مرحله استروس سیکل استروس ماگزیمم و در مرحله مت استروس سیکل استروس مینیمم بود. یوهمبین در تمام مراحل سیکل استروس باعث افزایش حساسیت به درد شد، این پردردی در مرحله مت استروس سیکل استروس ماگزیمم و در مرحله استروس سیکل استروس مینیمم بود.

نتیجه گیری: نتایج حاکی از آن است که سیستم آلفا دو ادرنرژیک به همراه استروئیدهای داخلی در حساسیت به درد اهمیت دارد.

واژه های کلیدی: گزیلازین، یوهمبین، گیرنده آلفادو ادرنرژیک، تست فرمالین، سیکل استروس، موش صحرایی

مقدمه

در ساده ترین بیان، درد یک تجربه ی حسی محافظتی برای آگاه کردن فرد از خطرات و آسیب های بافتی است و یکی از مکانیسم های دفاعی بدن برای محافظت از بافت ها و ارگان ها در مقابل عوامل آسیب رسان، احساس درد می باشد که سیستم اعصاب مرکزی را از ناحیه ای که در حال آسیب دیدن می باشد آگاه می کند تا بیمار به فکر چاره و حل مشکل خود باشد[(۱)]. تنظیم درد یک فرآیند پیچیده است که تداخل عمل بسیاری عوامل فیزیولوژیکی، عصبی و هورمونی بستگی دارد[(۲)]. برخی از

*۱-نویسنده مسئول: دانشیار بخش فیزیولوژی - گروه علوم پایه- دانشکده دامپزشکی- دانشگاه شیراز
تلفن: ۲۲۸٦۹۵۰-۰۷۱۱، نمابر: ۲۲۸٦۹٤۰- ۰۷۱۱ – تلفن همراه: ۰۹۱۷۷۱۲۵۷۰٤
Email: taherian@shirazu.ac.ir
۲- مربی گروه فیزیولوژی- دانشکده دامپزشکی - دانشگاه شیراز
تاریخ دریافت:۱۳۸۵/۷/۱۷ تاریخ پذیرش:۱۳۸٦/۲/۲۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

رویدادهای محیطی با تغییر در سطح واسطه های شیمیایی که در بدن ترشح می شوند، موجب کاهش یا افزایش حساسیت به درد و در نتیجه کاهش یا افزایش حس درد می شوند. شناخت این واسطه های شیمیایی در تسکین درد اهمیت زیادی دارد[۳]. یکسری واسطه های شیمیایی که در این راستا مورد بررسی قرار گرفته اند، کاتکول آمین هایی نظیر اپی نفرین و نوراپی نفرین می باشند[۴،۵]. مطالعات نشان داده که نوراپی نفرین از طریق گیرنده های آلفا در تنظیم درد دخیل است، به طوری که تزریق آگونیست های آلفا یک و آلفا دو در نخاع منجر به بی دردی می گردد[۶]. تحریک گیرنده های آلفادو ادرنرژیک باعث ایجاد بی دردی می شود، این گیرنده ها از طریق باز کردن کانال های پتاسیم رو به داخل، کاهش کلسیم پیش سیناپسی و مهار ادنیل سیکلاز باعث کاهش تحریک نرونها می گردند[۷-۹].

تحقیقات زیادی حاکی از آن است که حساسیت به درد در دو جنس نر و ماده متفاوت است[۱۰-۱۳]. همچنین حساسیت به درد در جنس ماده در مراحل مختلف سیکل استروس و همچنین شرایطی نظیر بارداری، زایمان و شیردهی متفاوت است[۱۴-۱۶]. هورمونهای استروئیدی موجب کاهش حساسیت به درد می گردند، ولیکن مکانیسم دقیق عمل آنها شناخته نشده است[۱۷]. هورمونهای استروئیدی اثر بی دردی خود را از طریق سیستم اوپیوئید داخلی اعمال می کنند[۶].

با توجه به اهمیت و نقش هورمونهای جنسی بر حساسیت به درد از یک طرف و نقش گیرنده آلفادو ادرنرژیک در دریافت و تعدیل درد از طرف دیگر؛ هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش سیستم آلفادو ادرنرژیک محیطی بر حساسیت به درد تونیک در مراحل مختلف سیکل استروس می باشد. لذا در این راستا حساسیت به درد به روش تست فرمالین در مراحل مختلف سیکل استروس موش صحرایی ماده به دنبال تزریق داخل صفاقی داروهای گزیلازین (آگونیست گیرنده آلفادو ادرنرژیک) و یوهمبین (آنتاگونیست گیرنده آلفادو ادرنرژیک) مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی است و بر روی ۲۴ رأس موش صحرایی ماده از نژاد Sprague Dawley با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم صورت گرفت. حیوانات در شرایط نوری ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت ۲۴-۲۱ درجه سانتیگراد قرار گرفتند. آب و غذا آزادانه در اختیار حیوانات بود.

تشخیص مراحل مختلف سیکل استروس در موش صحرایی: یک پیپت پاستور ابتدا در الکل ضد عفونی، سپس در آب و در نهایت در سالین نرمال شستشو داده، سپس توسط آن از ترشحات واژنی نمونه ای تهیه گردید. نمونه در زیر میکروسکوپ قرار داده شده مرحله سیکل جنسی تعیین گردید. سیکل استروس در موش صحرایی شامل چهار مرحله پرواستروس، استروس، مت استروس و دای استروس می باشد[۱۸].

تست فرمالین: در این تست ۵۰ میکرو لیتر فرمالین با غلظت ۲/۵ درصد به ناحیه قدامی کف پای خلفی به آرامی تزریق گردید. متعاقب تزریق حیوان را در یک قفس توری به طول، عرض و ارتفاع ۳۰ سانتیمتر قرار داده، قفس روی صفحه شیشه ای قرار داده شده که زیر شیشه آیینه ای با زاویه ۴۵ درجه قرار داده شده بود، که حرکات حیوان توسط آزمایشگر قابل مشاهده و ثبت بود. حرکات حیوان به مدت ۶۰ دقیقه هر ۱۵ ثانیه یک بار ثبت و به رفتارهای مختلف حیوان نمره داده شد. در این تست، رفتارهای دردناک را که عبات از لیسیدن و گاز گرفتن و تکان دادن پای تزریق شده بود نمره ۳+ رفتار متوسط حیوان که عبارت از نگه داشتن پای تزریق شده به نحوی که هیچگاه با صفحه کف تماس پیدا نمی کند نمره ۲+ در صورتیکه حیوان پای خود را در تماس مختصری با کف قفس قرار می داد نمره ۱+ و زمانی که عضو تزریق شده وضعیت عادی داشت نمره صفر محسوس گردید. داده های هر ۵ دقیقه میانگین گیری شد و به عنوان اعداد خام مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تست فرمالین دارای دو فاز است که فاز یک آن از زمان صفر به مدت ۱۰ دقیقه پس از شروع آزمایش و فاز دو از دقایق ۱۰ تا ۶۰ را شامل می شود.

گروههای مورد آزمایش: در این تحقیق حیوانات در ۴ گروه مورد بررسی قرار گرفتند و در هر گروه ۶ حیوان مورد استفاده قرار گرفت. ۱- گروه کنترل، حیوانات دست نخورده که در مراحل مختلف سیکل استروس تست فرمالین در آنها انجام

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

گرفت. ۲- گروه شاهد، پس از تزریق ۰/۲ میلی لیتر سالین نرمال به صورت داخل صفاقی در مراحل مختلف سیکل استروس تست فرمالین انجام گرفت. ۳- گروه آگونیست، پس از تزریق ۰/۲میلی لیتر گزیلازین ۱و ۳ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تست فرمالین در مراحل مختلف سیکل استروس انجام گرفت. ۴- گروه آنتاگونیست، پس از تزریق ۰/۲ میلی لیتر یوهمبین ۱و ۳ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تست فرمالین در مراحل مختلف سیکل استروس انجام گرفت.

روش آماری جهت بررسی تغییرات حساسیت به درد در مراحل مختلف سیکل استروس در طی ۶۰ دقیقه از آنالیز واریانس دو طرفه مکرر (زمان × مرحله سیکل استروس) استفاده گردید. سطح معنی داری ($p< ۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

داروهای مورد استفاده: در این تحقیق از گزیلازین به عنوان آگونیست گیرنده آلفادو ادرنرژیک و از یوهمبین به عنوان آنتاگونیست گیرنده آلفادو ادرنرژیک استفاده گردد[۱۹،۲۰].

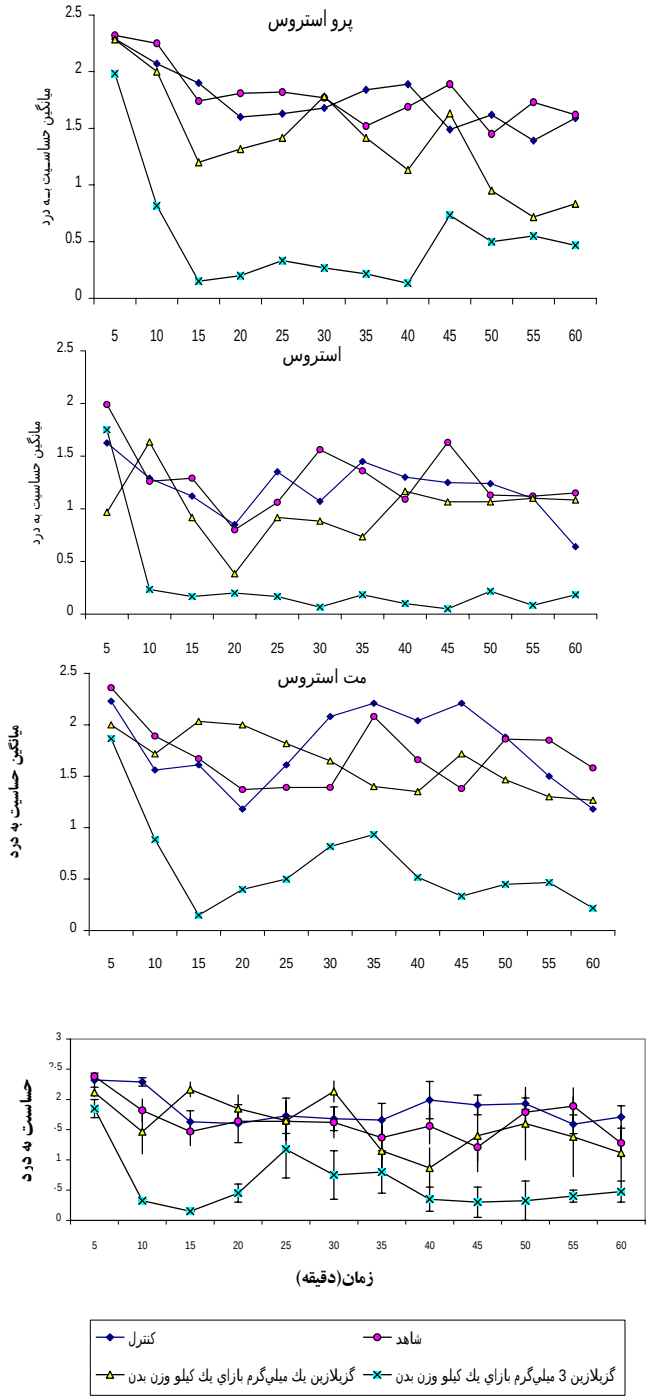
نتایج

الف- اثر تزریق داخل صفاقی گزیلازین بر حساسیت به درد در مراحل مختلف سیکل استروس در گروههای مختلف در مرحله پرو استروس سیکل استروس گزیلازین در فاز یک و دو تست فرمالین در دوز پایین اثری بر درد نداشت، اما در دوز بالا باعث کاهش معنی داری ($P <۰/۰۵$) در حساسیت به درد شد (نمودار ۱).

در مرحله استروس و مت استروس سیکل استروس در فاز یک تست فرمالین گزیلازین در هر دو دوز اثری بر حساسیت به درد نداشت، در فاز دو تست فرمالین گزیلازین فقط در دوز بالا باعث کاهش معنی داری ($P <۰/۰۵$) در حساسیت به درد شد (نمودار ۱).

در مرحله دای استروس سیکل استروس در فاز یک تست فرمالین گزیلازین در هر دو دوز باعث کاهش معنی داری ($P <۰/۰۵$) در حساسیت به درد شد. درحالیکه در فاز دو تست فرمالین فقط در دوز بالا باعث کاهش معنی دار ($P <۰/۰۵$) در حساسیت به درد شد (نمودار ۱).

بنابراین اثر تزریق داخل صفاقی گزیلازین در تمام مراحل سیکل استروس به صورت بی دردی ظاهر گردید، این اثر بی دردی گزیلازین در مراحل پرو استروس و استروس سیکل استروس به طور معنی داری ($P <۰/۰۵$) نسبت به مراحل مت استروس و دای استروس سیکل استروس بیشتر بود (نمودار ۱).



نمودار ۱- اثر گزیلازین بر حساسیت به درد در مراحل مختلف سیکل استروس

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

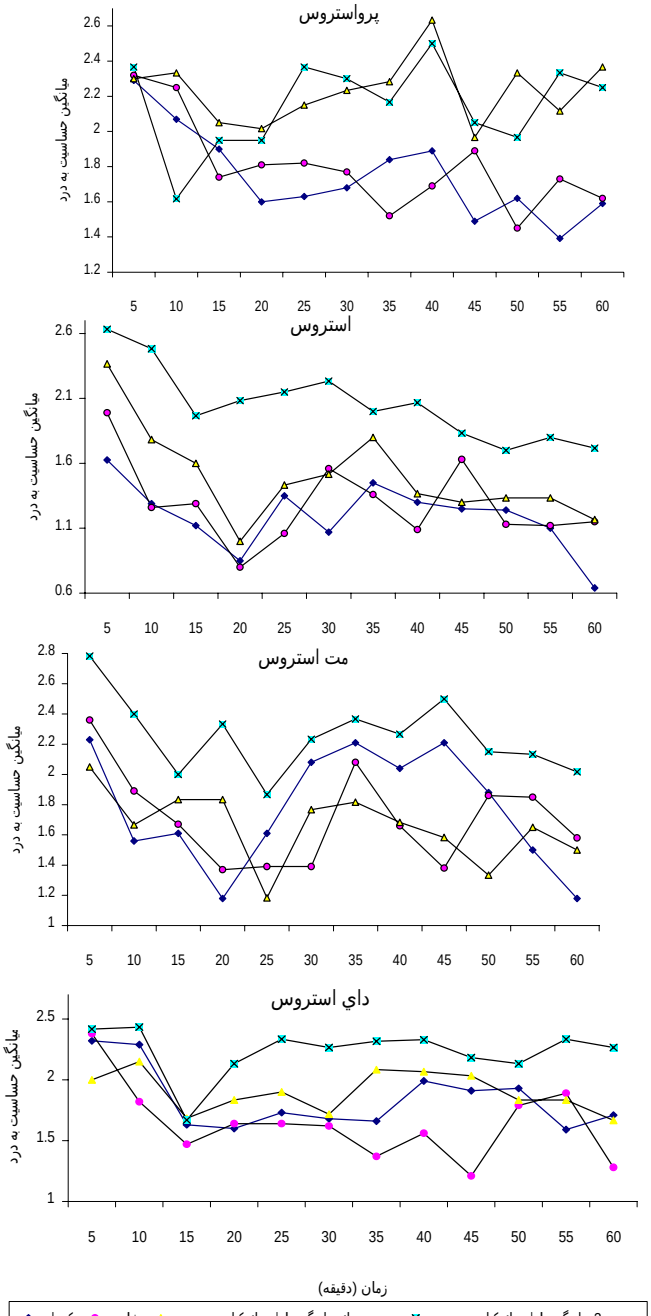
ب- اثر تزریق داخل صفاقی یوهمبین بر حساسیت به درد در مراحل مختلف سیکل استروس در گروههای مختلف در مرحله پرو استروس و استروس سیکل استروس یوهمبین در فاز یک تست فرمالین در هر دو دوز اثری نداشت. یوهمبین در فاز دو تست فرمالین با دوز بالا باعث افزایش معنی داری ($P <۰/۰۵$) در حساسیت به درد شد (نمودار۲).

در مرحله مت استروس و دای استروس سیکل استروس یوهمبین در فاز یک و دو تست فرمالین در دوز پایین اثری بر حساسیت به درد نداشت، اما در دوز بالا باعث افزایش معنی داری ($P <۰/۰۵$) در حساسیت به درد شد (نمودار۲).

یوهمبین در تمام مراحل مختلف سیکل استروس منجر به پردردی شد، این اثر پردردی یوهمبین در مراحل مت استروس و دای استروس سیکل استروس به طور معنی داری ($P <۰/۰۵$) نسبت به مراحل پرو استروس و استروس سیکل استروس بیشتر بود (نمودار۲).

بحث

در مطالعه حاضر جهت بررسی حساسیت به درد از تست فرمالین استفاده گردید. این مدل به دلیل دارا بودن دو ویژگی مهم، اهمیت فوق العاده ای در بررسی درد به ویژه در انسان دارد. اولاً، محرک دردزا در این مدل گذرا و کوتاه مدت نبوده و ۶۰-۳۰ دقیقه به طول می انجامد لذا رفلکس ها و رفتارهای ایجاد شده در اثر محرک، طولانی تر بوده و این ویژگی با دردهای مزمن رنج دهنده انسان مشابهت دارد. ثانیاً، جهت انجام این آزمایش، نیازی به محدود کردن حیوان در محفظه فایبرگلاس نیست و لذا اثرات بی دردی القاء شده در اثر استرس ممانعت می گردد[۲۱]. از طرفی تست فرمالین دارای دو فاز است: فاز اول که از زمان صفر تا ده دقیقه پس از شروع تست می باشد و این بخش بیشتر حاصل اثر مستقیم مواد و عوامل دردزا بر گیرنده های دردی پوست بوده و فاز تسکین درد مربوط به فعالیت سیستم های بی دردی و مسدود شدن انتقال پیام درد به خصوص در منطقه شاخ پشتی نخاع می باشد. فاز دوم درد از دقیقه ۱۰ تا دقیقه ۶۰ می باشد، این مرحله از یک طرف به علت التهاب بافتی و حساس شدن گیرنده های محیطی و از سوی دیگر از انعطاف پذیری سیستم عصبی مرکزی در نواحی مختلف مغز به دنبال ورود



نمودار۲- اثر یوهمبین بر حساسیت به درد در مراحل مختلف سیکل استروس

مکرر پیامهای درد حاصل می شود[۲۲].

در تحقیق حاضر تزریق داخل صفاقی گزیلازین در تمام مراحل مختلف سیکل استروس باعث کاهش حساسیت به درد گردید، که این اثر بیشتر در دوز ۳ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن ظاهر گردید. در این راستا پرزمیکی و همکاران گزارش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

کردند که تزریق کلونیدین آگونیست گیرنده آلفادو به صورت مرکزی با کاهش ترشح واسطه های شیمیایی تحریکی از قبیل گلوتامات و ماده P موجب تسکین درد می شود[۲۳]. استون و همکاران گزارش کردند که اوپیوئیدها به عنوان آگونیست گیرنده آلفادو در کاهش حساسیت به درد مؤثر هستند[۲۴]. فربانکس و ویلکوکس بیان کردند که موکسونیدین (آگونیست گیرنده آلفادو ادرنرژیک) در تست tail flick باعث کاهش حساسیت به درد شد، که این اثر بی دردی به صورت وابسته به دوز بود ، کما اینکه نتایج حاصل از این تحقیق نیز اثر داروی گزیلازین را به صورت وابسته به دوز نشان داد. در تحقیق حاضر اثر بی دردی گزیلازین در مراحل پرو استروس و استروس در مقایسه با مراحل مت استروس و دای استروس بیشتر بود. این در حالیست که غلظت استرادیول و پروژسترون در فاز فولیکولار بیش از مرحله لوتئال است[۲۵]. فری و همکاران گزارش کردند که پروژسترون و متابولیت های آن اثرات متفاوتی بر حس درد دارند، به طوری که پروژسترون و بعضی از متابولیت های آن از جمله (THP) ۵α -pregnan- ۳α-۰۱-۰۲ باعث کاهش حساسیت به درد شدند و بعضی از متابولیت ها نظیر 17α progesterone تأثیری بر درد نداشتند[۱۵]. این احتمال وجود دارد که نتایج حاصل از تحقیق حاضر به دلیل غلظت بالای پروژسترون در فاز فولیکولار و یا افزایش 17α progesterone در فاز لوتئال و یا هر دوی این اثرات باشد.

در این تحقیق یوهمبین در تمام مراحل مختلف سیکل استروس باعث افزایش حساسیت به درد شد، که این اثر عمدتاً در دوز ۳ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن مشاهده گردید. در واقع اثرات این دارو به صورت وابسته به دوز ظاهر گردیده است.

فربانکس و ویلکوکس گزارش کردند که آنتاگونیست های آلفادو ادرنرژیک در طرحی وابسته به دوز باعث افزایش حساسیت به درد می شوند[۲۶]. ساجن و همکاران بیان کردند که تزریق داخل نخاعی آنتاگونیست های گیرنده آلفادو ادرنرژیک به طور وابسته به دوز باعث ایجاد افزایش حساسیت به درد می گردند[۲۷].

در این تحقیق اثرات پردردی یوهمبین در مرحله فولیکولار از مرحله لوتئال کمتر بود. در واقع اثرات پردردی این دارو در عدم حضور هورمونهای استرادیول و پروژسترون بیشتر، در حالی که در غلظت بالای این هورمونها اثر پردردی آن کمتر بود. در ضمن این احتمال وجود دارد که افزایش 17α progesterone در مرحله لوتئال باعث شد که اثر پردردی یوهمبین افزایش یابد[۱۵].

نتیجه گیری

بر اساس نتایج این تحقیق: ۱- در مراحل پرواستروس و استروس با توجه به اینکه غلظت هورمون های استرادیول و پروژسترون بیشتر است اولاً اثرات بی دردی داروی گزیلازین تقویت می شود و ثانیاً اثرات پردردی یوهمبین کاهش می یابد. ۲- در مراحل مت استروس و دای استروس که غلظت هورمون های استرادیول و پروژسترون در مقایسه با دو مرحله دیگر کمتر است اولاً اثرات بی دردی گزیلازین کمتر ظاهر شده و ثانیاً اثرات پردردی یوهمبین بیشتر ظاهر می گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان بر خود لازم می دانند که از همکاریهای معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شیراز در تصویب طرح و تأمین اعتبار لازم برای اجرای آن صمیمانه تشکر و سپاسگزاری نمایند.

References

1- Guyton A. ***Text book of medical physiology.*** 10 ed.; Saunders Company: Philadelphia, 2000; 229- 231.

2- Martin T J, Eisenach J C. ***Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states.*** JPET 2001, 299, (3), 811-817.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

3- Garraway S M, Hochman S. ***Modulatory action of serotonin, norepinephrine, dopamine, and acethylcholine in spinal cord deep dorsal horn neurons.*** J Neurophysiol 2001, 86, (5), 2183-2194.

4- Dumka V K, Tandan S K, Raviprakash V, Tripathi H C. ***Central noradrenergic and cholinergic modulation of formaldehyde-induced pedal inflammation and nociception in rats.*** Indian J Physiol Pharmacol 1996, 40, (1), 41-6.

5- Wang Y, Cheng C Y, Wang J Y, Lin J C. ***Enhanced antinociception of clonidine in spontaneously hypertensive rats involves a presynaptic noradrenergic mechanism.*** Pharmacol Biochem Behav 1998, 59, (1): 109-14.

6- Bie B, Fields H L, Williams J T, Pan Z Z. ***Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia.*** J Neurosci 2003, 23, (21), 7950-7.

7- Eisenach J C, Zhang Y, Duflo F. ***Alpha2-adrenoceptors inhibit the intracellular Ca2+ response to electrical stimulation in normal and injured sensory neurons, with increased inhibition of calcitonin gene-related peptide expressing neurons after injury.*** Neuroscience 2005, 131, (1), 189-97.

8- Millan M J; Bervoets K, Rivet J M, Widdowson P, Renouard A, Le Marouille-Girardon S, Gobert A. ***Multiple alpha-2 adrenergic receptor subtypes. II. Evidence for a role of rat R alpha-2A adrenergic receptors in the control of nociception, motor behavior and hippocampal synthesis of noradrenaline.*** J Pharmacol Exp Ther 1994, 270, (3), 958-72.

9- Maekawa K, Kuboki T, Inoue E, ***Inoue-Minakuchi M, Suzuki K, Yatani H, Clark G T. Function of beta 2-adrenergic receptors in chronic localized myalgia.*** J Orofac Pain 2003, 17, (2), 140-4.

10- Kowalczyk W J, Evans S M, Bisaga A M, Sullivan M A ,Comer S D. ***Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans.*** J Pain 2006, 7, (3), 151-60.

11- Chanda M L, Mogil J S. ***Sex differences in the effects of amiloride on formalin test nociception in mice.*** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006, 291, (2), R335-42.

12- Negus S S, Wurrey B A, Mello N K. ***Sex differences in thermal nociception and prostaglandin-induced thermal hypersensitivity in rhesus monkeys.*** J Pain 2004, 5, (2), 92-103.

13- Stock H S, Caldarone B, Abrahamsen G, Mongeluzi D, Wilson M A, Rosellini R A. ***Sex differences in relation to conditioned fear-induced enhancement of morphine analgesia.*** Physiol Behav 2001, 72, (3), 439-47.

14- Cason A M, Samuelsen C L, Berkley K J. ***Estrous changes in vaginal nociception in a rat model of endometriosis.*** Horm Behav 2003, 44, (2), 123-31.

15- Bradshaw H, Miller J, Ling Q, Malsnee K, Ruda M A. ***Sex differences and phases of the estrous cycle alter the response of spinal cord dynorphin neurons to peripheral inflammation and hyperalgesia.*** Pain 2000, 85, (1-2), 93-9.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

16 –Stoffel E C, Ulibarri C M, Craft R M. ***Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats.*** Pain 2003, 103, (3), 285-302.

17- Frye C A, Duncan J E. ***Estradiol benzoate potentiates neuroactive steroids' effects on pain sensitivity.*** Pharmacol Biochem Behav 1996, 53, (1), 27-32.

18- Hafez E S E. ***Reproduction and Breeding techniques for laboratory animals.*** Raven: New York, 1970; p 299-315.

19- Vuckovic S M, Tomic M A, Stepanovic-Petrovic R M, Ugresic N, Prostran M S, Boskovic B. ***The effects of alpha(2)-adrenoceptor agents on anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine in a rat model of inflammatory pain.*** Pain 2006.

20- Fathi-Moghaddam H, Kesmati M, Kargar H M. ***The effect of paragigantocellularis lateralis lesion on conditioned place preference (CPP) in presence or absence of alpha2 adrenergic agonist (clonidine) in male rats.*** Acta Physiol Hung 2006, 93, (1), 33-40.

21- Coderre T J, Vaccarino A L, Melzack R. ***Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection.*** Brain Res 1990, 535, 155-158.

22- Jordan D, Ardid D, Bardin L, Bardin M, Neuzeret D, Lanphouthacoul L, Eschalier A. ***A new automated method of pain scoring in the formalin test in rats.*** Pain 1997, 71, 265-270.

23- Przesmycki K, Dzieciuch J A, Czuczwar S J, Kleinrok Z. ***Isobolographic analysis of interaction between intrathecal morphine and clonidine in the formalin test in rats.*** Eur J Pharmacol 1997, 337, 11-17.

24- Stone L S, MacMillan L B, Kitto K F, Limbird L E, Wilcox G L. ***The alpha2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy.*** J Neurosci 1997, 17, (18), 7157-65.

25- Haim S, Shakhar G, Rossene E, Taylor A N. ***Ben-Eliyahu Serum levels of sex hormones and corticosterone throughout 4- and 5- day estrous cycles in Fisher 344 rats and their stimulation in ovariectomized females.*** J Endocrinol invest 2003, 26, 1013-1022.

26- Fairbanks C A, Posthumus I J, Kitto K F, Stone L S, Wilcox G .L. ***Moxonidine, a selective imidazoline/alpha(2) adrenergic receptor agonist, synergizes with morphine and deltorphin II to inhibit substance P-induced behavior in mice.*** Pain 2000, 84, (1), 13-20.

27- Sagen J, Proudfit H K. ***Evidence for pain modulation by pre- and postsynaptic noradrenergic receptors in the medulla oblongata.*** Brain Res 1985, 331, (2), 285-93.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]