DOI: 10.22100/jkh.v9i1.406

مقاله پژوهشی

مجله دانش و تندرستی، دوره ۹، شماره ۱، بهار ۱۳۹۳
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

آثار استرس مزمن شنای اجباری با تعداد جلسات مختلف بر مرحله اینتر فاز و قسمت پایانی فاز ۲ در آزمون فرمالین

سینا پوزش[۱]، الهه ارمی[۲]، حسن اژدری‌زرمهری*[۱]، نیما حیدری[۱]، المیرا قاسمی[۱]

۱- دانشگاه علوم پزشکی قزوین- دانشکده پزشکی- گروه فیزیولوژی.

۲- دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه- دانشکده پزشکی- گروه علوم پایه.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۳، **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۲/۹/۱۱

چکیده

مقدمه: *استرس آثار دوگانه‌ای را بر آستانه درد و رفتار افراد متعاقب درد ایفا می‌نماید. استرس حاد سبب بی‌دردی می‌شود درحالی که استرس‌های مزمن در جوندگان باعث پردردی می‌شوند. آزمون فرمالین به‌عنوان مدل درد التهابی دارای سه مرحله می‌باشد که آثار استرس مزمن شنا با تعداد جلسات مختلف، بر مراحل مختلف این آزمون، هنوز ناشناخته باقی‌مانده است. لذا هدف این مطالعه بررسی آثار استرس مکرر شنا در تعداد جلسات مختلف پس از ایجاد درد به روش تزریق فرمالین در موش صحرایی نژاد ویستار می‌باشد.*

مواد و روش‌ها: *در این مطالعه، از آزمون فرمالین (۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲٪) برای ارزیابی آثار استرس مزمن شنا در تعداد جلسات مختلف روی پاسخ به درد استفاده شد. حیوانات در مدت زمان ۶ دقیقه در روز در گروه‌های جداگانه و به تعدادروزهای ۳ یا ۵ و یا ۱۰ روزه تحت استرس شنای اجباری قرار گرفتند و سپس در ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه استرس شنا تزریق فرمالین به پنجه عقبی انجام شد و رفتارهای دردی مشاهده و ثبت گردید.*

نتایج: *استرس در تعداد جلسات ۳ روزه در مدت زمانی ۶ دقیقه بر فاز یک، اینتر فاز و ابتدای فاز ۲ بی‌تأثیر بوده و فقط بر مرحله‌ی پایانی فاز ۲ مؤثر است. این افزایش به‌صورت وابسته به تعداد جلسات استرس تفاوت معناداری نمی‌کند در حالی که استرس مزمن در جلسات ۵ و ۱۰ روزه هم بر مرحله‌ی پایانی فاز ۲ و هم بر مرحله اینترفاز مؤثر است به‌صورتی‌که در هر دو مرحله اینترفاز و پایانی فاز ۲ افزایش می‌یابد و این افزایش وابسته به افزایش زمان استرس در هر جلسه نمی‌باشد.*

نتیجه‌گیری: *این یافته‌ها نشان می‌دهد که استرس شنای مزمن در تعداد جلسات ۳، ۵ و ۱۰ روز سبب طولانی شدن رفتارهای درد شده است و افزایش تعداد جلسات بر رفتارهای درد در مرحله اینترفاز تأثیر معنی‌داری داشته که می‌تواند ناشی از اثری طولانی مدت بر مکانیسم‌های تعدیلی درد در این مرحله باشد.*

واژه‌های کلیدی: آزمون فرمالین، استرس مزمن شنا، موش‌های صحرایی، پردردی.

***نویسنده مسئول:** قزوین- دانشگاه علوم پزشکی قزوین- مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی- گروه فیزیولوژی، **تلفن:** ۰۹۱۲۴۸۰۱۸۲۶، **فاکس:** ۳۳۲۴۹۷۱-۰۲۸۱ ،**Email:** hasan.azhdari@gmail.com

ارجاع: پوزش سینا، ارمی الهه، اژدری‌زرمهری حسن، حیدری نیما، قاسمی المیرا. آثار استرس مزمن شنای اجباری با تعداد جلسات مختلف بر مرحله اینتر فاز و قسمت پایانی فاز ۲ در آزمون فرمالین. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۳؛۹(۱):۷-۱۲.

مقدمه

قرارگیری حاد در معرض عوامل مختلف استرس‌زا می‌تواند در انواع مختلف مدل‌های درد، بی‌دردی را القا کند (۱). اندازه‌گیری درد بعد از استرس طولانی مدت و یا مزمن، همچنین می‌تواند عدم‌بی‌دردی را نشان دهد (۲-۴). بعضی از مطالعات گزارش کرده‌اند که هم شرایط استرسی حاد و هم مزمن می‌توانند باعث ایجاد پردردی بجای بی‌دردی شوند (۵). به‌طور مثال قرارگیری کوتاه مدت در معرض استرس غیرمضر مثل نگه‌داشتن موش در دست می‌تواند باعث پردردی کوتاه مدتی شود که به‌وسیله‌ی یک دوره‌ی طولانی‌تر بی‌دردی ادامه پیدا می‌کند (۶). همچنین استرس طولانی مدت با قرارگیری در محیط سرد باعث القاء پردردی می‌شود (۷). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که قرار دادن موش‌های صحرایی، ۴ روز در هفته به مدت ۵ هفته و در هر روز ۱ ساعت در معرض استرس بی‌حرکتی، باعث افزایش معنادار درد در هر دو مرحله‌ی آزمون فرمالین و همچنین ایجاد نوعی از پردردی دمایی در پاسخ به سرما (در آزمون Paw acetone) و گرما (در آزمون Tail immersion) می‌شود (۸).

آزمون فرمالین به‌عنوان مدل درد التهابی دارای سه مرحله بوده؛ آثار استرس مزمن شنا با تعداد جلسات مختلف بر مراحل مختلف در این آزمون هنوز ناشناخته باقی‌مانده است. شایان ذکر است آزمون فرمالین دارای ویژگی‌های زیر می‌باشد:

۱- تحریک دردناک مناسبی را فراهم می‌کند. ۲- نسبت‌به مدل‌های درد حاد، تحریک دردناک در این آزمون به‌طور مداوم می‌باشد و از این جهت می‌تواند مشابه درد کلینیکی درنظرگرفته شود. ۳- حیوان آزمایشگاهی استرس کمتری را تجربه می‌کند. ۴- آزمون فرمالین دارای دو فاز می‌باشد که هر فاز نوع متفاوتی از درد را نشان می‌دهد (۹-۱۱). این مطالعه برای مشخص نمودن آثار استرس مکرر شنا یا تعداد جلسات مختلف، در مدل آزمون درد فرمالین، در موش‌های صحرایی نژاد ویستار طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش از تعداد ۲۸ سر موش صحرایی سفید نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم که از انستیتو رازی تهیه شده بودند استفاده گردید. حیوانات در گروه‌های ده‌تایی درقفس‌های بزرگ به اندازه‌ی ۶۰× ۴۰ سانتیمتر و با دسترسی کامل به آب و غذا طبقه‌بندی شدند و به‌منظور جلوگیری از استرس‌های ناخواسته، دمای محل نگهداری حیوانات در حد مناسبی حفظ شده و از تغییرات شدید آن جلوگیری به‌عمل آمد. همچنین حیوانات در معرض روشنایی ۱۲ساعته برای تطابق با شرایط طبیعی قرارگرفتند. در این پژوهش از مدل درد التهابی ناشی از تزریق فرمالین استفاده شد.

روش استرس شنا: برای جلوگیری از مداخله تغییرات فیزیولوژیکی روزانه، موش‌ها در بین ساعات ۱۲ تا ۱۳ تحت استرس قرار گرفتند. حیوانات در ۴ گروه شامل: گروه بدون استرس (شاهد) و گروه‌های تحت استرس مزمن ۳، ۵ و ۱۰ روزه قرار گرفتند؛ ضمناً در هر گروه تعداد ۷موش به‌عنوان نمونه قرار گرفت. برای القای استرس شنا نمونه‌ها طبق گروه‌بندی به مدت ۶ دقیقه در آب ۱±۲۰ درجه سانتی‌گراد و در بشکه‌ای به عمق ۶۰ سانتی‌متر که تا ۵۰ سانتی‌متری آن از آب پر شده بود، قرار گرفتند و پس از تمام شدن زمان مقرر با حوله خشک شدند. لازم به ذکر است که تمام موش‌ها با یک نوع حوله و به یک اندازه خشک می‌شدند.

آزمون فرمالین: آزمون فرمالین یک روش ارزشمند و مدل مناسب برای سنجش و ارزیابی درد مداوم و پایدار ناشی از یک محرک شیمیایی می‌باشد، از سوی دیگر می‌توان آثار درد حاد را نیز در طی فاز اول این آزمون بررسی کرد. در این آزمون به‌منظور مشاهده و بررسی رفتارهای حیوان، از یک محفظه شفاف با کف مسطح، به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر و از جنس پلاکسی گلاس استفاده می‌شود. برای مشاهده پنجه پای حیوان، در زیر این محفظه شفاف آئینه‌ای تعبیه شده است.

۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین ۲٪ به زیر پوست پنجه پای حیوان توسط یک سر سوزن نمره ۳۰ تزریق می‌شود که به‌دنبال آن حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای القاءشده با فرمالین و رفتارهای خودبخودی را نشان می‌دهد که به آنها به‌ترتیب زیر نمره صفر تا ۳ داده می‌شود. رتبه صفر پای حیوان به‌طور طبیعی روی زمین قرار دارد، رتبه ۱- پای حیوان مختصری روی زمین است، رتبه ۲- پای حیوان از زمین کنده شده و رتبه ۳- حیوان پایش را گاز گرفته و یا لیس می‌زند (مدت زمان بروز هر یک از حالات فوق در هر دقیقه در تخصیص امتیاز درد در آن زمان مشخص مؤثر است). رفتارهای درد حیوان در این آزمون در مدت زمان ۹۰ دقیقه تحت پایش قرار می‌گیرد. تزریق فرمالین سبب رفتار درد می‌شود که در بازه زمانی ۹۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین مشاهده می‌شوند، این رفتارها از دو فاز تشکیل شده که این دو فاز توسط اینترفاز از یکدیگر جدا می‌شوند. فاز اول از دقیقه ۰ تا ۷ می‌باشد. بعد از فاز اول رفتارهای درد طی مرحله اینترفاز که از دقیقه‌ی ۸ تا ۱۴ می‌باشد کاهش پیدا می‌کنند. سپس فاز دوم شروع می‌شود که در این مرحله از دقیقه‌ی ۱۵ تا ۹۰ رفتارهای درد رتبه‌بندی شده و جهت مشخص شدن اثر استرس روی قسمت نخست یا انتهایی فاز دوم، این مرحله به دو قسمت تقسیم شده: از دقیقه ۱۵ تا ۶۰ و رفتارهای درد از دقیقه ۶۱ تا ۹۰.

نتایج

رفتارهای درد ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان در گروه شاهد (گروه بدون استرس):

تزریق فرمالین سبب رفتارهای درد در هر دو فاز شد که در بازه زمانی ۹۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین مشاهده شدند.

اثر استرس شنای ۳ روزه با مدت زمانی ۶ دقیقه روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان:

قرارگیری حیوان در معرض استرس شنای اجباری در ۳ روز متوالی با مدت زمان ۶ دقیقه فقط بر مرحله پایانی فاز ۲ تأثیر معناداری داشت، به‌صورتی که این استرس باعث طولانی‌تر شدن (شدیدترشدن درد) مرحله پایانی فاز ۲ در گروه استرس مزمن نسبت‌به گروه شاهد شد. مقایسه نمرات آزمون فرمالین در دو گروه ۳ روزه و گروه شاهد برحسب طول مدت ۹۰ دقیقه‌ای پایش در نمودار ۱ نشان داده شده است. نمودار ۱، مقایسه میانگین نمرات آزمون فرمالین را برحسب گروه مداخله ۳ روزه و گروه شاهد را در مراحل مختلف آزمون فرمالین نشان می‌دهد (نمودار ۲).

اثر استرس شنای ۵ روزه با مدت زمانی ۶ دقیقه روی رفتارهای درد ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان:

قرارگیری حیوان در معرض استرس شنای اجباری در ۵ روز متوالی و در مدت زمانی۶ دقیقه بر مرحله اینترفاز و همچنین مرحله پایانی فاز ۲ تأثیر معناداری داشت (نمودار ۲).

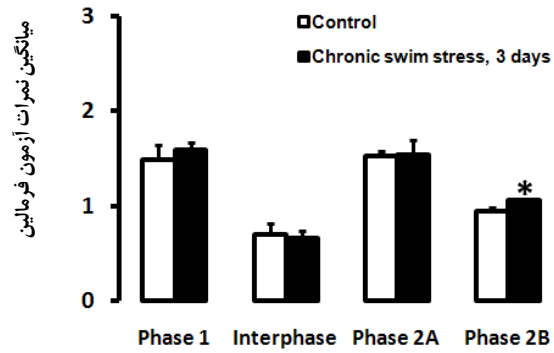
اثر استرس شنای ۱۰ روزه با مدت زمانی ۶ دقیقه روی رفتارهای درد ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان:

قرارگیری حیوان در معرض استرس شنای اجباری در ۱۰ روز پی درپی و یا مدت زمانی ۶ دقیقه بر مرحله اینتر فاز و همچنین مرحله پایانی فاز ۲ تأثیر معناداری داشته، به‌صورتی‌که این استرس باعث افزایش شدت درد در اینترفاز و طولانی‌تر شدن (شدیدترشدن درد) مرحله‌ی پایانی فاز ۲ در گروه استرس نسبت‌به گروه شاهد داشت (نمودار ۳).

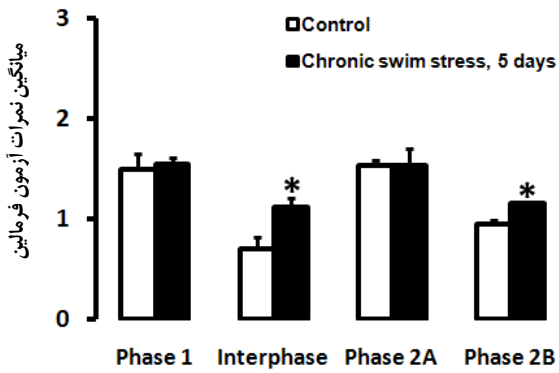
بحث

نتیجه نهایی این پژوهش این است که استرس در تعداد جلسات ۳ روزه و به مدت ۶ دقیقه بر فاز یک، اینترفاز و ابتدای فاز ۲ بی‌تأثیر بوده و فقط در مرحله پایانی فاز ۲ مؤثر است در حالی‌که استرس مزمن در جلسات ۵ و ۱۰ روزه، هم بر مرحله پایانی فاز ۲ و هم بر اینترفاز مؤثر بوده به‌صورتی‌که در هر دو نوع استرس مزمن مرحله‌ای اینترفاز و پایانی فاز دو افزایش می‌یابد.

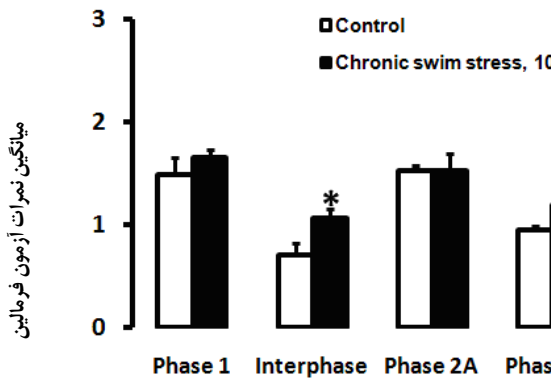
استرس می‌تواند باعث ایجاد بی‌دردی و یا پردردی وابسته به طول مدت و تعداد دفعات شرایط استرس‌زا شود (۱۲-۱۴). از این‌رو مطالعه



نمودار ۱ - مقایسه میانگین نمرات آزمون فرمالین را برحسب گروه مداخله ۳ روزه و گروه شاهد در مراحل مختلف آزمون فرمالین
***: اختلاف میانگین دو گروه در این مرحله معنادار است.**



نمودار ۲ - مقایسه میانگین نمرات آزمون فرمالین را برحسب گروه مداخله ۵ روزه و گروه شاهد در مراحل مختلف آزمون فرمالین
***: اختلاف میانگین دو گروه در این مرحله معنادار است.**



نمودار ۳ - مقایسه میانگین نمرات آزمون فرمالین را برحسب گروه مداخله ۱۰ روزه و گروه شاهد در مراحل مختلف آزمون فرمالین
***: اختلاف میانگین دو گروه در این مرحله معنادار است.**

حاضر با هدف بررسی آثار تعداد جلسات مختلف استرس شنای اجباری بر مراحل اینترفاز و مرحله پایانی فاز دو آزمون فرمالین به‌عنوان یک مدل درد تونیک و التهابی طراحی گردید.

آزمون فرمالین با هدف ایجاد روشی برای تحریک دردناک طولانی مدت طراحی شده است (۱۵). پاسخ دوفازی دردی که به این ترتیب ایجاد می‌شود در بسیاری از جوندگان ازجمله موش صحرایی و موش سوری مورد بررسی قرار گرفته است. در جوندگانی نظیر موش‌ها پس از تزریق فرمالین، یک فاز مقدماتی کوتاه (فاز ۱) به همراه درد شدید، مرحله بینابینی (اینترفاز) که شدت درد به کمترین مقدار خود و در مواردی به صفر می‌رسد و در پایان، یک فاز بلند مدت (فاز ۲)که همراه با شدت گرفتن دوباره احساس درد در جانور است، پدید می‌آید.

تحت بعضی شرایط تجربی، محیط‌های استرس‌زا باعث ایجاد پردردی به جای بی‌دردی می‌شوند (۱۶). غالباً این آثار استرس بر روی رفتارهای درد به غلط به‌عنوان تحمل به اثر استرس‌های مکرر تفسیر شده است (۱۷) و یا حتی با وجود معناداری کلینیکی این آثار نادیده گرفته می‌شوند. یک پردردی موقت و متوسط دمایی یا شیمیایی بعد از شرایط استرسی مختصر مثل قرارگیری در معرض بخارات اتر، ۱۵دقیقه بی‌حرکتی و انواع دیگری از این نوع دیده می‌شود (۱۸ و ۱۹).

بر این اساس و بر طبق نتایج حاصل از این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که استرس مزمن شنا در تعداد جلسات ۳، ۵ و ۱۰ باعث افزایش درد در فاز دو، می‌شود که همان درد مزمن و التهابی می‌باشد. همچنین قرارگیری مکرر در معرض محیط سرد (محیط ۴ درجه برای مدت ۳۰ دقیقه در هر ساعت برای یک روز) باعث القای پردردی مکانیکی به‌مدت ۳ روز می‌شود (۲۰). یک ساعت بی‌حرکتی در هر روز به‌مدت ۴۰ روز پی‌درپی باعث القای پردردی دمایی می‌شود (۲۱) و در نهایت استرس شنای اجباری مکرر (۱۰ تا ۲۰ دقیقه در هر روز به‌مدت ۳ روز) باعث ایجاد پردردی جلدی شیمیایی و دمایی تأخیری (بعد از ۲۴–۴۸ ساعت) و طولانی مدت می‌شود. در مطالعه‌ای دیگرکه به‌منظور بررسی پردردی طولانی مدت بعد از قرارگیری در معرض استرس تحت مزمن انجام شده گزارش گردید که تکرار استرس شنا باعث پردردی دمایی و شیمیایی طولانی مدت می‌شود (۲۲).

همچنین براساس نتایج این آزمایش مرحله اینترفاز به‌صورت وابسته به تعداد جلسات استرس در گروه درمان تحت استرس مزمن افزایش می‌یابد. در تأیید این نتایج براساس مطالعه‌ی دیگری که به‌منظور بررسی اثر استرس مزمن در دوران بارداری در تغییر ویژگی‌های زمانی و شدت پاسخ‌های دردی ناشی از فرمالین در موش‌های صحرایی نابالغ انجام شد نیز بخشی از نتایج نشان‌دهنده کاهش طول زمانی اینترفاز بود که این تغییر در موش‌های ماده نسبت‌به موش‌های نر به شدت بارزتر بود (۲۳).

نتایج مطالعه‌ی دیگری که به‌منظور بررسی اثر جنسیت در مکانیسم مهاری درد میانجی‌شده با اپیوئیدها در طول اینترفاز انجام شد، نشان داد که مسیر اپیوئیدی در مکانیسم مهار درد در مرحله‌ی اینترفاز آزمون فرمالین بسیار مؤثر می‌باشد (۲۴).

تغییر در فعالیت سروتونرژیک مرکزی حداقل در بعضی بخش‌ها، در پردردی القا شده با استرس شنا مؤثر می‌باشد از طرف دیگر پاسخ استرس با آزادسازی اپیوییدهای درون‌زاد که تعدیل‌کننده‌های مهاری مسیرهای دردی می‌باشند، واسطه‌گری، تعدیل و پایان می‌پذیرد (۲۵–۳۰). رهایش مکرر اپیوییدهای درون‌زاد در نتیجه‌ی تکرار قرارگیری در معرض استرس می‌تواند منجربه بیش فعالی و حساسیت‌زدایی گیرنده‌های اپیوییدی درنتیجه تحمل آثار بی‌دردی اپیوییدهای درون‌زاد شود؛ که این امر می‌تواند دلیل پردردی مشاهده شده پس از تکرار استرس شنا را توضیح دهد. تحمل نسبت‌به آثار بی‌دردی اپیوییدها همراه با پردردی بوده و مربوط‌به افزایش فعالیت رسپتورهای ان–متیل–دی اسپارتات می‌باشد (۳۱–۳۴). بنابراین تغییر در فعالیت اپیوییدی و گیرنده‌های گلوتامات می‌تواند بیانگر افزایش وپایایی پردردی وابسطه به استرس شنا باشد.

درنهایت می‌توان به‌طور خلاصه بیان کرد که استرس مزمن باعث افزایش شدت رفتارهای درد در مرحله پایانی فاز ۲ آزمون فرمالین به‌صورت غیروابسته به تعداد جلسه می‌شود در حالی که استرس مزمن در دوره‌های ۵ و ۱۰ روزه و نه در دوره ۳ روزه همچنین می‌تواند به‌صورت وابسته به طول زمان استرس در هر جلسه، باعث افزایش مرحله‌ی اینترفاز شود.

تشکر و قدردانی

این طرح پژوهشی با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه قزوین (طرح دانشجویی) انجام گردیده است.

References

1. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. Science 1980;208(4444):623-5.
2. Sofi-Abadi M, Heidari-Oranjaghi N, Ghasemi E, Esmaeili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, et al. Assesment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. Physiology and Pharmacology2011;12(3):188-93.[Persian].
3. Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. Pharmacol Biochem Behav 2012;19;103(2):299-307.
4. Pignatiello MF, Olson GA, Kastin AJ, Ehrensing RH, McLean JH, Olson RD. MIF-1 is active in a chronic stress animal model of depression .Pharmacol Biochem Behav 1989;32(3):737-42.
5. Ghasmi E, Erami E, Elahdadi Salmani M, Azhdari-Zarmehri H. Chronic heterogeneous sequential stress increased formalin-induced nociceptive behaviours in male rats. Physiology and Pharmacology 2008;12(3):188-93.[Persian].

6. Vidal C, Jacob JJ. Stress hyperalgesia in rats: an experimental animal model of anxiogenic hyperalgesia in human. Life Sci 1982;20-27;31(12-13):1241-4.

7. Satoh M, Kuraishi Y, Kawamura M. Effects of intrathecal antibodiesto substance P, calcitonin gene-related peptide and galanin on repeated cold stress-induced hyperalgesia: comparison with carrageenan-induced hyperalgesia. Pain 1992;49(2):273-8.

8. Bardin L, Malfetes N, Newman-Tancredi A, Depoortere R. Chronic restraint stress induces mechanical and cold allodynia, and enhances inflammatory pain in rat: Relevance to human stress-associated painful pathologies. Behav Brain Res 2009;205(2):360-6.

9. Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, et al. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. J Pain 2011;12(2):280-7.

10. Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, Esmaeili MH, Semnanian S. Intra–paragigantocellularis lateralis injection of orexin-A has an antinociceptive effect on hot plate and formalin tests in rat. Brain Res 2012;1478:16-23. doi: 10.1016/j.brainres. 2012.08.013. Epub;%2012 Aug 14.:16-23.

11. Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin a and morphine on formalin-induced nociceptive behaviors. Physiology and Pharmacology 2008;12(3):188-93.[Persian].

12. Quintero L, Moreno M, AvilaC, Arcaya J, Maixner W, Suarez-Roca H. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. Pharmacol Biochem Behav 2000;67(3):449-58.

13. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. Science 1980;208:623-5.

14. Vidal C, Jacob JJ. Stress hyperalgesia in rats: an experimental animal model of anxiogenic hyperalgesia in human. Life Sci 1982;20-27;31(12-13):1241-4.

15. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. Pain 1977;4(2):161-74.

16. Adell A, Casanovas JM, Artigas F. Comparative study in the rat of the actions of different types of stress on the release of 5-HT in raphe nuclei and forebrain areas. Neuropharmacology 1997;36(4-5):735-41.

17. Butkevich IP, Vershinina EA. Prenatal stress alters time characteristics and intensity of formalin-induced pain responses in juvenile rats. Brain Res 2001;915(1):88-93.

18. Hayes RL, Bennett GJ, Newlon PG, Mayer DJ. Behavioral and physiological studies of non-narcotic analgesia in the rat elicited by certain environmental stimuli. Brain Res 1978;20;155(1):69-90.

19. Lacheze C, Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Influence of trimebutine on inflammation- and stress-induced hyperalgesia to rectal distension in rats. J Pharm Pharmacol 1998;50(8):921-8.

20. Satoh M, Kuraishi Y, Kawamura M. Effects of intrathecal antibodies to substance P, calcitonin gene-related peptide and galanin onrepeated cold stress-induced hyperalgesia: comparison with carrageenan-induced hyperalgesia. Pain 1992;49(2):273-8.

21. Gamaro GD, Xavier MH, Denardin JD, Pilger JA, Ely DR, Ferreira MB, et al. The effects of acute and repeated restraint stress on thenociceptive response in rats. Physiol Behav 1998;63(4):693-7.

22. Quintero L, Moreno M, Avila C, Arcaya J, Maixner W, Suarez-Roca H. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. Pharmacol Biochem Behav 2000;67(3):449-58.

23. Butkevich IP, Vershinina EA. Prenatal stress alters time characteristics and intensity of formalin-induced pain responses in juvenile rats. Brain Res 2001;915(1):88-93.

24. Gaumond I, Spooner MF, Marchand S. Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. Neuroscience 2007;146(1):366-74.

25. Wigger A, Neumann ID. Endogenous opioid regulation of stress-induced oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus is reversed in late pregnancy: a microdialysis study. Neuroscience 2002;112(1):121-9.

26. Curtis AL, Bello NT, Valentino RJ. Evidence for functional release of endogenous opioids in the locus ceruleus during stress termination. J Neurosci 2001;21(13):RC152.

27. Izumi R, Takahashi M, Kaneto H. Involvement of different mechanisms, opioid and non-opioid forms, in the analgesia induced by footshock (FS) and immobilized-water immersion (IW) stress. Jpn J Pharmacol 1983;33(5):1104-6.

28. Quintero L, Moreno M, Avila C, Arcaya J, Maixner W, Suarez-Roca H. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. Pharmacol Biochem Behav 2000;67(3):449-58.

29. Terman GW, Morgan MJ, Liebeskind JC. Opioid and non-opioid stress analgesia from cold water swim: importance of stress severity. Brain Res 1986;372(1):167-71.

30. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. Science 1980;208(4444):623-5.

31. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphinetolerance, and their interactions. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(14):7731-6.

32. McNally GP, Westbrook RF. Effects of systemic, intracerebral, or intrathecal administration of an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist on associative morphine analgesic tolerance and hyperalgesia in rats. Behav Neurosci 1998;112(4):966-78.

33. Iadarola MJ, Brady LS, Draisci G, Dubner R. Enhancement of dynorphin gene expression in spinal cord following experimental

34. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science 1991;251(4989):85-7.

Journal of Knowledge & Health 2015; Vol 9, No 1
Shahroud University of Medical Sciences

DOI:10.22100/jkh.v9i1.406
Original Article

Effects of Chronic Forced Swim Stress with Different Session on the Interphase and Termination of Phase 2 in the Formalin Test

Sina Pozesh (B.Sc.)[1], Elaheh Erami (M.Sc.)[2], Hassan Azhdari Zarmehri (Ph.D.)[1*], Nima Heidari (B.Sc.)[1], Elmira Ghasemi (B.Sc.)[1]

1- Dept. of Physiology, School of Medical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
2- Dept. of Basic Sciences, School of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran.

Received: 23 June 2012, **Accepted:** 2 December 2013

Abstract:

Introduction: *Stress have bidirectional effects on pain threshold and behaviours. Whereas acute stress often results in analgesia, chronic stress can trigger hyperalgesia/allodynia. The formalin test as an inflammation model, consist of three phases and the effects of repeated forced swim stress with different session numbers on these phases have not been investigated. Therefore, in this study the effects of chronic forced swim stress with different intensities evaluated in formalin test were performed in adult male Wistar rats.*

Methods: *In this study, the formalin test (50 µL, 2%) was used to evaluate the effects of repeated swim stress with different duration and sessions on nociceptive responses. Animals were initially submitted to 6 minutes in day with different sessions (3, 5 and 10 days) of forced swim stress and after 24 hours of the last session, animals were submitted to formalin injection in hind paw to evaluate nociceptive behaviours.*

Results: *Exposing animals to 3 days for 6 minutes had an increasing effect on formalin-induced pain behavior only in the final stage of phase 2. This data showed that increase session number of stress have same effect on nociceptive behaviours in termination of phase 2. Moreover increasing exposure to forced swim stress for 5 and 10 sessions effected nociceptive behaviours in interphase.*

Conclusion: *These findings suggest that increase sessions of chronic forced swim stress (3,5 and 10 days) effect on the nociceptive behaviours and significantly increase interphase of the Formalin Test. which could be related to modulating mechanism during this phase.*

Keywords: Formalin test, Chronic swim stress, Rats, Hyperalgesia.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** H. Azhdari Zarmehri, **Email:** hasan.azhdari@gmail.com*

Citation: Pozesh S, Erami E, Azhdari Zarmehri H, Heidari N, Ghasemi E. Effects of chronic forced swim stress with different session on the interphase and termination of phase 2 in the formalin test. Journal of Knowledge & Health 2014;9(1):7-12.