تأثير الكرب بالحرارة المنخفضة والكرب الانفعالي في عتبة فقدان الشعور بالألم عند الجرذان السليمة والجرذان المستأصلة غددها الكظرية

جـرجـس ديـب

قسم علم الحيوان – كلية العلوم – جامعة دمشق – الجمهورية العربية السورية

تاريخ الإيداع ١٩٩٩/٠٢/٢٠

قبل للنشر في ١٩٩٩/٠٥/٠٥

الملخص

تعد هرمونات قشر الكظر من أهم مكونات الاستجابة غير النوعية للمتعضية الحية لمختلف المؤثرات المسببة للكرب بما في ذلك الكروب المحدثة لفقدان الشعور بالألم. يهتم هذا البحث بدراسة تأثير التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة (السباحة في المياه الباردة، ١٧م، لمدة ١٠دقائق) والكرب الانفعالي (تقييد الحركة لمدة ١٠ دقائق) بمعدل ٦ جلسات يوميا ولمدة ستة أيام متتالية، في عتبة الشعور بالألم(لاختبار الزمن الكامن لسحب الذيل Test of tail flick latency) عند جرذان Wistar السليمة والجرذان المستأصلة غددها الكظرية، وذلك بهدف تحديد دور المنظومات الوساطية في فقدان الشعور بالألم وعلاقتها المحتملة بهرمونات قشر الكظر. تبدي الجرذان السليمة والجرذان المستأصلة غددها الكظرية إثر تعرضها للكرب بالحرارة المنخفضة، فقدانا للشعور بالألم يتم تسجيله بعد الجلستين الأولى والسادسة على مدار الأيام الستة. ولقد تميز فقدان الشعور بالألم عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية بكونه الأهم والأطول ديمومة في حالتي الكرب الأول والأخير بالمقارنة مع الحيوانات السليمة، ولكن بخلاف هذه الأخيرة فإن استمرارية الاستجابة بعد الكرب الأخير تكون أطول من تلك المقيسة بعد الكرب الأول.

وعلى عكس ذلك فإن تعريض الجرذان السليمة للكرب الانفعالي، يسبب فرطا في الحساسية الألمية، يزول تدريجيا ليختفي تماما بعد الكرب السادس، ويحافظ بعد ذلك على قيمته الأولية حتى نهاية التجربة، في حين تبدي الجرذان المستأصلة غددها الكظرية فقدانا للشعور بالألم يسجل بعد الكرب السادس من اليوم الأول ويبلغ الذروة في اليوم الثالث، ومن ثم يعود للقيمة الأولية في اليوم الأخير للتجربة . يظهر حقن الجرذان بجرعة وحيدة من المورفين(١٠مغ/كغ) أن تأثيره المسكن عند الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية (الشاهدة) يستمر لفترة أطول بالمقارنة مع الحيوانات السليمة(الشاهدة). ولم يلاحظ اختلاف في زمن تأثير المورفين المسكن عند الحيوانات السليمة

بعد تعرضها المتكرر للكرب، بالمقارنة مع الحيوانات الشاهدة ،في حين ينحسر تأثيره المسكن بشكل واضح عند الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية إثر تعرضها المتكرر للكرب.

تبين هذه النتائج أن الكرب بالحرارة المنخفضة يؤدي إلى إطلاق منظومات فقدان الشعور بالألم افيونية الوساطة وغير افيونيتها. ويمكن لهرمونات قشر الكظر المحرضة بالكرب التحكم بدرجة فقدان الشعور بالألم من خلال الحد من تأثير المنظومة الأفيونية الوساطة. أما الكرب الانفعالي فيؤدي إلى إطلاق منظومة التسكين افيونية الوساطة والتي يمكن أن يحصر تأثيرها بشكل كامل من قبل هرمونات قشر الكظر، ومن المحتمل أن يكون هذا الإحصار مسؤولا عن فرط الحساسية الألمية المحدث بالكرب الانفعالي.

الكلمات المفتاحية: الكرب بالحرارة المنخفضة، الكرب الانفعالي، فقدان الشعور بالألم، استئصال الغدة الكظرية، المورفين، هرمونات قشر الكظر.

Effects of Cold and Emotional Stress on the Threshold of Algesia on Normal and the Adrenalectomized Rats

Gerges Dib

Department of Zoology -Faculty of science- Damascus University-Syria

Received ٢٠/٠٢/١٩٩٩

Accepted ٠٥/٠٥/١٩٩٩

Abstract

The adreno-cortical hormones ,are considered one of the most important parts of the nonspecific reaction of the organism to different stress effects including the stress induced analgesia . This paper is interested in the study of the effect of repeated cold stress(swimming in cold water ١٧ c for ten minutes) and the emotional stress (immobilization for ten minutes) for the average of six times daily for six days,(on the test of tail flick latency) in normal and adrenalectomized rats . The aim is to know the analgesic system and their probable relation wth the adreno-cortical hormones .

As the normal and adrenalectomized rats are subject to cold stress, they are analgesic after the first and the last test during six days.The adrenalectomized rats are characterized by a mor important analgesia, which lasts for a longer time after the first and last stress compared with the normal animals,but contrary to the latest, the continuos response after the last stress is longer than the one after the first stress.When the normal rats are subject to emotional stress , this will cause hyperalgesia which disappears progressively and then completely after the six stress and the first value will be constant until the end of the experience.On the other hand the adrenalectomized rats are analgesic after the sixth stress of the first day and this will reach a climax on the third day and back to normal in the last day of the experiment.

The injection of morphine to the rats (١٠mg\kg) shows that its analgesic effect on the adrenalectomizd rats (control) lasted for a longer time compared with the normal animals(control).Any difference in the analgesic effect of the morphine was observed in the normal animals while this analgesic effect decreases in the adrenalectomized rats when they subject to repeated stress.

These results show that the cold stress is inducing opioid and non opioid analgesia systems.The adreno-cortical hormones induced by stress can control analgesia by affecting the opioid system.The emotional stress leads to opioid analgesic systems which are affected by the cortical steroids hormones. This could be responsible for hyper sensibility induced by emotional stress.

Key words: Cold stress-Emotional stress-Analgesia- Adrenalectomy-Morphine-Adreno-Cortical hormones.

المقـدمـة

من المسلم به حاليا أن هرمونات قشر الكظر، تحتل موقعا مركزيا في استجابة المتعضية غير النوعية لمختلف مؤثرات الكرب والتي تسهم في رفع مقاومتها تجاه مؤثرات الوسط المحيط، والتلاؤم معها. ويعـد فقدان الشعور بالألم (الذي هو واحد من الاستجابات المحرضة بالكرب) موضوعاً يلقى اهتماما متزايدا من قبل الباحثين لما ينطوي عليه من أهمية نظرية وتطبيقية في مجال الكشف عن جوانب جديدة في منظومات التسكين، والتغلب على ظاهرة التحملtolerance .وفي هذا الإطار تجمع الدراسات على أن فقدان الشعور بالألم يمكن أن يحرض بمؤثرات كربية مختلفة. فالتعرض لصدمة عشوائية (١٥،١٣) أو السباحة الإجبارية في المياه الباردة(٢،٣،١٠)أو التعرض لصدمة قدميه(٢١)أو مجرد التعرض لمنبـه كريـي جديـد (٢٣) تحرض جميعها فقدان الشعور بالألم عند الجرذان والفئران.

وعلى الرغم من كون فقدان الشعور بالألم يمكن أن يرتبط بخصائص الكرب (١٨)، فلا تزال منظومة التسكين المحرضة بالكرب موضع نقاش لا يخلو من التناقض في أغلب الأحيان. ففي حين تفترض بعـض الدراسات أن فقدان الشعور بالألم المحدث بالتعرض المتكرر للكرب السباحي افيوني الوساطة (٢،٢٩) وهو استجابة مشروطة، ومكتسبة تثار بمنبهات قرينيةContextual Stimuli عند الجرذان(١،٢)،كما هو عليه الحال بالنسبة لبقية الكروب عند البشر (٩،٢٠)، وتخضع لتكيف بافلوف (٢٥) يعبر عنه بتراجـع المـواد افيونية الوساطة (٧) وبعودة الحساسية الألمية إلى القيمة الأولية (٢)، تبين دراسات أخرى غيرها أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي غير افيوني الوساطة (٤،٢٨) وهو ما ينطبق أيضا علـى بقيـة المؤثرات الكربية (٦).

وهكذا لدى النظر إلى هذه الدراسات دفعة واحدة،وبغض النظر عن تناقضها، نلاحظ أنها تغفل تمامـا دور هرمونات قشر الكظر في استجابات فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب، وباستثناء دراسة حديثة تفتـرض بأن الكورتيكوستيرون يحصر تأثير المورفين المسكن للألم المحرض بالفورمالين عند الجرذان (٣٠)، فإننا لـم نعثر على دراسة مرجعية تهتم بالدور المحتمل لهرمونات قشر الكظر في تطور فقدان الشعور بالألم المحـدث بالكرب.

ولذلك يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة cold stress والكرب الانفعالي Emotional Stress في عتبة الشعور بالألم عند الجرذان السليمة والمستأصلة غددها الكظرية، والتعرف إلى منظومات التسكينAnalgesia System وعلاقتها المحتملة بهرمونـات قشـر الكظر، مع الأخذ في الحسبان أن نموذجي الكرب يختلفان من حيث الطبيعـة والخصـائص ومـن حيـث تحريضهما لفعالية قشر الكظر بدرجات متفاوتة.

مـواد البحـث وطرائقـه

أجري البحث على ٣٦ ذكراً من النوع Wistar بوزن ١٨٠-٢٠٠ غ في بداية التجربة، وقد أخضعت جميع الجرذان إلى الظروف المخبرية نفسها من حيث تناوب النور و الظلام (١٢ساعة مـن النـور و١٢ ساعة من الظلام) ومن حيث وجود فائض حر من الغذاء والماء طوال فترة التجربة، وبعد خمسة أيام مـن

وجود الجرذان في غرفة المخبر،حيث كانت تخضع يوميا إلى قياس عتبة الشعور بالألم بهـدف الاعتيـاد، فصلت عشوائياً إلى مجموعتين رئيستين تضم كل منها ١٨جرذاً موزعة في ثلاث زمر، بحسب مقتضـيات البحث كما هو موضح في الجدول التالي:

المجموعة	الزمرة	الظروف التجريبية	عدد الجرذان
جرذان سليمة	١	التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة	٦
	١١	التعرض المتكرر للكرب الانفعالي	٦
	١١١	شاهدة	٦
جرذان مستأصلة غددها الكظرية	١	التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة	٦
	١١	التعرض المتكرر للكرب الانفعالي	٦
	١١١	شاهدة	٦

استؤصل الكظر ثنائي الجانب في ظروف التخدير الخفيف بالإيتر، والتعقيم الكامل، وذلك بإجراء شـق عرضي في الجلد من الناحية الظهرية في مستوى الفقرات القطنية، متبوعا بشق ثنائي الجانب (١سم) فـي الغلاف العضلي تم من خلاله استئصال الغدة. وبعد الجراحة فصلت جرذان هذه المجموعة إلى ثلاث زمر، وقدم لها عوضا عن الماء محلول ملحي (٠,٩% كلور الصوديوم)، وأخضعت ابتداء من اليـوم الخـامس التالي للجراحة إلى قياس يومي لعتبة فقدان الشعور بالألم ولمدة ١٣ يوماً، وذلك قبـل القيـام بتعريضـها للظروف التجريبية لاحقاً.

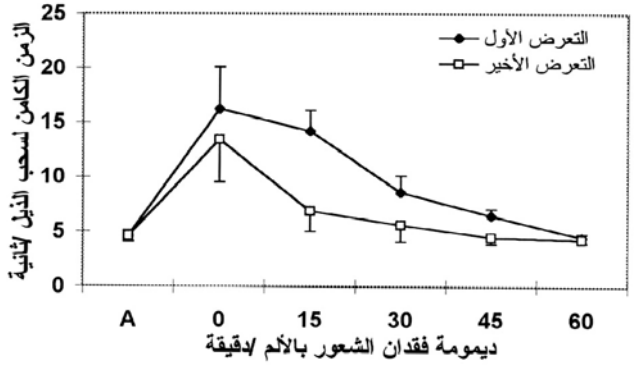
استحدث الكرب بالحرارة المنخفضة باعتماد أسلوب السباحة في المياه الباردة، واستخدم لهـذه الغايـة حوض زجاجي شفاف بمقياس ٥٨ ×٢٠×٣٠سم، يحافظ على درجة حرارة الماء التي تبلـغ ١٧م، خـلال جلسة السباحة، ومدتها ١٠ دقائق بوساطة قطع ثلجية.وكان مستوى الماء في الحـوض يسـمح للجـرذان بالوقوف على الأطراف الخلفية عند الضرورة مع بقاء الرأس فوق سطح الماء.

أما استحداث الكرب الانفعالي فقد تم باعتماد نموذج تقييد حركة الجرذان من خلال الأطراف الأماميـة والخلفية في وضعية الاستلقاء على الظهر(Immobilization)، ويسمح هذا النموذج بتوليد حالـة مـن الكرب الانفعالي الشديد الذي يترافق بعدوانية ظاهرة (١٧). وإثر قياس عتبة الشعور بالألم عنـد جـرذان المجموعتين الأولى والثانية، جرى تعريض الزمرتين الأولى والثانية من كل مجموعة إلى الكرب المعنـي مرة واحدة، حيث تم قياس دينامي (حركي) لتغير عتبة الشعور بالألم، وبعد العـودة إلـى القـيم الأوليـة، عرضت الجرذان إلى جلسات متكررة من الكرب بالحرارة المنخفضة (السباحة ١٠ دقائق في المياه الباردة) أو الكرب الانفعالي (تقييد الحركة لمدة ١٠ دقائق) بفواصل زمنية مقدارها ٣٠دقيقة وبمعـدل ٦ جلسـات يومياً، ولمدة ستة أيام متتالية،مع إجراء قياس لعتبة الشعور بالألم بعد الكربين الأول والسادس من كل يوم. أما عملية القياس بعد الكرب الأخير(الكرب السادس من اليوم السادس)فقد أجريت أيضا بشكل دينامي، كما هو الحال بالنسبة للكرب الأول، وفي اليوم السابع حقنت جميع جرذان المجموعة الأولى والمجموعة الثانية بجرعة وحيدة من المورفين مقدارها ١٠ملغ /كغ تحت الجلد، ثم أجري لها اختبار فقدان الشـعور بـالألم، بشكل دينامي أيضاً، حتى لحظة زوال تأثير المورفين.

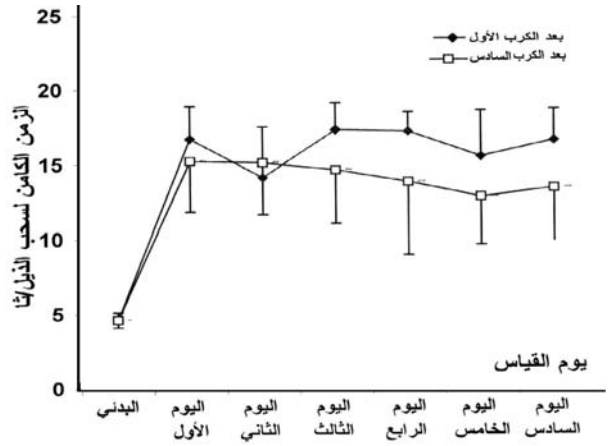
استخدم لقياس عتبة الشعور بالألم جهاز قياس الزمن الكامن لسحب الذيل tail flick latency نمـوذج ٨١٢ (شركة HSE)، ويعتمد مبدأ عمل الجهاز على قياس زمن تحمل الجرذ لصدمة ألمية، تتحكم بها حزمـة من الأشعة الضوئية، تحتوي نسبة مرتفعة من الأشعة الحمراء، ويعد من الإجراءات المتبعـة أثنـاء القيـاس، تعديل شدة المنبع الضوئي بحيث يتراوح زمن سحب الذيل عند الحيوانات الشاهدة ما بين ٤ ثـوان و5، وفـي جميع الحالات تركز بؤرة الأشعة الضوئية على منطقة من الذيل تبعد عن ذروته مسافة ٧ سم. وتكرر عمليـة القياس الواحدة ثلاث مرات، بفواصل زمنية مقدارها دقيقة واحدة ومن ثم تحسب القيمة الوسطية. ولدى إخفاق نفضة الذيل خلال ٢٠ ثانية تنهى عملية القياس ويسجل الزمن الكامن لسحب الذيل في هذه الحالـة ٢٠ ثانيـة. ومن بين الإجراءات المتبعة أيضا،غسل علبة القياس (علبة من الزجاج الضفيري يدخل إليها الجرذ مـع بقـاء الذيل خارجاً) بالماء والصابون ومن ثم تجفيفها إثر كل عملية قياس. وبهدف تجنب التقلبات اليوميـة أجريـت عمليات القياس لكل من الحيوانات الشاهدة والتجريبية بشكل متزامن ما بين الساعتين ١٠ و١٤. ولقد عولجـت جميع المعطيات إحصائياً على الحاسوب باستخدام علاقة ستيودنت student .

النتـائـج

يؤدي تعريض الجرذان السليمة للكرب بالحرارة المنخفضة إلى فقدان الشعور بالألم بشكل واضح، فكمـا هو موضح في الشكل ١، يزداد الزمن الكامن لسحب الذيل بمقدار ثلاثة أضعاف ونصف تقريباً بعـد الكـرب الأول مباشرة بالمقارنة مع القيمة الأولية (P= ٠،٠٠٠)، ويلاحظ أن التعرض المتكرر للكرب، ولمدة سـتة أيام متتالية يبقى على زيادة موثوقة (P = ٠, ٠٠٢٩) في فقدان الشعور بالألم على الـرغم مـن انخفاضـها بمقدار ٢٠% عن القيمة المسجلة بعد الكرب الأول (P= ٠, ١٢). ويبين التسجيل الدينامي أن فقدان الشـعور بالألم المحدث بعد الكرب الأخير يختفي بشكل أسرع من مثيله المسجل بعـد الكـرب الأول (P=٠, ٠٢٧). ويوضح الشكل ٢ أن التباين الضئيل في فقدان الشعور بالألم ما بين الكربين الأول والسادس، يبدأ بالظهور في اليوم الثالث من التجربة (P= ٠،١٦). وبخلاف الكرب بالحرارة المنخفضة لم يؤدِ تعريض الجرذان السـليمة المتكرر للكرب الانفعالي إلى تغيرات ملحوظة في عتبة الشعور بالألم، بل على النقيض من ذلك لوحظ فـرط في الحساسية الألمية إثر الكرب الأول مباشرة. فكما هو موضح في الشكل ٣ ينخفض الزمن الكـامن لسـحب الذيل بمقدار ٥٠ % تقريبا (P= ٠،٠٠٠٣) بعد الكرب الأول مباشرة، وسرعان ما يختفي خلال ١٥ دقيقـة. ويبين الشكل ٢ أن هذا الانخفاض يبقى موثوقا بعد الكرب السادس من اليـوم الأول (P=٠،٠٤٩)، ويحـافظ على عتبة الشعور بالألم دون تغير ملحوظ خلال الأيام التالية بعد كل من الكرب الأول والكرب السادس علـى حد سواء.



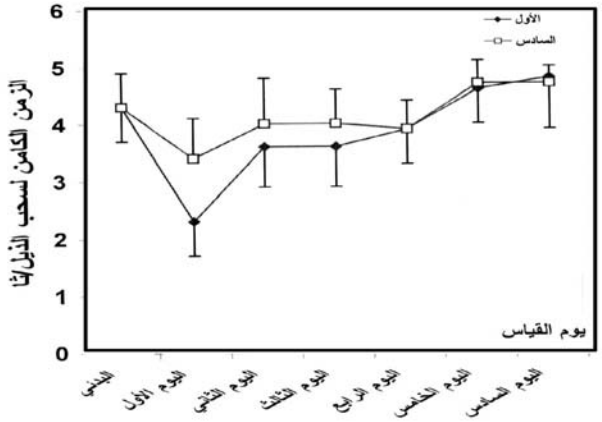
الشكل (١) دينامية الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان السليمة إثر تعرضها الأول والأخير للكرب بالحرارة المنخفضة.



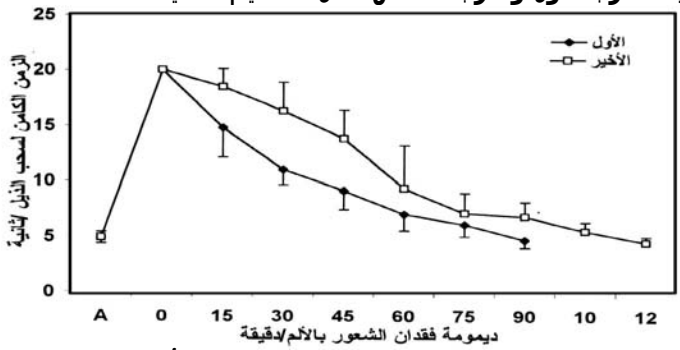
الشكل (٢) تأثير الكرب بالحرارة المنخفضة في الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان السليمة والمقيس بعد الكربين الأول والسادس خلال ستة أيام متتالية.

تبدي الجرذان المستأصلة غددها الكظرية إثر تعرضها المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة، فقدانا للشعور بالألم يكون أكثر أهمية بالمقارنة مع الجرذان السليمة. فكما هو موضح في الشكل ٤ يفوق الزمن الكامن لسحب الذيل الحد الأعلى المسموح به (٢٠ ثانية) إثر التعرض للكربين الأول والأخير على حد سواء (P=٠،٠٠٠٠)، وتفوق هذه الزيادة مثيلتها لدى الحيوانات السليمة بمقدار ٢١% بعد الكرب الأول (P=٠،٠٣٢) و٤٨% بعد الكرب الأخير (P=٠،٠٠٩) كحد أدنى. ويبين التسجيل الدينامي أن فقدان الشعور بالألم عند هذه الحيوانات يستمر لفترة أطول بالمقارنة مع الجرذان السليمة، حيث يختفي بعد ساعة ونصف ساعة تقريباً من الكرب الأول (P=٠،٠٠٠١)، ولكن بخلاف الجرذان السليمة فإن العودة إلى القيمة الأولية بعد تعرض الجرذان للكرب الأخير تكون أكثر بطأ من مثيلتها بعد الكرب الأول، حيث يختفي فقدان الشعور بالألم بعد ساعتين تقريبا

(P=٠،٠٠٠٠). ويبين الشكل ٥ فقدان الشعور بالألم المسجل بعد الكربين الأول والسادس يحافظ عليه على مدار الأيام الستة (P=١).



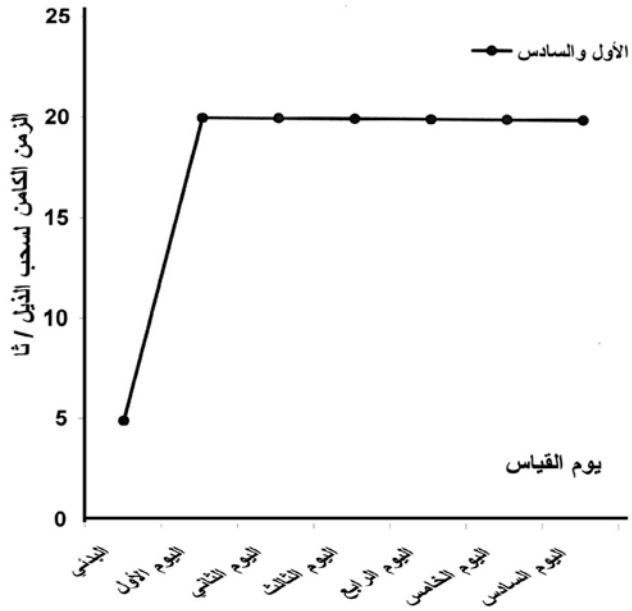
الشكل (٣) تأثير الكرب الانفعالي في الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان السليمة والمفيس بعد الكرب الأول والكرب السادس خلال ستة أيام متتالية.



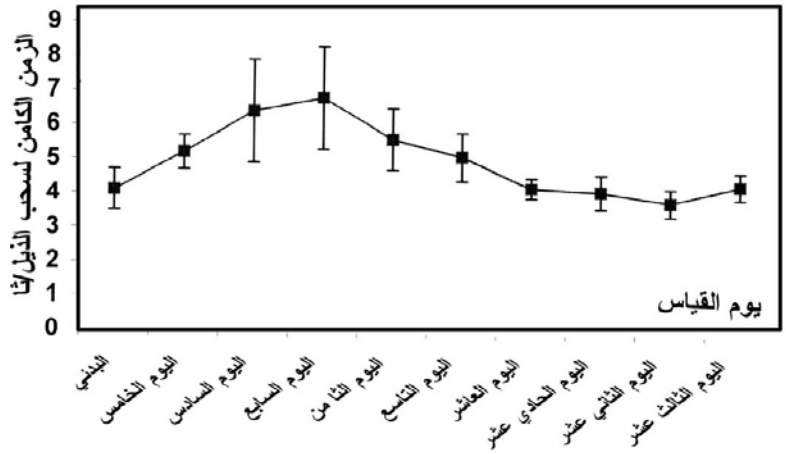
الشكل (٤) دينامية الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية إثر تعرضها الأول والأخير للكرب بالحرارة المنخفضة.

وتجدر الإشارة إلى أن استئصال الكظر لم يؤد إلى تغيرات ملحوظة في عتبة الشعور بالألم بعد أسبوعين من الجراحة، فكما هو موضح في الشكل ٦ يزداد الزمن الكامن لسحب الذيل بعد الاستئصال ليصل إلى ذروته في اليوم السابع (P=٠،٠٠٦٦) ومن ثم ينخفض تدريجياً ليعود إلى القيمة الأولية في اليوم العاشر (P=٠،٥٣) ويحافظ على هذه القيمة طوال فترة التجربة. وبخلاف الجرذان السليمة لم تبد الجرذان المستأصلة غددها الكظرية إثر تعرضها للكرب الانفعالي تغيرات ملحوظة في عتبة الشعور بالألم بعد الكرب الأول والكرب الأخير من التجربة. ولكن الدراسة الدينامية لعتبة الشعور بالألم خلال ستة أيام متتالية تظهر ازديادا ملحوظا في الزمن الكامن لسحب الذيل، يسجل بعد الكرب السادس من اليوم الأول

(P=٠،٠١) ويبلغ ذروته في اليوم الثالث (P=٠،٠٠١) ومن ثم ينخفض تدريجيا ليقارب القيمة الأولية في اليوم الأخير، كما هو موضح في الشكل ٧.

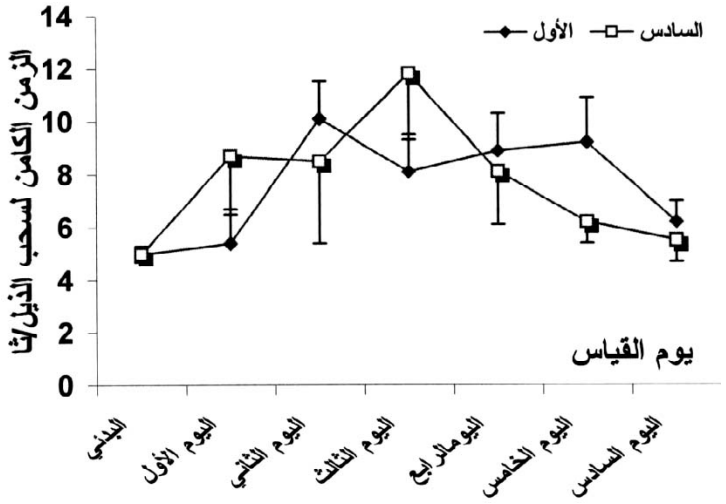


الشكل (٥) تأثير الكرب بالحرارة المنخفضة في الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمقيس بعد الكربين الأول والسادس خلال ستة أيام متتالية.

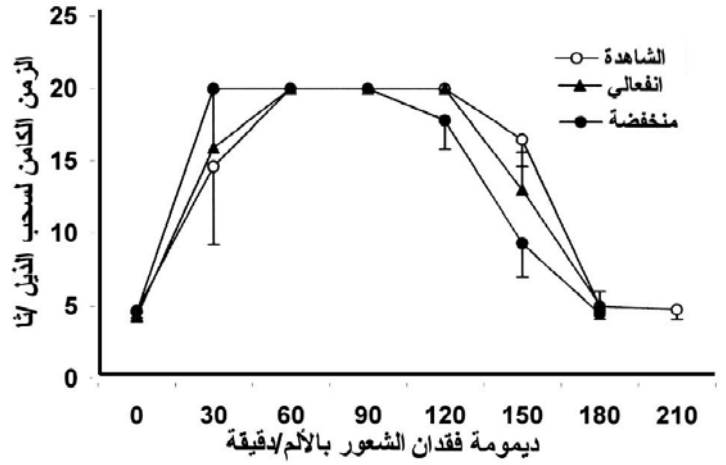


الشكل (٦) تأثير استئصال الغدة الكظرية في الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان.

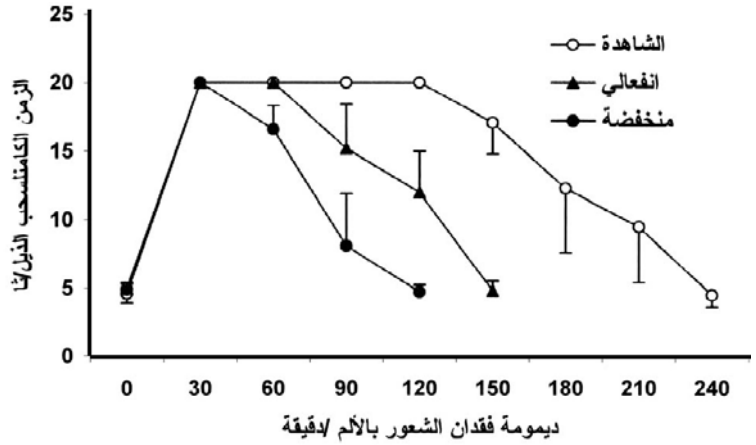
لم يلاحظ لدى حقن الجرذان بجرعة وحيدة من المورفين (١٠ ملغ /كغ) اختلاف في زمن تأثير المورفين المزيل للشعور بالألم عند الحيوانات السليمة بعد تعرضها المتكرر للكرب بالمقارنة مع الحيوانات الشاهدة. فكما هو موضح في الشكل ٨ يزول تأثير المورفين المسكن عند كل من الجرذان الشاهدة، والجرذان المعرضة للكرب الانفعالي، بعد ٣ ساعات من الحقن (P=٠,٣١). وبالمقارنة مع الحيوانات الشاهدة فإن زمن تأثير المورفين عند الحيوانات السليمة والمعرضةللكرب بالحرارة المنخفضة ينحسر بمقدار ٢٠ دقيقة(p=٠,٠٧٥). وبخلاف الحيوانات السليمة فإن تأثير المورفين المفقد للشعور بالألم عند الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية إثر تعرضها للكرب ينحسر بشكل واضح. ويوضح الشكل ٩ أن تأثير المورفين في الحيوانات المعرضة للكرب الانفعالي يزول تماما بعد ١٥٠ دقيقة(p=٠,٠٠٠)في حين ينحسر تأثيره المسكن بشكل أوضح لدى الجرذان المعرضة للكرب بالحرارة المنخفضة، حيث يزول تأثيره المسكن بعد ١٠٠دقيقة تقريبا من الحقن(p=٠,٠٠٠٠). وتجدر الإشارة إلى أن تأثير المورفين في الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية(الشاهدة) يستمر لفترةأطول(٢٤٠دقيقة)بالمقارنة مع الحيوانات الشاهدة السليمة(p=٠,٠٠١٢).



الشكل (٧) تأثير الكرب الانفعالي في الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمقيس بعد الكربين الأول والأخير خلال ستة أيام متتالية.



الشكل (٨) تأثير المورفين (١٠ ملغ/كغ) في الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان السليمة بعد تعرضها المتكرر للكرب.



الشكل (٩) تأثير المورفين (١٠ ملغ/كغ) في الزمن الكامن لسحب الذيل عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية بعد تعرضها للكرب.

المنـاقشـة

تبين النتائج المشار إليها، أن التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة يسبب فقدان الشعور بـالألم عند الجرذان السليمة، بشكل واضح. ويتفق ذلك مع ما توصلت إليه دراسات سابقة (٢،١٠)، وتشير نتـائج حقن المورفين إلى أن فقدان الشعور بالألم عند هذه الجرذان يتم بمنظومات غير أفيونية الوسـاطة. فـزمن تحمل هذه الجرذان لتأثير المورفين المسكن ينحسر بشكل ضئيل بالمقارنة مع الحيوانات الشـاهدة. ومـن المعـروف أن التـأثير المسـكن للمـورفين يـتم مـن خـلال المسـتقبلاتμ (ميـو)، ويحصـر بالنالوكسونNaloxone، ويرتبط التحمل Tolerance بفقدان حساسية هـذه المسـتقبلات للمورفينـات الخارجية وداخلية المنشأ (الاندورفينات والانكيفالينات)(٢٦).ففقدان الشعور بالألم تحت تأثير حقن المورفين المتكرر بجرعات متساوية يتشابه من حيث انحسار فترة التسكين، مع التعرض المتكرر لجلسات من صدمة عشوائية متقطعة مدتها ٢٠دقيقة (١٩). إن هذه النتائج تتفق مع ماتوصلت إليه أبحاث سابقة والتي تبين أن ألية فقدان الشعور بالألم غير أفيونية الوساطة (٤). ولاتنفي نتائجنا تدخل المنظومات أفيونية الوساطة التـي ناقشتها دراسات أخرى، ولكن بشكل محدود. فالانحسار الضئيل في زمن تأثير المـورفين عنـد الجـرذان السليمة يشير إلى احتمال تدخل محدود للمنظومة الأفيونية من خلال المستقبلاتμ. وفي الوقت نفسه لاننفي تدخلاً أفيوني الوساطة ولكن بآلية مختلفة. فعلى الرغم من كون الدينورفين يتوسط تأثيراً مسكناً من خـلال المستقبلات μ يمكن أن يعوض غياب الأندورفين والأنكيفالين كما تبين في دراسة على الفئـران المحـورة جينيا Transgenic (٢٢)، فهو يمتلك تأثيراً مسكناً أيضاً، تتوسطه المستقبلات الأفيونية χ (غابـا) فـي الدماغ (٨)، أضف إلى ذلك يمكن للدينورفين أن يتوسط تأثيراً مسكناً أفيوني الوساطة ولكن بشـكل غيـر مباشر. فلقد تبين بأن التأثير المسكن للدينورفين والذي تتوسطه المستقبلاتδ (دلتا) في النخـاع الشـوكي

مرتبط بتحرر الGABA (٢٣). وتجدر الإشارة إلى أن كلا النوعين من المستقبلات (χ وδ) قليل الحساسية تجاه المورفين (٢٦).

وبخلاف الجرذان السليمة فإن الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والتي أبدت فقداناً للشعور بالألم المحدث بكرب الحرارة المنخفضة أكثر وضوحاً، تظهر تحملا ملحوظا للمورفين. فزمن تأثير المورفين ينحسر بمقدار النصف تقريباً، ويشير ذلك بوضوح إلى أن فقدان الشعور بالألم عند هذه الجرذان، يتم بمشاركة فعالة لمنظومة أفيونية الوساطة.

وتجيز لنا هذه النتائج الافتراض بأن تدخل منظومة التسكين الأفيونية، وبخاصة من خلال المستقبلات μ،عند هذه المجموعة من الجرذان، مرتبط بغياب هرمونات قشر الكظر، فزمن تأثير المورفين عند الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية (الشاهدة)، كما تبين نتائجنا، يستمر لفترة أطول من تأثيره في الحيوانات السليمة، أضف إلى ذلك فإن الكورتيكوستيرون Corticosterone، كما تبين دراسة حديثة (٣٠)، يحصر تأثير المورفين المزيل للألم المسبب بحقن الفورمالين عند الجرذان. وتجدر الإشارة إلى أننا لاننفي أي دور محتمل لمركبات الكاتيكول أمين على منظومات التسكين، ولكن نستطيع التأكيد بأن هذا الدور لايمكن أن يلغى باستئصال الغدة الكظرية وذلك بسبب الزيادة التعويضية لفعالية الجملة العصبية الودية (١٢،٢٤).

نلاحظ، بالعودة إلى دينامية فقدان الشعور بالألم عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية، أن فقدان الشعور بالألم بعد الكربين الأول والأخير أطول من مثيلتها عند الحيوانات السليمة. ولكن بخلاف الأخيرة فإن ديمومة الاستجابة بعد الكربين الأول والأخير أطول من تلك المسجلة بعد الكرب الأول، ونحن نفترض أن هذه الاختلافات ربما ترتبط بدينامية تحرر هرمونات قشر الكظر في أثناء التعرض المتكرر للكرب السباحي، وفي هذا الإطار أظهرت دراسات سابقة (١١) أن التعرض المتكرر للكرب السباحي، وبشكل متقطع لمدة أربعة أيام متتالية، يترافق في البداية بازدياد تركيزالACTH والكورتيكوستيرون في الدم، ومن ثم تعود إلى القيم الأولية في اليوم الرابع، ولقد سجلت نتائج مشابهة عند الجرذان المتلائمة مع الحرارة المنخفضة(٥).

وبخلاف الكرب بالحرارة المنخفضة لم تبد الحيوانات السليمة، إثر تعرضها للكرب الانفعالي، فقدان الشعور بالألم، بل أظهرت عوضا عن ذلك فرطاً في الحساسية الألمية، سرعان ما يزول بعد الكرب السادس من اليوم الأول، وعلى النقيض من ذلك فإن تأثير الكرب الانفعالي في الجرذان المستأصلة غددها الكظرية لم يؤد إلى زوال فرط الحساسية الألمية الملاحظ عند الجرذان السليمة فحسب بل ترافق أيضا بفقدان الشعور بالألم، يختلف عن مثيله المحدث بالحرارة المنخفضة بسيرورته التلاؤمية، وبغض النظر عن كون فرط الحساسية الألميةالملاحظ عند الجرذان السليمة مرتبطاً إما بفرط حساسية المستقبلات الألمي وإما بتيسير السيالة الألمية بتوسط المادة P أو الغلوتامات،فإن الكرب عموما كما بينت دراسة حديثة(١٠)لايؤدي إلى فقدان منظومات الشعور بالألم، بل يسبب تأخر ردود الأفعال الألمية. وهذا ما يدعونا للافتراض بأن هرمونات قشر الكظر يمكن أن تلعب دوراً مهماً في حصر منظومات التسكين لدرجة يمكن عدها مسؤولة عن فرط الحساسية الألمية الملاحظ عند الحيوانات السليمة،فتعريض الجرذان المستأصلة غددها الكظرية لم

يؤد إلى زوال فرط الإحساس بالألم فحسب، بل أدى أيضا إلى فقدان الشعور بالألم. أضف إلى ذلـك فـإن الكرب الانفعالي المسبب بتقييد الحركة Immobilization يترافق بازدياد ملحوظ في تركيز كـل مـن الكورتيكوستيرون والACTH وكذلك الأندورفين(١٤،١٦،١٧)، ويمكن لتركيز الكورتيكوستيرون أن يبقى مرتفعا حتى بعد ٩أيام من التعرض المتكرر لتقييد الحركة(١١)، وفي جميع الأحوال لـم يختلـف تـأثير المورفين عند الحيوانات السليمة المعرضة للكرب الانفعالي عن مثيله عند الحيوانات الشاهدة، وهذا دليـل على عدم تدخل أي من منظومات التسكين، بما فيها منظومة التسكين الأفيونيـة عنـد الجـرذان السـليمة المعرضة للكرب، وبخلاف ذلك فقد أبدت الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية، تحملا ملحوظا للمورفين ، وهذا يشير إلى أن فقدان الشعور بالألم الملاحظ عند هذه الحيوانات أفيوني الوساطة.

وهكذا تبين هذه النتائج أن الكرب بالحرارة المنخفضة يؤدي إلى إطلاق منظومتي فقدان الشعور بالألم أفيونية الوساطة وغير أفيونيتها، ويمكن لهرمونات قشر الكظر المحرضة بالكرب التحكم بدرجـة فقـدان الشعور بالألم من خلال الحد من تأثير المنظومة أفيونية الوساطة. أما الكرب الانفعالي فيؤدي إلى إطـلاق منظومة التسكين أفيونية الوساطة، والتي يمكن أن يحصر تأثيرها بشكل كامل من قبل هرمونات قشر الكظر المحرضة بهذا النمط من الكرب، ومن المحتمل أن يكون هذا الإحصار مسؤولا عن فرط الحساسية الألمية المحدثة بالكرب الانفعالي.

REFERENCES المراجع

١- **Blusten J. E., Hornig O. & Bostwick – Poli , M. Role of contextual stemuli in tolerance to stress – induced analgesia. Pharmacol. Biochem. Behav. (**١٩٩٥**)** ٥٢, ٨٤١ – ٨٤٤ **.**

٢- **Blusten J. E, Cicolone I. & Bersh J. P. Evidence that adaptation to cold water swim – induced analgesia is a learned response. Physiology & Behavior, (** ١٩٩٨ **)** ٦٣, ١, **pp.** ١٤٧ – ١٥٠**.**

٣- **Bandar R. J., Kelly D.D, Spiaggia A. & Clusman M. Stress – induced analgesia, adaptation following chronic water swims. Bull. Psychol. Soc. (**١٩٧٨**)** ١١, **pp,** ٣٣٧-٣٤٠**.**

٤- **Bandar R. J. & Sikorsky V. Naloxone and cold water swim analgesia, parametric considerations and individual differences. Learn. Motive. (**١٩٨٣**)** ١٤**, pp** ٢٢٣-٢٣٧**.**

٥- **Bostik J., Kretnansky R. & Jansky L. Plasma corticosterone and catecholamine level during the course of cold adaptation in rats, Acta Univ. Carol. Biol. (**١٩٨١**)** ٤, ٣, **pp.** ٢٥٧-٢٦١**.**

٦- **Chance W. T. & Rosecrans J. A. Lack of cross-Tolerance between morphine and autoanalgesia. Pharmacol. Biochem. Behav. (١٩٨٠) ١١, pp. ٦٣٩-٦٤٢.**

٧- **Christie M. & Chesher G.B. Physical dependence on physiologically released endogenous opiates. Life Sci. (١٩٨٢) ٣٠, pp. ١١٧٣-١١٧٧.**

٨- **Corbeet A.D., Paterson S.J., Mc Knight A. T. et. Al. Dynorphin ١-٨ and Dynorphin ١-٩ are legends for the K- subtype of opiat receptors- Nature. (١٩٨٢) ٢٩٩, pp.٧٩-٨٧.**

٩- **Flor H. & Birbaumer N. Basic issues in the psychobiology of pain. In G. F. Gebhart et al. (Eds): Proceedings of the VIth World congress on pain. IASP, pp. ١١٣-١٢٥. Amsterdam: Elsevier (١٩٩٤).**

١٠-**Fuchs P. & Melzack R. Repeated cold-water swim produces delayed nonciceptive responses, but not analgesia , for tonic pain in the rats. Exp. Neurol, (١٩٩٧) ١٤٥ (١), ٣٠٣-٣٠٧.**

١١-**Furduy F.E. Physiological mechanism of stress and adaptation. Kechenuv (١٩٨٦) PP. ١١٥_١٣٥.**

١٢- **Gauthier C.,EL-tayeb K.,Vranic M. & Lichley H.L.A. Glocoregulatory role of cortizol and epinephrine interaction studied in adrenalectomized dogs. Am. J. Physiol. (١٩٨٦) ٢٥٠, ٤, pp. E١٣٩٣-E١٤٠١.**

١٣- **Grau J.W., Hyson R.L., Maier S.F. Madden J. & Barchas J.D. Long - term stress-induced analgesia and activation of the opiate system. Science. (١٩٨١) ٢١٣،١٤٠٩-١٤١١.**

١٤- **Jindra H., Kvetnansky R., Belov T.J. & Sudacov K.V. Effect of acute and repeated immobilization stress on plasma renin activity, cotecholamines and corticosteroids in Wistar and August rats. In book Catecholamines and stress, (١٩٨٠) ٨, pp.٢٤٩-٢٥٥.**

١٥- **Kavaliers M. & Innes D.J. Novelty-Induced opioid analgesia in deer mice (peromyscus mamiculatus); sex population differences. Behav. Neurol. Biol. (١٩٨٨) ٤٩, pp. ٥٤-٦٠.**

١٦- **Kiyatkin E.A., Polyntsev Yu.V., Kushlinsky N.E. & Amiragova M G. ACTH, Corticosterone and B-Endorphin in rat blood plasma under Prolonged immobilization stress.Bull. Exp. Biol. Med. (١٩٨٥) ١٠٠, ٨, pp.١٥٧-١٦٠.**

١٧- **Kvetnansky R.,Tilders F.J.H. & Vanzoest I.O. Sympathoadrenal activity facilitates Beta-endorphin and alpha-MSH secretion but not potentiate ACTH secretion during immobilization stress. Endocrinology, (١٩٨٧) ٤٥, ٤, pp. ٣١٨-٣٢٤.**

١٨- **Lewis J.W., Cannon J.T. & Liebeskind J.C. Opioid and nonopioid mechanism of stress analgesia, Science. (١٩٨٠) ٢٠٨, pp. ٦٢٣-٦٢٥.**

١٩- **Lewis J.W., Sherman J.E. & Liebeskind J.C. Opioid and nonopioid stress analgesia, assessment of tolerance and cross-tolerance with morphine. J. Neurol, (١٩٨١) ١, pp.٣٥٨-٣٦٣.**

٢٠- **Muche R.F., flor H., Schulz R. Birbumer N. & Larbig W. Naloxone-reversible analgesia produced by a stimulus paired with a cognitive stressor: a different conditioning study in humans. Behav. Pharmacol.(١٩٩٤) ٥, (Suppl.١), ٩٤.**

٢١- **Nakao K., Takahashi M. & Kaneto H. Implication of HTP-Sensitive K^+ Channel in various stress-Induced Analgesia (SIA) in mice. J. Pharmacol. (**١٩٩٦**) ٧١(٣), pp.** ٢٦٩-٢٧٢**.**

٢٢- **Palmar J., Wilson S.G. & Mogil J.S. Dynorphin compensates for the lake of (-endorphin in transgenic knokout mice in the mediation of injection-related stress induced analgesia. Abstract-Microsoft Internet Explorer (**١٩٩٨**).**

٢٣- **Rady J.J. & Fujimoto J.M: Supraspinal delta٢opioid agonist analgesia in Swiss Webster mice involves spinal GABA receptors. Phamacology Biochemistry Behavior, (**١٩٩٦**)** ٥٤،٣٦٣-٣٦٩**.**

٢٤- **Ricordi C. Delayed extra-adrenal epinephrine secretion after bilateral adrenalectomy in rats. Am. J. Physiol. (**١٩٨٨**)** ٢٤٥،٤**,pp.E**٥٢-**E**٥٣**.**

٢٥- **Ross R.T. & Randich A. Associative aspects of conditioned analgesia evoked by a discrete CS. Anim.Learn Behav. (**١٩٨٥**)** ١٣**, pp.**٤١٩-٤٣١**.**

٢٦- **Sergeer P.V. & Shimanovsky N.L. Opiate receptors. In book, receptors of physiologically Active Substances. Moscow, "Meditsina" (**١٩٨٧**) pp.**٢٥٨-٢٨٣**.**

٢٧- **Siegfried B., Netto C.A. & Izquierdo I. Exposure to novelty induces naltrexone-reversible analgesia in rats. Behave. Neurosci, (**١٩٨٧**)** ١٠١**, pp.**٤٣٦-٤٣٨**.**

٢٨- **Spiaggia A., Bondar R.J., Kelly D.D. & Glusman M. opiate and non-opiate mechanisms of stress-induced analgesia: cross tolerance between stressors. Pharmacol. Biochem. Behav. (**١٩٧٩**)** ١٠**,pp.**٧٦١-٧٦٥**.**

٢٩- **Terman G. w., Morgan M. J. & Libeskind J.C. Opioid and nonopioid stress induced analgesia from cold water swim: importance of stress severity. Brain Res. (**١٩٨٦**) ٣٧٢, pp.** ١٦٧-١٧١**.**

٣٠- **Vaccarino A.L., Nores W.L., Soignier R.D. & Olson R.D. The role of corticosterone in the blockage of tolerance to morphine analgesia by formalin–induced pain in the rat. Neurosci. Lett. (**١٩٩٧**), ٢٣٢ (٣), pp.** ١٣٩-١٤٢**.**