آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي وعلاقته بهرمونات قشر الكظر عند جرذان Wistar

جرجس ديب

قسم البيولوجيا ـ كلية العلوم ـ جامعة دمشق

تاريخ الإيداع ٢٠٠١/٠٤/٢٤

قبل للنشر في ٢٠٠١/١٠/٢٧

الملخص

بينا في دراسة سابقة أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي (السباحة في مياه باردة ١٧مئوية لمدة ١٠دقائق) مرتبط بآليات أفيونية وغير أفيونية الوساطة. يهدف البحث الحالي إلى دراسة آلية فقدان الشعور بالألم (لختبار الزمن الكامن لسحب الذيل) المحرض بالكرب السباحي الأقل وطأة (السباحة في مياه باردة ١٧ مئوية لمدة ٤دقائق) والتوصل إلى إثبات تجريبي إضافي يظهر علاقة هرمونات قشر الكظر المحرضة بالكرب بهذه الآلية والكشف عن بعض جوانب هذه العلاقة عند جرذان Wistar. تبدي الجرذان السليمة إثر تعرضها للكرب السباحي فقداناً للشعور بالألم يتراجع وفق سيرورة تلاؤمية ليزول في اليوم السابع، وبخلاف ذلك لم تظهر الجرذان السليمة التي جرى لديها تحريض التحمل المورفيني تغيراً ملحوظاً في عتبة الشعور بالألم لدى تعرضها للكرب المعني. وبالمقابل لم يسجل لختلاف جوهري في سيرورة تحريض التحمل المورفيني (١٠ملغ/كغ/ يوم) عند كل من الجرذان السليمة والجرذان السليمة المتلائمة وذلك من حيث عدد الجرعات ومتوسط شدة تأثير المورفين.

وبالمقارنة مع الجرذان السليمة تبدي الجرذان التي استؤصلت غددها الكظرية لدى تعرضها للكرب السباحي فقداناً للشعور بالألم أكثر أهمية ووضوحاً. ولقد انعكس ذلك على سيرورة الاستجابة التلاؤمية والتي قيست بعودة الزمن الكامن لسحب الذيل إلى القيمة البدئية بعد ١٤ يوماً من التعرض للكرب المعني. وبخلاف ذلك لم تظهر الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والتي جرى لديها تحريض التحمل المورفيني تغيراً ملحوظاً في عتبة الشعور بالألم وذلك لدى تعريضها للكرب السباحي. وبالمقارنة مع الجرذان السليمة فقد أمكن تسجيل لختلاف جوهري في سيرورة تحريض التحمل المورفيني لدى الجرذان المستأصلة غددها الكظرية،فالزيادة الموثوق بها في عدد جرعات المورفين ومتوسط شدة تأثير المورفين عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية، قابلها تراجع واضح في عدد هذه الجرعات ومتوسط شدة تأثير المورفين عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمتلائمة مع الكرب السباحي. ومن جهة أخرى أبدت الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمحقونة بخلاصة الغدة الكظرية (خلاصة٤٤،٦ ملغ نسيجاً/كغ/ يوم) لدى تعريضها للكرب السباحي لستجابة شبيهة لتلك المسجلة عند الجرذان السليمة من حيث سيرورة فقدان الشعور بالألم التلاؤمية أو من حيث سيرورة تحريض التحمل المورفيني، مع ملاحظة انخفاض ملحوظ نسبياً في قيم الزمن الكامن لسحب الذيل والمسجل في كلتا الاستجابتين.

تبين هذه النتائج أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي يتم وفق استجابة تلاؤمية مرتبطة بتراجع تحرر الأفيونات الداخلية,ويرتبط ذلك التراجع بالحصار الذي تمارسه هرمونات قشر الكظر المحرضة بالكرب على تحرر الأفيونات الداخلية والتي يحتمل أن تتم في مستويات غدية وعصبية ذات علاقة بأجهزة التسكين في المتعضية من جهة، مع إمكانية إحصار في مستوى المستقبلات التي تتوسط لستجابة فقدان الشعور بالألم من جهة ثانية.

الكلمات المفتاحية: الكرب السباحي، فقدان الشـعور بـالألم، التحمـل المـورفيني، هرمونات قشر الكظر، التسكين.

The Mechanism of Analgesia Induced by Swimming Stress and its Relation to Adrenal Cortex Hormones in Wistar Rats.

G. Dib

Department of Biology-Faculty of Sciences-Damascus University

Received ٢٤/٠٤/٢٠٠١

Accepted ٢٧/١٠/٢٠٠١

ABSTRACT

In a previous study, we showed that analgesia induced by swimming stress (i.e. swimming in cold water, ١٧ C, for ١٠ minutes) is related to opium and non – opium – relevant mechanisms. The aim of our experiment is to study the mechanisms of analgesia (time for tail withdrawal test) stimulated by less stressful swimming (swimming in cold water, ١٧C, for ٤ minutes) in order to achieve an additional experimental evidence concerning the effect of adrenal cortex hormones induced by stress on this mechanism, and to discover some aspects of the effect mechanism in Wistar rats.

Rats of control group showed, when being exposed to swimming stress,an analgesic feeling decreasing significantly and progressively until it disappears in the seventh day. However, control rats, which were exposed to morphine tolerance, showed no significant change in the threshold of pain feeling when exposed to related stress. On the other hand, no significant difference was reported in the progress of morphine tolerance stimulation (١٠mg/kg/day) in both control and identical groups regarding the number of injections and the average effect of morphine.

In comparison with control rats, adrenalectomaized rats, when exposed to swimming stress,show analgesic feeling. This was reflected on the progress of the response, which was measured by latent time reduction of tail withdrawal to start value after ١٤ days of relevant stress. On the other hand, rats which had their adrenal glands removed and which were exposed to morphine tolerance stimulation, did not show significant change in the threshold of pain feeling when being exposed to swimming stress. In comparison with control rats, significant difference was reported in the progress of morphine tolerance stimulation among rats with removed adrenal glands. While a significant rise was reported in morphine doses and the average effect of morphine in adrenalectomized rats, a clear decrease in those doses and in the average effect of morphine was obtained among rats which had their adrenal glands removed and which are familiar with swimming stress.

However, adrenalectomized rats, and those which were injected with adrenal gland extract (the extract of ٤٤,٦ mg tissue/kg/day) showed, when being exposed to swimming stress, similar response to that reported by control rats with respect to the progress of analgesic feeling or with respect to the progress of morphine tolerance stimulation, taking into account a relative significant decrease in the values of the latent time for tail withdrawal reported in both responses. These results show that analgesia induced by swimming stress occurs according to a response related to the decrease in the release of intrinsic opium. This decrease may be due to the blocking action of adrenal cortex hormones induced by stress on the release of the intrinsic opium, which may occur at glandular and nervous levels related to sedative organs.

Key Words: Swimming Stress – Analgesia - Morphine tolerance - Adrenal cortex hormones - Sedation

المقـدمـة

يعد فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب موضوعاً يلقى اهتماماً متزايداً مـن قبـل الباحثين لما ينطوي عليه من أهمية نظرية وتطبيقية في مجال الكشف عن جوانب جديـدة في منظومات التسكين والتغلب على ظاهرة التحمل (٤، ٥٦، ٦٣، ٦٨). وفي هذا الإطار تجمع الدراسات على أن فقدان الشعور بالألم يمكن أن يحرض بمنبهات كربيـة مختلفـة، كصدمة القدم (١٤، ٣٧، ٥٨، ٦٦) والضجيج (٤٧) والتمرين (١٩) والعزل (٤٤) والنبذ (٥٠) والسير على الفورمالين (٤٦) وكذلك الكرب السباحي (٣، ٥، ٢٧، ٤٠، ٥٥، ٥٧، ٦٢) وحتى مجرد توقع منبه كربي مؤلم (٢٣، ٥٢) وبالرغم من كون فقدان الشعور بالألم مرتبطاً بخصائص الكـرب (٢٨، ٣٤، ٥٨، ٥٩) وباعتبـارات تتعلـق بـالجنس (٥٥) وبالجينات (٣٠، ٥٤) وحتى ظواهر جيوفيزيائية كاالحقول المغناطيسية الأرضـية (١٠)، فلا تزال منظومة التسكين المحرضة بالكرب موضع نقاش لا يخلو من التناقض. ففي حين تفترض بعض الدراسات أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي غير أفيـوني الوساطة (٥، ٤٢)، تشير دراسات أخرى إلى أن هذه الآلية أفيونية الوسـاطة (٥١، ٥٧) وهي استجابة مشروطة ومكتسبة تثار بمنبهات قرينية Contextual stimule عند الجرذان (٣) كما هو عليه الحال بالنسبة لبقية الكروب عند البشر (١٣).

وبالمقابل وبغض النظر عن أهمية المحور الوطائي النخامي الكظري في الاسـتجابة الكربية، لا يزال دور هذه المنظومة في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بـالكرب موضع نقاش.

فعلى الرغم من إظهار دور بعض المراكز العصبية وبخاصة مكونات الجهاز الحوفي والتي تشرف على وظيفة هذا المحور في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب (١٥، ٢٠، ٣٩، ٢٥) وإمكانية تدخل الستيروئيدات القشرية في تعديل وظيفة هذه البنـى (٣٣، ٢١، ٦١) لم تحدد بعد معالم واضحة لدور هذه المنظومة في هذه الاستجابة .ففـي حين تظهر بعض المعطيات أن استئصال الغدة النخامية يخفض التسكين المحرض بالكرب (٦)، تشير معطيات أخرى إلى أن هذا الإجراء يسبب استجابات متباينة بحسـب طبيعـة الكرب، فقد يؤدي إلى زيادة التسكين في استجابة لبعض الكروب (٦٥) أو لا يكـون لـه تأثير مطلقاً، لا بل قد يؤدي إلى فرط الحساسية الألمية في بعضها الآخر (٢٤). وفي هذا السياق تشير بعض المعطيات إلى أن الأندورفين النخامي يمتلك دوراً ضئيلاً في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالحمل (٢) وبصدمة القدم (٢٩) وبوخز الإبر (٢٢).

وتظهر المعطيات القليلة المخصصة لدراسة دور هرمونات قشر الكظر في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب تناقضاً واضحاً أيضاً.

ففي حين تشير بعض المعطيات إلى أن استئصال الكظر (٣١، ٣٨) أو المعالجة بالـ Metyrapone (٣٥) يعززان فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب، وهذه الاستجابة يمكن حجبها بالديكساميتازون والنالكسون، كما أن الكورتيكوستيرون يحصر تأثير المورفين المسكن للألم والمحرض بالفورمالين (٦٤)، تفترض دراسة أخرى أن هرمونات قشر الكظر تؤدي دوراً تآزرياً يزيد فقدان الشعور بالألم غير أفيوني الوساطة والمحرض بصدمة القدم (٧) ويتناقض ذلك مع كون الكورتيكوستيرون القاعدي وليس المحرض بكرب صدمة القدم يؤدي دوراً محفزاً لفقدان الشعور بالألم أفيوني الوساطة كما تفترض دراسة أخرى (٥٣).

وضمن هذا الإطار بينا في دراسة سابقة (١١) أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي (السباحة في مياه باردة ١٧مْ ولمدة ١٠ دقائق) يتم وفق سيرورة غير تلاؤمية بمشاركة منظومات تسكين أفيونية وغير أفيونية الوساطة. وافترضنا أنه يمكن لهرمونات قشر الكظر التحكم بدرجة فقدان الشعور بالألم من خلال الحد من تأثير المنظومة الأفيونية الوساطة.

يهدف البحث الحالي إلى استكمال الدراسة السابقة من خلال دراسة آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي الأقل وطأة (السباحة في مياه باردة ١٧ مْ لمدة ٤ دقائق) والتوصل إلى إثبات تجريبي إضافي يظهر علاقة هرمونات قشر الكظر المحرضة بالكرب بهذه الآلية والكشف عن بعض جوانب هذه العلاقة عند جرذان Wistar.

مواد البحث وطرائقه

أجري البحث على٣٦ جرذاً ذكوراً من نوع Wistar بوزن ١٨٠-٢٠٠ غ في بداية التجربة. وقد أخضعت جميع الجرذان إلى الظروف المخبرية نفسها من حيث تناوب الضياء والظلام (١٢ ساعة ضياء و١٢ ساعة ظلام) ومن حيث وجود فائض حر من الغذاء والماء طوال فترة التجربة.وبعد خمسة أيام من وجود الجرذان في غرفة المخبر، حيث كانت تخضع يومياً إلى قياس عتبة الشعور بالألم بهدف الاعتياد، تم فصلها عشوائياً إلى مجموعتين رئيستين تضم المجموعة الأولى ١٢ جرذاً موزعة في زمرتين، وتضم المجموعة الثانية ٢٤ جرذا"موزعة في أربع زمر بحسب مقتضيات البحث كما هو موضح في الجدول التالي:

المجموعة	الزمرة	الظروف التجريبية	عدد الجرذان
جرذان سليمة	I	التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة حتى بلـوغ التلاؤم، ومن ثم تحريض التحمل المورفيني.	٦
	II	تحريض التحمل المورفيني، ومن ثم التعـرض للكـرب بالحرارة المنخفضة.	٦
جرذان مستأصلة غددها الكظرية	I	التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة حتى بلـوغ التلاؤم أولاً ومن ثم تحريض التحمل المورفيني.	٦
	II	تحريض التحمل المـورفيني أولاً، ومـن ثـم التعـرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة حتى بلوغ التلاؤم .	٦
	III	حقن خلاصة الغدة الكظرية و التعرض المتكرر للكـرب بالحرارة المنخفضة حتى بلوغ التلاؤم، ومن ثم تحـريض التحمل المورفيني .	٦
	IIII	حقن خلاصة الغدة الكظرية و تحريض التحمل المورفيني، ومن ثم التعرض المتكرر للكرب بالحرارة المنخفضة.	٦

جرى استئصال الكظر ثنائي الجانب في ظروف التخدير الخفيـف بـالايتر والتعقـيم الكامل. وقد تم عن طريق إجراء شق عرضي في الجلد من الناحية الظهرية في مسـتوى الفقرات القطنية، متبوعاً بشق ثنائي الجانب (١سم) في الغلاف العضلي تم مـن خلالـه استئصال الغدة. وبعد الجراحة تم فصل جرذان هذه المجموعة إلى أربع زمر وقـدم لهـا عوضاً عن الماء محلول ملحي (٠,٩ كلور الصوديوم)، وأخضعت بدءاً من اليوم الخامس التالي للجراحة إلى قياس عتبة فقدان الشعور بالألم ولمدة ١٢ يوماً، وذلـك قبـل القيـام بتعريضها للظروف التجريبية لاحقاً.

حفظت الغدد الكظرية المستأصلة في المجمدة بدرجة حرارة –٣٦ م وبعد عزل لـب الكظر وزن قشر الكظر وجونس في محلول ملحي (٠،٠٩ /كلور الصـوديوم) بواسـطة مجانس آلي متعدد السرعات نموذج ٠,٩٩c شركة (Glas-col)، ومن ثم ثفلت الجناسـة بسرعة ٢٠٠٠٠ g لمدة نصف ساعة، وبعدها حفظ الطافي في المجمدة إلى حين حقنه في العضل بجرعة مقدارها (خلاصة ٤٤،٦ ملغ/ كغ/ يوم) وأخضعت الجرذان المحقونة بعد ساعتين من الحقن إلى الظروف التجريبية.

استحدث الكرب بالحرارة المنخفضة باعتماد أسلوب السـباحة فـي الميـاه البـاردة، واستخدم لهذه الغاية حوض زجاجي شفاف بمقياس ٥٨×٢٠×٣٠ سم ,يحافظ على درجـة حرارة الماء التي تبلغ ١٧م° خلال جلسة السباحة ومدتها ٤ دقائق بواسطة قطـع ثلجيـة. وكان مستوى الماء في الحوض يسمح للجرذان بالوقوف على الأطـراف الخلفيـة عنـد الضرورة مع بقاء الرأس فوق سطح الماء. تم بلوغ التلاؤم مع الكرب السـباحي المفقـد

للشعور بالألم والمعبر عنه بمقاربة الحساسية الألمية للقيم الأولية بتعرض الجرذان للكرب المعني بمعدل جلسة وحيدة يومياً.

أما التحمل المورفيني الذي يتجلى بانحسار تأثير المورفين المفقد للشعور بالألم حتى درجة الغياب التام معبراً عنه بانخفاض متوسط شدة تأثير المورفين خلال الجرعات المتتالية، فقد تم تحريضه عن طريق الحقن المتكرر للمورفين تحت الجلد وبجرعة مقدارها ١٠ ملغ/ كغ/ يوم.

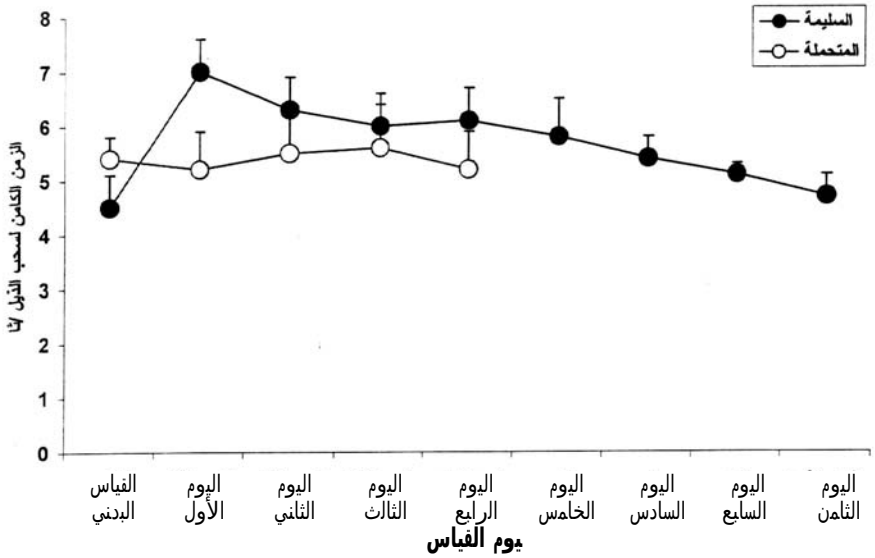
لقياس عتبة الشعور بالألم يتم إدخال الجرز إلى علبة القياس الخاصة بجهاز قياس الزمن الكامن لسحب الذيل tail flick latency نموذج ٨١٢ (شركة HSE) وهي علبة من الزجاج الضفيري يدخل إليها الجرز مع بقاء الذيل خارجاً، وتبدأ عملية قياس الزمن الكامن لسحب الذيل إثر غمر ذيل الجرز في مياه درجة حرارتها ٥٢م° ولمسافة ٧ سم من ذروته ويسجل الزمن اللازم لنفضة الذيل بواسطة الميقاتة الزمنية الخاصة بجهاز مقياس الزمن الكامن. ولقد تم الحفاظ على درجة حرارة المياه (٥٢ م°) بواسطة ترموستات – ١٠٠م° شركة (PHYWE) مغمور في حوض مائي بمقياس ٤٢×١٤×١٦ سم و لقد غمر الذيل إلى العمق نفسه الذي يصله مقياس الحرارة. تسمح درجة حرارة الحمام المائي هذه ببلوغ زمن سحب الذيل عند الحيوانات الشاهدة ما بين ٤-٥ ثوان. ويعد من الإجراءات تكرر عملية القياس الواحدة ٣ مرات بفواصل زمنية مقدارها دقيقة واحدة ومن ثم تحسب القيم الوسطية. ولدى إخفاق نفضة الذيل خلال ٢٠ ثانية تنهى عملية القياس ويسجل الزمن الكامن لسحب الذيل ٢٠ ثانية. ومن بين الإجراءات المتبعة غسل علبة القياس بالماء والصابون وتجفيفها إثر كل عملية قياس. وبهدف تجنب التقلبات اليومية أجريت عمليات القياس بين الساعة ١٠و١٤. ولقد عولجت جميع المعطيات إحصائياً على الحاسب باستخدام علاقة ستودينت student.

النتائج والمناقشة

تبدي الجرذان السليمة إثر تعرضها المتكرر للكرب السباحي ارتفاعاً ملحوظاً في عتبة الشعور بالألم يتراجع تدريجياً وفق سيرورة تلاؤمية كما هو موضح في الشكل (١). ويبين الجدول (١) أن الارتفاع الملحوظ في الزمن الكامن لسحب الذيل والمسجل في اليوم الأول (P=٠,٠٠١) يتراجع تدريجياً محافظاً على قيم معنوية حتى اليوم السادس (P=٠,٠٣)، ويقترب من القيمة البدئية في اليومين السابع (P=٠,١١) والثامن (P=٠,٥٣).

تتفق هذه النتائج مع ما توصلت إليه دراستنا السابقة (١١) وكذلك معطيات الدراسات المرجعية الأخرى (٣، ٥) من حيث كون الكرب السباحي يحرض فقدان الشعور بالألم. مع الإشارة إلى أن سيرورة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي تتعلق بشدة المؤثر الكربي ومدته. فالكرب الأشد وطأة (السباحة لمدة ١٠ دقائق وبمعدل ٦ جلسات

يومياً ولمدة ستة أيام متتالية) يترافق بفقدان الشعور بالألم وفق سـيرورة غيـر تلاؤميـة (١١).



الشكل (١) تأثير التعرض اليومي للكرب بالحرارة المنخفضة (١٧م ° لمدة ٤ دقائق) في الـزمن الكامن لسحب الذيل /ثا عند الجرذان السليمة الشاهدة والجرذان التي حرض لـديها التحمل المورفيني (١٠ ملغ / كغ/ يوم).

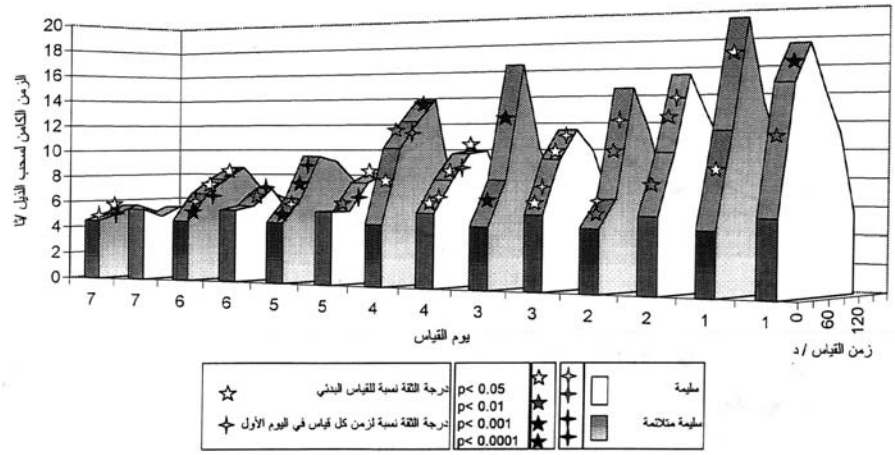
تهدف الخطوة التالية في بحثنا إلى تعرفنا آلية فقدان الشعور بالألم المحرض بـالكرب السباحي. وعلى وجه االتحديد معرفة فيما إذا كانت هذه الاستجابة مرتبطة بتفعيل جهـاز التسكين الأفيوني الوساطة(الأندورفينات والأنكيفالينات) أو أجهزة التسكين غيـر أفيونيـة الوساطة.

وفي هذا الإطار تبين نتائج تعريض مجموعة أخرى من الجرذان والتي حرض لديها التحمل المورفيني إلـى الكـرب المعنـي أن آليـة فقـدان الشـعور بـالألم أفيونيـة الوساطة.فتعريض هذه المجموعة من الجرذان إلى الكرب السباحي لم يؤدِ إلـى تغيـرات ملحوظة في عتبة الشعور بالألم على مدار ستة أيام متتالية كما هو موضح في الشكل (١) والجدول (٤) (p مابين ٠,٥٢ و٠,٧٣). ويظهر الشكل (١) بأن الاختلاف الجوهري فـي الزمن الكامن لسحب الذيل ما بين المجموعتين يسجل في اليوم الأول (p=٠ ٠٠٧٤).

وبقصد تعرف في ما إذا كانت استجابة فقدان الشّعور بالألم وفق السيرورة التلاؤميـة عند الجرذان السليمة مرتبطة بتراجع تحرر الأفيونات الداخلية أم أنها تنتج عـن تحمـل

مورفيني داخلي المنشأ، جرى تحريض التحمل المورفيني عند الجرذان السليمة المتلائمة وقورن مع التحمل المورفيني عند الجرذان السليمة.

وكما هو موضح في الشّكل (٢) لم ‘يسجل اختلاف جوهري في سيرورة التحمل المورفيني عند كلتا المجموعتين من الجرذان.فالتأثير المسكّن للمورفين الذّي يبدو واضحاً خلال الجرعة الأولى (اليوم الأول) معبراً عنه بالازدياد الملحوظ بالزمن الكامن لسحب الذّيل، ينحسر تدريجياً بتأثير الجرعات التالية لينعدم أو يقارب القيم البدئية في اليوم السابع عند كلتا المجموعتين من الجرذان. وعلى الرغم من بعض الاختلاف النسبي المسجل في حركية تأثير المورفين ما بين المجموعتين من الجرذان السليمة العادية والسليمة المتلائمة والمعبر عنه بدرجة الثقة نسبة للقياس البدئي وفي درجة الثقة نسبةً لزمن كل قياس في اليوم الأول والموضحة في الشّكل (٢) فإن مقارنة متوسط شدة تأثير المورفين في الجرعة الواحدة وعلى مدار ستّ جرعات متتالية عند الجرذان السليمة المتلائمة والجرذان السليمة لم يظهر أي اختلاف جوهري ما بين المجموعتين على غرار ماهو موضح في الجدول (٣).



الشكل (٢) تأثير تحريض التحمل المورفيني (١٠ملغ/كغ/يوم) في الزمن الكامن لسحب الذيل/ثا عند الجرذان السليمة ونظيراتها المتلائمة مع الكرب بالحرارة المنخفضة (السباحة في مياه درجة حرارتها ١٧ م° لمدة ٤ دقائق).

ويستنتج من ذلك أن السيرورة التلاؤمية لفقدان الشّعور بالألم مرتبطة بتراجع تحرر الأفيونات الداخلية وليست عائدة لتحمل مورفيني داخلي بدليل تساوي عدد الجرعات اللازمة لتحريض التحمل المورفيني عند كلتا المجموعتين.

فكما هو معروف تتوسط المستقبلات mu التأثير المسكّن للمورفين والأفيونات الداخلية (٦٢، ٦٧) ويحصرالنالكسون هذا التأثير (١٣، ٤٦، ٤٩)، ويرتبط التحمل بفقدان حساسية هذه المستقبلات للمورفينات الخارجية والداخلية. (٤٨).

بمعنى آخر، لو كانت الاستجابة التلاؤمية مرتبطة بتحمل أفيوني داخلي المنشأ ناجم عن تحرر متزايد أو ثابت من الأفيونات الداخلية لتجلى ذلك بانحسار عدد الجرعـات االلازمـة لتحريض التّحمل المورفيني عند الجرذان السليمة المتلائمة الأمر الذي لم يحصل.

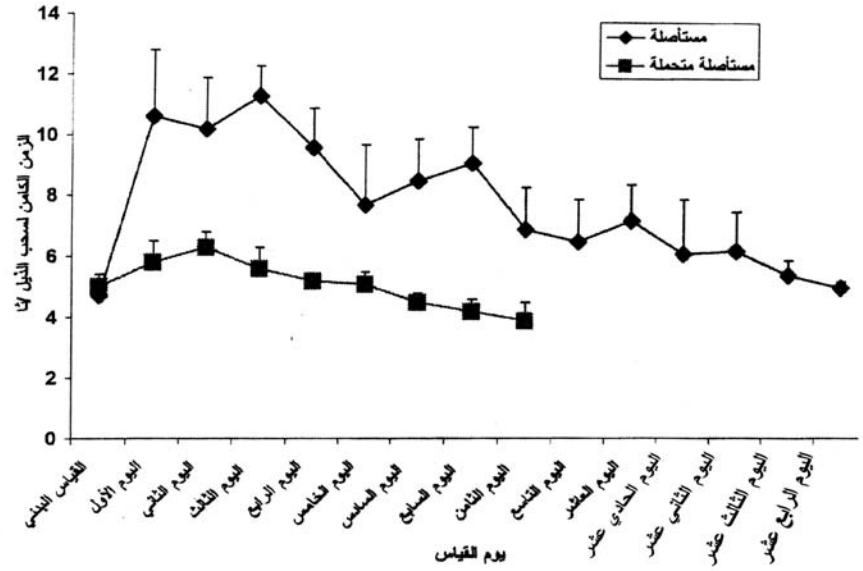
وهكذا تشير هذه النتائج إلى أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي عنـد الجرذان السليمة أفيوني الوساطة ويتم من خـلال المسـتقبلات mu حصـراً، وتـرتبط السيرورة التلاؤمية لهذه الاستجابة بتراجع تحرر الأفيونات الداخلية.

ونشير مجدداً إلى أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي مرتبط بدرجـة شدة الكرب.فالكرب الأشد وطأة يحرض فقداناً للشعور بالألم وفق سيرورة غير تلاؤمية (١١) ويتم بتوسط آليات غير أفيونية الوساطة إضافة إلى تدخل آليات أفيونيـة الوسـاطة تسهم فيها المستقبلات kaba وdelta إضافة إلى المستقبلات mu (٢٦، ٦٢).

تهدف الخطوة التالية من البحث إلى الكشف عن بعـض جوانـب الـدور المحتمـل لهرمونات قشر الكظر في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب. وضمن هـذا الإطار أجريت دراسة مماثلة على الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية.

وكما هو موضح في الشكل (٣) تبدي الجرذان المستأصلة غددها الكظرية تلاؤماً مـع الكرب المفقد للشعور بالألم، تميز بكونه أكثر أهمية ووضوحاً مقارنة مع الجرذان السليمة الشكل (١). فالزمن الكامن لسحب الذيل قارب القيمة البدئية في اليوم الرابع عشـر مـن التعرض للكرب السباحي. ويبين الجدول (١) أن الزمن الكامن لسحب الذيل عنـد هـذه المجموعة من الجرذان يزداد بمقدار ٥٠% فـي اليـوم الأول (p=٠,٠٠١٥) ويتراجـع تدريجياً محافظاً على زيادة معنوية حتى اليوم الثالث عشر (p=٠,٠٣٢) ولقد فاقـت هـذه الزيادة مثيلاتها عند الجرذان السليمة بمقدار ٣٤% في اليـوم الأول و٤٤% فـي اليـوم السابع.ويتضح من هذه النتيجة أن غياب هرمونات قشر الكظر يؤدي إلى تضخيم استجابة فقدان الشعور بالألم. بمعنى آخر تمارس هرمونات قشـر الكظـر المحرضـة بـالكرب السباحي إحصاراً على آليات فقدان الشعور بالألم.وتجدر الإشارة إلى أن احتمـال تـأثير هرمونات لب الكظر في منظومات التسكين لا يمكن أن يلغى باستئصال الغـدة الكظريـة وذلك بسبب الزيادة التعويضية لفعالية الجملة العصبية الودية (١٦،٤١)، أضف إلى ذلـك أن مداخلات مثل استئصال لب الكظر (٧) أو فقدان تعصيب لب الكظر (٤٣) أو حصار الجملة الودية بوساطة Chlorisondamine (٥٢) لم تؤثر في استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالصدمات الكهربائية عند الجرذ.

ولكن ماذا عن ذلك الإحصار، هل يخص الآليـات الأفيونيـة الوسـاطة أم الآليـات غيرالأفيونية الوساطة؟



الشكل (٣) تأثير التعرض اليومي للكرب بالحرارة المنخفضة (١٧م لمدة ٤ دقائق) فـي الـزمن الكامن لسحب الذيل /ثا عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية (الشاهدة) والجـرذان المستأصلة غددها الكظرية والتي حرض لديها التحمل المورفيني (١٠ ملغ/ كغ/يوم).

تبين نتائج تعريض الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والتي حرض لـديها التحمـل المورفيني إلى الكرب السباحي عدم حصول تغيـرات ملحوظـة قـي عتبـة الشـعور بالألم.فباستثناء زيادة طفيفة في الزمن الكامن لسحب الذيل سـجلت فـي اليـوم الثـاني (p=٠,٠٢٣)، لوحظ انخفاض فـي هـذه القيمـة فـي اليـومين السـابع (p=٠,٠١٢) والثامن(p=٠,٠٠٣٨) كما هو موضح في الجدول (٢). وعمومـاً فـإن التبـاين مـابين المجموعتين(المتحملة وغير المتحملة) يبقى موثوقاً به على مدار الأيام الثمانيـة، حيـث تراوحت درجة الثقة مابين٠,٠٠٠٠ و٠,٠٠٧. يضاف إلى ذلك أنه لم يسجل أي اخـتلاف واضح في عتبة الشعور بالألم بين الجرذان السليمة المتحملة والجرذان المستأصلة غددها المتحملة على مدار أربعة أيام متتالية كما هو موضح في الجدول (٢). (p مابين ٠,٩١٨ و٠,٦٤).

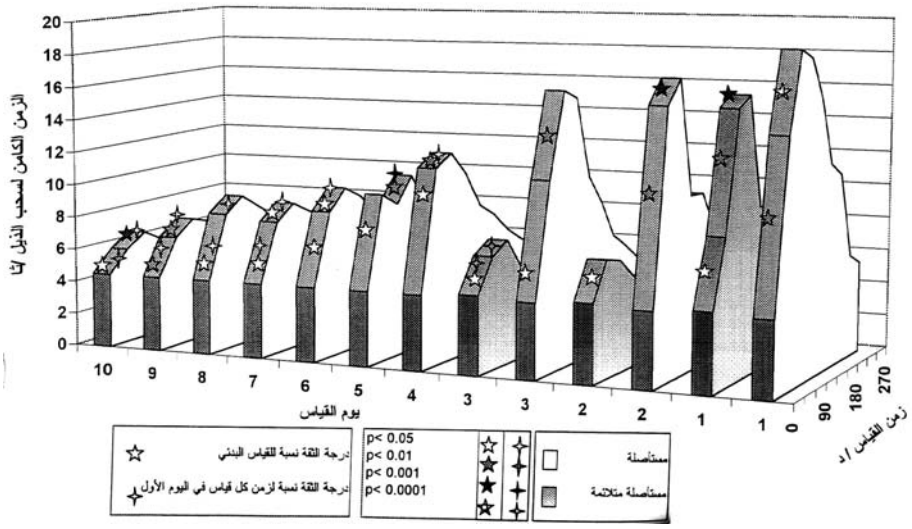
الجدول (١)

الجدول (٢)

وهكذا تبين هذه المعطيات أن غياب هرمونات قشر الكظر يؤدي إلى زيادة اسـتجابة فقدان الشعور بالألم الأفيونية الوساطة والتي تتم من خلال المستقبلات mu حصراً.

وتقدم لنا مقارنة نتائج تحريض التحمل المورفيني لدى كل من الجـرذان المستأصـلة وتلك المستأصلة والمتلائمة مع الكرب السباحي تصوراً مقبولاً حول طبيعـة اسـتجابتها التلاؤمية.

فكما هو موضح في الشكل (٤) سجل اختلاف جوهري في سيرورة تحريض التحمـل المورفيني ما بين المجموعتين من الجرذان .فالزيادة المعنوية في عدد الجرعات اللازمـة لتحريض التحمل المورفيني لدى الجرذان المستأصلة غددها الكظرية (١٠ جرعات) قابلها تراجع واضح في عدد الجرعات اللازمة لتحريض التحمل المـورفيني لـدى الجـرذان المستأصلة والمتلائمة مع الكرب السباحي (٣ جرعات)، وكما هو موضح في الجدول (٤) فإن تراجع عدد الجرعات ترافق أيضاً بانخفاض متوسط شدة تـأثير المـورفين خـلال الجرعة الثانية ($p=٠,٠٣٥$) والثالثة ($p=٠,٠٢٣$) بشكل واضح عند الجرذان المستأصلة المتلائمة مقارنة مع الجرذان المستأصلة غير المتلائمة.



الشكل (٤) تأثير تحريض التحمل المورفيني (١٠ ملغ /كغ/ يوم) عنـد الجـرذان المستأصـلة غددها الكظرية والجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمتلائمة مع الكرب بالحرارة المنخفضة (السباحة في مياه درجة حرارتها ١٧ م° لمدة ٤ دقائق).

الجدول ٣ ٤ ٥

وهكذا تبين لنا هذه النتيجة أن استجابة فقدان الشعور بالألم عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية تتم وفق آليات أفيونية تتوسطها المستقبلات mu وترتبط سيرورتها التلاؤمية بالتحمل المورفيني الداخلي وليس بتراجع تحرر هذه الافيونات كما هو عليه الحال عند الجرذان السليمة. بمعنى يمكن لهرمونات قشر الكظر المتحررة في أثناء الاستجابة الكربية أن تمارس إحصاراً على تحرر الأفيونات الداخلية عند الجرذان السليمة.

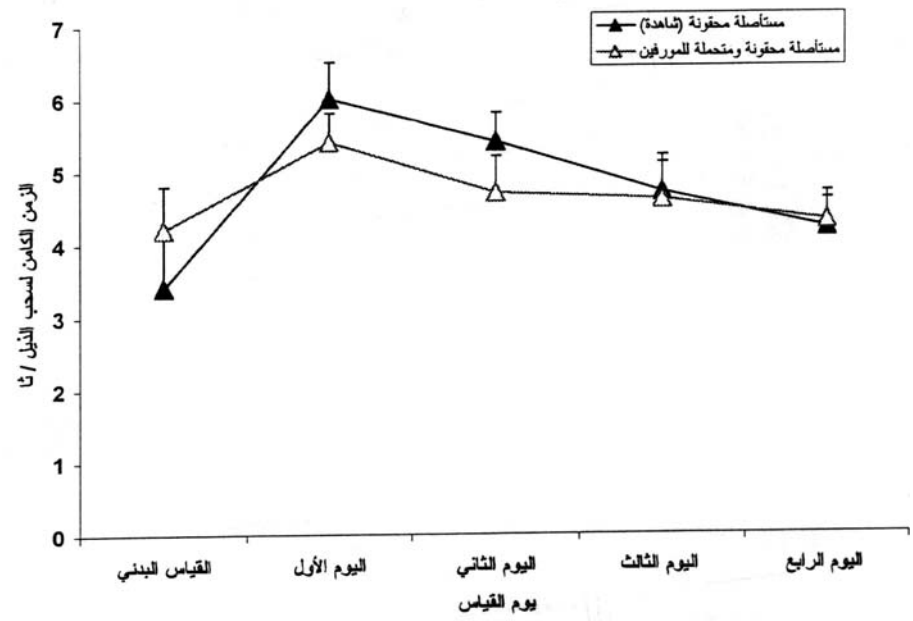
وفي هذا الإطار تجدر الإشارة إلى علاقة التلقيم الراجع السلبي ما بين هرمونات قشر الكظر و الACTH، أي ازدياد تحرر هرمونات قشر الكظر يعمل بآلية التلقيم الراجع السلبي على تثبيط تحرر الـ ACTH (١،٨،٩،١٢،١٧). و إذا أخذنا بالحسبان أن الـ ACTH وبعض المورفينات الداخلية تشتق من طليعة واحدة و هي طليعة القشرين الميلانيني الأفيوني POMC(٣٢، ٦٣) يمكن أن تتوضح بعض جوانب العلاقة ما بين تضخيم استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية وازدياد تحرر المشتقات الأفيونية لهذه الطليعة.فاستئصال الغدة الكظرية يزيد من مستوى الأندورفين النخامي (٢٩) وكذلك مستوى الCRF في البلاسما النخامية (١٢). وبغض النظر عن مدى مشاركة الأندورفين النخامي في هذه الاستجابة، نفترض أن هذه الاستجابة يمكن أن تتم في مستويات غدية وعصبية على علاقة بأجهزة التسكين في المتعضية .فالقشرانيات السكرية تحصر تحرر الـPOMC في خلايا ظهارة الرحم (١٨)، وتحصر أيضاً تحرر الـ CRF في بنى عصبية متعددة كالنوى تحت المهادية أمام البصرية وقرن أمون والتلفيف الحزامي (٣٦).

وتجدر الإشارة إلى أن استئصال الغدة الكظرية ترافق بازدياد طفيف ولكن موثوق في عتبة الشعور بالألم بدءاً من اليوم الخامس (p=٠,٠٥) وحتى اليوم العاشر بعد الاستئصال (p=٠,٠٠٠) ومن ثم قاربت القيمة البدئية في اليومين الحادي عشر (p=٠,١٤) والثاني عشر (p=٠,٨٠) كما هو موضح في الجدول (٥)، وهذا ما يتفق أيضاً مع نتائجنا السابقة (١١).

وبهدف التأكيد على دور هرمونات قشر الكظر في إحصار استجابة فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي أجرينا سلسلة أخرى من التجارب على الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية والمحقونة بخلاصة قشر الكظر.

تبدي الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمحقونة بالخلاصة إثر تعرضها للكرب السباحي استجابة مشابهة تقريباً لاستجابة الجرذان السليمة. فكما هو موضح في الشكل (٥) يتراجع الارتفاع الموثوق به في الزمن الكامن لسحب الذيل المسجل في اليوم الأول (p=٠,٠٠٠١) ليقارب في اليوم الرابع القيمة البدئية (p=٠,٧٣). ويلاحظ عموماً أن فقدان الشعور بالألم عند هذه المجموعة من الجرذان أقل درجة من مثيله عند الجرذان السليمة، ويستدل على ذلك من قيم الزمن الكامن لسحب الذيل المسجلة على مدار الأيام الأربعة،

والتي هي أقل من مثيلتها عند الجرذان السليمة وبشكل موثوق به كما هو موضح في الجدول (١). ولا تظهر هذه النتائج اختفاء التضخيم الملاحظ عند الحيوانات المستأصلة غددها الكظرية والتي عرضت للظروف نفسها، بل يلاحظ أيضاً ميل لانخفاض فقدان الشعور بالألم يستدل عليه بمقارنة قيم الزمن الكامن لسحب الذيل عند هذه المجموعة من الجرذان والجرذان السليمة، بما فيها عتبة الشعور بالألم البدئية (p=٠,٠٢٣). وتجدر الإشارة أن الديكساميتازون والنالكسون يحصران فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي عند الفئران المستأصلة غددها الكظرية (٣٥) في حين يزداد فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي لدى تثبيط اصطناع الكورتيكوستيرون بوساطة الـ Metyrapone وهذا التأثير يحصر أيضاً بالنالوكسون (٣٨).

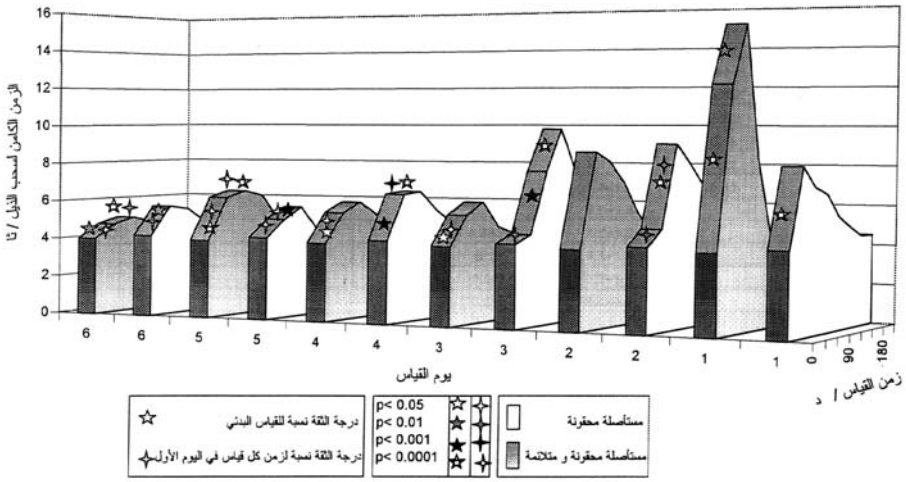


الشكل (٥) تأثير التعرض اليومي للكرب بالحرارة المنخفضة في الزمن الكامن لسحب الذيل / ثا عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمحقونة بخلاصة الغدة والجرذان المعرضة للشروط نفسها والتي حرض لديها التحمل المورفيني (١٠ ملغ /كغ /يوم).

وبالمقابل لم تبدِ الجرذان المستأصلة والمحقونة بخلاصة الغدة والتي حرض لديها التحمل المرفيني تغيرات واضحة في عتبة الشعور بالألم لدى تعريضها المتكرر إلى الكرب المعني، وسجلت استجابة مشابهة أيضاً لتلك المسجلة عند الجرذان السليمة التي حرض لديها التحمل المورفيني. فباستثناء الزيادة الطفيفة المسجلة في اليوم الأول

(p=٠,٠٠٤) لم تلاحظ تغيرات ملحوظة في هذه القيمة خلال الأيام الثلاثة التالية كما هـو موضح في الجدول (٢) (p ما بين ٠,٠١٤ و٠,٧٥). ومقارنة مـع الجـرذان السـليمة المتحملة سجل ميل لانخفاض الزمن الكامن لسحب الذيل بلغ درجة الثقة في اليوم الثالـث (p=٠,٠٤٢) كما هو موضح في الجدول (٢). في حين كان الانخفـاض أشـد وضـوحاً مقارنة مع الجرذان المستأصلة والمتحملة، فقيمة الزمن الكامن لسحب الذيل كانت أقل من مثيلتها المسجلة عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمتحملة بشكل موثوق به خلال اليوم الثاني (p=٠,٠٠٠٨) والثالث (p=٠,٠٢٧) والرابع (p=٠,٠٠١٥).

ويبين الشكل (٦) عدم وجود اختلافات جوهرية في دينامية تحريض التحمل المورفيني لدى الجرذان المستأصلة والمحقونة (الشاهدة) والجرذان المستأصلة المحقونة والمتلائمـة مع الكرب السباحي. فباستثناء الزيادة في متوسط شدة تأثير المورفين المسجلة في اليـوم الأول عند الجرذان المستأصلة المحقونة والمتلائمة (P=٠,٠٠١) لم تلاحظ فروق هامة في قيمة هذا المؤشر خلال الجرعات الخمس التالية كما هو موضح في الجدول (٧).



الشكل (٦) تأثير تحريض التحمل المورفيني (١٠ ملغ/ كغ/يوم) عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمحقونة بخلاصة الغدة وعند الجـرذان المستأصـلة غـددها الكظريـة والمحقونة بخلاصة الغدة والمتلائمة مع الكرب بالحرارة المنخفضة (السـباحة فـي مياه درجتها ١٧م° لمدة ٤ دقائق).

ويتبين من مقارنة سيرورة تحريض التحمل المورفيني لـدى الجـرذان المستأصـلة والمحقونة (الشاهدة والمتلائمة) والجرذان السليمة (الشاهدة والمتلائمة) أن حقن الخلاصة الكظرية يخفض بشكل واضح تأثير المورفين المفقد للشعور بالألم . ويستدل على ذلك من الانخفاض الموثوق به في متوسط شدة تأثير المورفين عند جرذان المجموعة الأولى كمـا هو موضح في الجدول (٧).

الجدول (٦) تأثير حقن خلاصة الغدة الكظرية على عتبة الشعور بالألم عند الجرذان المستأصـلة غددها الكظرية.

يوم القياس	القياس البدئي	اليوم الأول	اليوم الثاني	اليوم الثالث	اليوم الرابع
الزمن الكـامن لسـحب الذيل بالثانية	٤,٤ ±٠,٤	٤,٢ ±٠,٢	٣,٩ ±٠,٧	٣,٢ ±٠,٧	٣,٤ ±٠,٣
درجة الثقةP نسبة للبدئي		٠,٣٩	٠,١٢	٠,٠١٦	٠,٠١٩

الجدول (٧) متوسط شدة تأثير المورفين/ثا عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمحقونة بخلاصة الغدة الكظرية (٤٤,٦ ملغ نسيج/كغ) والجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمحقونة بخلاصة الغدة والمتلائمة مع الكرب بالحرارة المنخفضة.

يوم القياس	اليوم الأول	اليوم الثاني	اليوم الثالث	اليوم الرابع	اليوم الخامس	اليوم السادس
متوسط شدة تأثير المورفين/ثا مستأصلة محقونة	٦,٣±٠,٣	٦,٥±٠,٧	٦,٨±٠,٥	٥,٨±٠,٥	٥,٢±٠,٥	٥,٢±٠,٤
Pدرجة الثقة نسبة لليوم الأول		٠,٤٥	٠,٠٧٤	٠,٠٩٨	٠,٠٠٣٨	٠,٠٠٠٨
متوسط شدة تأثير المورفين /ثـا مستأصلة محقونة متلائمة	١٠,٢±١,٣	٧,٢±١,٨	٥,٣±٠,٤	٥,٥±٠,٥	5±٠,٣	5±٠,١
Pدرجة الثقة نسبة لليوم الأول		٠,٠٠٩٩	٠,٠٠٠٢	٠,٠٠٠٣	٠,٠٠٠٦	٠,٠٠٠٣
درجة الثقة مستأصلة محقونـة-سليمة	٠,٠٠١٩	٠,٠٠٣٧	٠,٠٣٣	٠,٠٠٠٠	٠,٠٠٥١	٠,٠٠٠٩
درجـ ـة الثقـ ـة مستأصـ ـلة محقونةومتلائمة-سليمة متلائمة	٠,٣١	٠,٢١	٠,٠٠٠١	٠,٠٠٣٣	٠,٠٠٠٦	٠,٠٠٠٥
Pدرجة الثقة مستأصلة محقونـة-مستأصلة محقونة ومتلائمة	٠,٠٠١١	٠,٤٦	٠,٠٠٠٦	٠,٣٤	٠,٠٧٩	٠,٢٤

يتضح من هذه المعطيات أن حقن خلاصة قشر الكظر للجرذان المستأصلة لم يؤدِ إلى غياب التضخيم في استجابة فقدان الشعور بالألم والمسـجل عنـد الجـرذان المستأصـلة فحسب، بل يسبب أيضاً انحساراً ملحوظاً في هذه الاستجابة مقارنة مع الجرذان السـليمة. وبغض النظر عن إمكانية ارتباط هذا الانحسار بمقدار الجرعة والذي يحتمـل أن يفـوق مستوى هرمونات قشر الكظر المحرضة بالكرب السباحي عند الجرذان السليمة وبشـكل مماثل لكبت فقدان الشعور بالألم إثر حقن كميات إضافية من الإستروجينات (٤٥)، فإننـا

نعتقد أنه بالإضافة إلى الحصار الذي تمارسه هرمونات قشر الكظر على تحرر الأفيونات الداخلية فإن هناك إمكانية لحصار آخر في مستوى المستقبلات التي تتوسط فقدان الشعور بالألم الأفيوني الوساطة وبخاصة المستقبلات mu. فاستئصال الغدة الكظرية يزيد من تأثير المورفين المفقد للشعور بالألم (٦٠) وهذا يتفق مع نتائج دراستنا السابقة (١١) والحالية، في حين يحصر الكورتيكوستيرون تأثير المورفين المسكن للألم والمحرض بحقن الفورمالين عند الجرذان (٦٤).

وهكذا تبين هذه النتائج أن فقدان الشعور بالألم المحرض بالكرب السباحي يتم وفق استجابة تلاؤمية مرتبطة بتراجع تحرر الأفيونات الداخلية، ويرتبط ذلك التراجع بالحصار الذي تمارسه هرمونات قشر الكظر المحرضة بالكرب على تحرر الأفيونات والتي يحتمل أن تتم في مستويات غدية وعصبية ذات صلة وثيقة بأجهزة التسكين في المتعضية من جهة، مع إمكانية إحصار في مستوى المستقبلات التي تتوسط استجابة فقدان الشعور بالألم من جهة ثانية.

المـراجـــع

١-Antoni F. A., Dayanthi G. (١٩٩٠). Secretion of ACTH by perifused isolated rat anterior Pituitary Cells: Pulses of Secretagogue enhace the Secretory response and modify the effect atriopeptin. J Endocrinol , ١٢٥(٣): ٣٦٥-٧٣

.٢-.Barons.A., Gintzler A. R. (١٩٨٧). Effects of Hypophysectomy and dexamethasone treatment on plasma beta-endorphin and pain threshold during pregnancy.Brain Res., ٤١٨ (١): ١٣٨-٤٥.

٣-Blusten J. E; Cicolone I., Bersh J. P. (١٩٩٨). Evedance that adaptation to cold water swim induced analgesia is a learned respanse. Physiology and Behavior, ٦٣, ١, pp١٤٧-١٥٠

٤- Bodnar R. J (١٩٩٠). Effects of opioid peptides on peripheral stimulation and stress-induced analgesia in animals. Crit Rev Neurobiol; ٦ (١): ٣٩-٤٩.

٥- Bodnar R.J,Sikorsky V. (١٩٨٣). Naloxone and cold water swim analgesia parametric consideration individual differencces . Learn. Motiva.١٤،٢٣٢-٢٣٧.

٦- Bodnar R. J., Glusman M., Brutusm., Spiaggia A., Kelly D. D. (١٩٧٩). Analgesia induced by cold-water stress: attenuation following hypophysectomy. Physiol Behav; ٢٣; (١):٥٣-٦٢.

٧- Bogdanov A. I., Bagaeva T. R., Fefelova N. N., Flavetova A. A. (١٩٩٥). Stress - induced analgesia. The role of corticosteroids. Fiziol Zn Im I. M. sechenova, ٨١ (٣) ٦١-٧.

٨- CleM. A., Kalman B. A., Spncer R. L. (٢٠٠٠). Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the action by receptor measures and functional studies. Psychoneuroendocrinology (٢): ١٥١-٦٧.

٩- Dekeyser F. G., Leker R. R., Weidenfeld. (٢٠٠٠) Activation of the adrenocortical axis by surgical stress: involvement of central norepinephrine and interleukin -١. Neuroimmunomodulation., ٧ (٤) : ١٨٢-٨

١٠-Delseppia C., Luschi P., Ghiones., Crosio E., Choleris E., PapiF. (٢٠٠٠). Exposure to a hypogeo –magnetic field or to oscillating magnetic fields similarly reduce stress –induced analgesia in C٥٧ male mice .Lifesci., ٦٦(١٤); ١٢٩٩-٣٠٦.

١١-DiB j. (٢٠٠١). The effects of cold and emotional stress on the threshold of -- algesia on normal and the adrenalectomaized rats. Journal of Damascus Universit.for the Basic Sci.Vol.١٧,No.١,P١١-٢٠.

١٢-Fink G., Robinson I. C., Tannahill L. A. (١٩٨٨). Effects of adrenalectomy and glucocorticoids on the peptides C. R. F-٤١., A.V.P., and oxytocin in rat hypophysial portal blood .j. Physiol (Lond); ٤٠٥:٧٨٥.

١٣-Flor H., Grussers. M. (١٩٩٩). Conditioned stress –induced analgesia in humans. Europ .Sour. of pain, ٣, ٣١٧-٣٢٤.

١٤-Fukunaga H.,Takahashi M., Kaneto H., Yoshikawa M;(١٩٩٩). Effects of Tyr-M.I.F-on stress –Induced analgesia and blockade of development of morphine tolerance by stress in mice Japan.J.pharmacol. ٧٩ (٢); ٢٣١-٢٣٥.

١٥-Fuchs P. N., Melzack R. (١٩٩٥). Analgesia induced by morphine microingection in the lateral hypothalamus of the rat. E. X. P. Neural, ١٣٤ (٢);٢٧٧-٨٠.

١٦-Gauthier C., E. L-Tayeb K., Lichley H. L. A. (١٩٨٦). Glocoregulatory role of cortizol and epinephrene interaction studied in adrenalectomaized dogs. Am. J. Physiol, ٢٥٠, ٤, P. P. E, ٣٩٣-E,٤٠١.

١٧-Giagnoni G., Santagostino A., Grassia A., Fumagalli P., Cori E. (١٩٨٠). Role of adrenergic blocking agents and glucocorticoids on the regulation of pituitary opioid peptides levels . Arch Iut pharmacodyn ther, ٢٤٨(٢):٢٧٢-٩.

١٨-Gravanis A.,Maknigiannakis A., Stounarasc C., Margiovis A. N. (١٩٩٤). Interaction betwen steroid hormones and endometral opioids. Any. Acd. Sci. ٧٣٤; ٢٤٥-٢٥٦.

١٩-Gurevich M., Kohn P. M., Davis C. (١٩٩٤). Exercise-induced analgesia and the role of hermanc١٠٣ (٢١) reactivity in pain sensitivity.J.of sports sciences,١٢،٥٤٩-٥٥٩.

٢٠-Hashimoto M, Ohgami S, Yonemasu Y. (١٩٩١). The role of the paraventricular nucleus and pituitary gland in morphine analgesia. Neurol Med Chir (Tokyo); ٣١ (١٠):٦٢٩-٣٤.

٢١-Herman J. P, Watson S. J, Spencer R. L. (١٩٩٩ Sep), Defense of adrenocorticosteroid receptor expression in rat hippocampus: Effects of stress and strain. Endocrinology; ١٤٠ (٩): ٣٩٨١-٩١.

٢٢-Iguchi Y, Ozaki M, Kishioka S, Tamura S, Yamamoto H (١٩٨٥ jun). The role of the pituitary in the development of electroacupuncture analgesia in rats. Nippon Yakurigaku Zasshi; ٨٥ (٦):٤٥٣-٦٥.

٢٣-Jakoubek B. (١٩٨٤). Analgesia induced by painful stimulation and loranticipation of pain; different mechanisms are operating physiol Bohemoslor; ٣٣ (٢):١٧١-٨.

٢٤-Kelly D. D. (١٩٨٢). The role of endorphens in stress in jucel analgesia. AmNy Acad sci :٣٩٨:٢٦٠-٧١.

٢٥-Kelsey J. E, Hoerman W. A ٤ th, Kimball L. D ٣d, Radack L. S, Carter M. V. (١٩٨٦ Sep). Arcuate nucleus lesions reduce non-opioid S.I.A in rats.Brain Res. ٢٤; ٣٨٢ (٢):٢٧٨-٩٠.

٢٦-Killian P, Holmes B. B, Takemori A. E, Portoghese P. S, Fujimoto J. M. (١٩٩٥ Aug). Cold Water swim stress-and delta-٢ opioid-induced analgesia are modulated by spinal gamma-aminobutyric acid A receptors. J Pharmacol Exp Ther; ٢٧٤ (٢):٧٣٠-٤.

٢٧-La Buda C. J., Sora I., Uni G. R., Fuchs P. N. (٢٠٠٠). Stress-induced analgesia in mu-opioid receptor Knokut mice reveals normal function of delta-opioid receptor system. Brain Res. Vol ٦٩ Issue ١-٢ p١-٥.

٢٨-Lewis J. W., Cannon J. T., Lebeskind J. C. (١٩٨٠). Opioid and nonopioid stress analgesia assessment of to tolrance and gross-tolerance with morphine. J. Neurol; ٣٥٨-٣٦٣.

٢٩-Lim A. T, Oei T. P, Funder J. W. (١٩٨٣ Jul). Prolonged foot-shock induced analgesia: glucocorticoids and non-pituitary opioids are involed. Neuroendocrinology ; ٣٧(١):٤٨-٥١.

٣٠-Lutfy K, Sadowski B, Kwon I. S, Weber E. (١٩٩٤). Morphine analgesia and tolerancein mice selectively berd for divergent swim stress-induced analgesia. Eur J. Pharmacol; ٢٤; ٢٦٥ (٣):١٧١-٤.

٣١-Marek P., Panocka I., Hartmann G. (١٩٨٢). Enhacement of stress-induced analgesia in adrenalectomized mice:its reversal by dexametazon.pharmacol Biochem Behav; ١٦(٣): ٤٠٣-٥.

٣٢-Marx Y. L. (١٩٨٣). Synthesizinig of opioid peptides. Science, vol٢٣٠, p٣٩٥-٩٧.

٣٣–Maurel D, Sage D,Mekaouche M, Bosler O. (٢٠٠٠ Feb١). Glucocorticoids up-regulate the expression of glial fibrillary acidic protein in the rat suprachiasmatic nucleus. Glia;٢٩ (٣): ٢١٢-٢١.

٣٤–Mogil J. S., Strenberg W. F., Balian H, Liebeskind J. C., Sadwski B. (١٩٩٦). Opioid and nonopioid Swim stress-induced analgesia: aparametric analysis in mice. Physiol Behav; ٥٩ (١):١٢٣-٣٢.

٣٥-Mousa S., Miller C. HJr., Couri D. (١٩٨١). Corticosteroid modulation and stress-induced analgesia in rats. Neuroendocrinology, ٣٣ (٥): ٣١٧-٩.

٣٦-Myers D. H., Bell M. E. and Mc Donald T. J, Myers T. R. (١٩٩٩). Lesion of the hypothalamic paraven tricular nucles alters expression of corticotropin releasing factor receptor in the pituitary of late gestation fetal Sheep. Endocrinology ١٤٠: ٤٢٩٢-٤٢٩٩.

٣٧-Nakao K.,Takahashim. Kaneto H, (١٩٩٦). Implication of HTP-Sensitive K Channel in Variaus Stress-Induced analgesia (SIA) in mice. J. Pharmacol; ٧١(٣);٢٦٩-٢٧٢.

٣٨-Panoka I.,Sawdowski B., Marek P.(١٩٨٧).Adrenalectomy and dexametazone deferentially affect postswim antinociception mice selectively berd for high and low stress-Induced analgesia. Physiol Behav. ٤٠(٥): ٥٩٧-٦٠١.

٣٩-Pavlovic Z. W., cooper M. L; Bodnar R. J. (١٩٩٦). Enhacements in swim stress-induced hypothermia, but not fllowing amygdala lesions in rats. Physiol. Behav. ٥٩: ٧٧-٨٢.

٤٠-Pavlovic Z. W., Bodnar R. J. (١٩٩٣). Antinociceptive and hypotermic cross-Talerance be Tween continuoas and intermittent cold-water swims in rats. Physiol. Behav .٥٤: ١٠٨١-١٠٨٤.

٤١-Ricordic. (١٩٨٨). Delayed extra-adrenal epinephrine secretion after be lateral adrenalectomy in rats .Am.J.physiol,٢٤٥،٤,ppE٥٢-E٥٣.

٤٢-Rochford J, Henry J. L. (١٩٨٨). Analgesia induced by continuous versus intermittent cold water swim in the rat: differential effects of intrathecal administration of phentolamine and methysergide. Pharmacol Biochem Behav: ٣١(١):٢٧-٣١.

٤٣-Rochford J. Henry J. L. (١٩٨٨). Lock of effect of adrenal denervation on analgesia elicited by continuous and intermittent cold water swim in the rat. Brain res ; ٥; ٤٤٥(٢):٤٠٤-٦.

٤٤-Rushen J; Boissy A., Terlouw E. M., depassillye A. M, (١٩٩٩). Opioid peptides and physiological responses of dairy cows to social isolation in unfamiliar surroundings.J.Anim. sci ٧٧(١١);٢٩١٨-٢٤

٤٥-Ryan S. M, Maier S. F. (١٩٨٨). The estrous cycle and estrogen modulate stress-induced analgesia. Behav Neurosci;١٠٢(٣):٣٧١-٨٠.

٤٦-Sakurada S; Onodera K; Katsuyama S; Yonezawa A; Arai K; Hayashi T; Furuta S; Sato T; Kisara K.(١٩٩٩). Effects of forced Walking stress on formalin-induced paw licking in mice. Methods Find Exp Clin pharmacol; Vol ٢١ Issue ٧P ٤٦٧-٧٠.

٤٧- Shankar N;Awasthy N; Mago H; Tandon O.P.(١٩٩٩). Analgesic effect of environmental nois: a possible stress response in rats. Ind.J.physiol pharmacol; ٤٣(٣):٣٣٧-٤٦.

٤٨- Sergeev P.V. Shimanovsky N.L.(١٩٨٧). Opiate receptors, in book. Receptor of physiologialy Activ substances,(meditsina) PP-٢٥٨-٢٨٣.

٤٩-Siegfried B., Netto C.A., Izguierdo I. (١٩٨٧). Exposure to novetly induced naltrexone-reversible analgesia in rats. Behave. Neurosci. ١٠١,PP ٤٣٦-٤٣٨.

٥٠-Sprague J. E., suckow M. A; Fitzgerald A. L., Grigdes by C. F., Uetrecht R. L., Maickel R. P. (١٩٩٣). Pharmacological studies of centrifugation – induced analgesia. Pharmacol Biochem Behav; ٤٦(٤): ٩١١-٩١٥.

٥١-Suaudeau C. Costentin J. (٢٠٠٠). Long lasting increase in nociceptive threshold induced in mice by forced swimming: involvement of an endorphinergic mechanism. Stress; ٣(٣):٢٢١-٧.

٥٢-Sumova A; Jakoubek B. (١٩٨٩). Analgesia and impact induced by anticipation stress: involvement of the endogenous opioid peptide system. Brain Res. ٤: ٥٠٣(٢): ٢٧٣-٨٠.

٥٣-Sutton L. C., Fleshner M., Mazzeo R., Maier S. f., Watkins L. R. (١٩٩٤). Apremissive role of cortecosterone in an opioid form of stress-induced analgesia: blockade of opiate analgesia is not due to stress-induced hormone release.Brain Res:٧., ٦٦٣(١): ١٩-٢٩.

٥٤-Strenberg W. F. Liebeskind J. C. (١٩٩٥). The analgesic response to stress;genetic and gender consideractions. Eur J.Anaes thesiol suppl; ١٠:١٤-٧.

٥٥-Strenberg W. F. (١٩٩٩). Sex defferences in the effects of prenatal stress on stress-induced analgesia. Physiol. Behav.٦٨،٦٣-٧٢.

٥٦-Takahashi M. (١٩٩١). stress-induced analgesia. Yakubutsu seishin Kodo;١١(٥);٢٧٩-٩٥.

٥٧-Terman G.W., Morgan M.J.,Libeskind J.C.(١٩٨٦),opioid and non opioid stress-induced analgesia from cold water swim: Importance of stress severity. Brain Res.٣٧٢.pp.١٦٧-١٧١.

٥٨-Terman G. W. Lewis J. W., Liebeskind J. C. (١٩٨٦).Tow opioid forms of stress analgesia: studies of tolerance and cross-tolerance. Brain res;١٢; ٣٦٨(١)١٠١-٦.

٥٩-Tierney. G. Carmody J., Jamieson D. (١٩٩١). Stress analgesia: The opioid analgesia of long swims suppresses the non-opioid analgesia induced by short swims in mice. Pain; ٤٦(١):٨٩-٩٥.

٦٠-Thorn B. E., Bailey R. L., Butler. R. W. (١٩٨٥). Adrenalectomy attenuates stimulation-produced analgesia; Neuropharmacology ; ٢٤(٧):٦٥٥-٧.

٦١-Uht. R. M., Mckelvy J. F., Harrison R. W., Bohn. M. C. (١٩٨٨). Demonstration of glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in

glucocorticoid-sensitive vasopressin and corticotropin-releasing factor neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus .J Neurosci; ١٩ (٤): ٤٠٥-١١،٤٦٨-٩.

٦٢-Valverde O., Leclent C., Beslot F., Parmentier M., Rogues B. P. (٢٠٠٠). Reduction of stress-induced analgesia but not exogenus opioid effects in mice laking C. B, receptors. Eur. J. Neurosci, vol١٢ Issue ٢ P.٥٣٣-٥٣٩.

٦٣-Vaccarino A. L., Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. (١٩٩٩). Endogenus opiates. Peptides., Vol ٢٠, Issue ١٢.P ١٥٢٧-١٥٧٤.

٦٤-Vaccarino A.L.,Nores W.L.,Soignier R.D;Olson R.D.(١٩٩٧).the role of corticosterone in the blockage of to lerance to morphine analgesia by formalin-induced pain in the rat.Neurosci.٢٣٢(٣)PP-١٣٩-١٤٢.

٦٥-Vidal C., Girault J. M; Jacob J. (١٩٨٢). The effect of pituitary remonal on pain regulation in the rat.Brain Res;٤;٢٣٣(١):٥٣-٦٤.

٦٦-Werka T. (١٩٩٧). The effects of the medial and cortical amygdala lesions on post-stress analgesia in rats, Behav Brain Res;٨٦(١):٥٩-٦٥.

٦٧-Wiedenmayer C. P., Barr G. A. (٢٠٠٠). mu opioid receptors in the ventrolateral periagueductal gray mediate stress-induced analgesia but not Immobilty in rat pups.Behav.Neurosci ,Vol ١١٤,Issue I.P ١٢٥-١٣٦.

٦٨-Zhang C. C. (١٩٨٩). The endogenous opiate and non opiate analgesic system,Chen Tzu Yen Chiu; ١٤(٣):٣٠٦-١٤.

الجدول (١) تأثير الكرب بالحرارة المنخفضة في الزمن الكامن لسحب الذيل/ثا عند الجرذان السليمة والجرذان المستأصلة غـددها الكظريـة وتلك المستأصلة غددها والمحقونة بخلاصة الغدة الكظرية.

	جرذان مستأصلة ومحقونة بالخلاصة			جرذان مستأصلة			جرذان سليمة		المجموعة
سليم / خلاصة p	مستأصل / خلاصة p	نسبة للبدئي P	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	سليم/ مستأصلp	نسبة للبدئي P	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	نسبة للبدئي P	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	يوم القياس
٠,٠٢٣	٠,٠٠٦٣		٣,٤+٠,٧	٠,٥٥		٤,٧+٠,٤		٤,٥+٠,٦	القياس البدئي
٠,١٢	٠,٠٠٤٨	٠,٠٠٠١	٦+٠,٥	٠,٠٠٧٦	٠,٠٠١٥	١٠,٦+٢,٢	٠,٠٠٠١	٧+٠,٦	اليوم الأول
٠,٠٢٢	٠,٠٠١٣	٠,٠٠٠٦	٥,٤+٠,٤	٠,٠٠٢٢	٠,٠٠٠٧	١٠,٢+١,٧	٠,٠٠١٣	٦,٣+٠,٦	اليوم الثاني
٠,٠١٢	٠,٠٠٠٠	٠,٠٠٨٨	٤,٧+٠,٥	٠,٠٠٠٠	٠,٠٠٠٠	١١,٣+١	٠,٠٠٤٣	٦+٠,٦	اليوم الثالث
٠,٠٠٢٥	٠,٠٠٠٦	٠,٧٣	٤,٢+٠,٥	٠,٠٠٠٦	٠,٠٠٠١	٩,٦+١,٣	٠,٠٠٣٢	٦,١+٠,٦	اليوم الرابع
				٠,٠٦٤	٠,٠١٥	٧,٧+٢	٠,٠١٢	٥,٨+٠,٧	اليوم الخامس
				٠,٠٠١١	٠,٠٠١٥	٨,٥+١,٤	٠,٠٣	٥,٤+٠,٤	اليوم السادس
				٠,٠٠٠٧	٠,٠٠٠٢	٩,١+١,٢	٠,١١	٥,١+٠,٢	اليوم السابع
				٠,٠١٨	٠,٠١٧	٦,٩+١,٤	٠,٥٣	٤,٧+٠,٤	اليوم الثامن
					٠,٠٣٢	٦,٥+١,٤			اليوم التاسع
					٠,٠٠٣٨	٧,٢+١,٢			اليوم العاشر
					٠,١٣	٦,١+١,٨			اليوم الحادى عشر
					٠,٠٤٣	٦,٢+١,٣			اليوم الثانى عشر
					٠,٠٣٢	٥,٤+٠,٥			اليوم الثالث عشر
					٠,١٤	٥+٠,٢			اليوم الرابع عشر

opinon

الجدول (٢) تأثير التعرض اليومي للكرب بالحرارة المنخفضة (١٧م° ممدة ٤ دقائق) على الزمن الكامن لسحب الذيل /ثـا عنـد الجـرذان السليمة والجرذان المستأصلة غددها الكظرية والجرذان المستأصلة غددها الكظرية والمحفونة بخلاصة الغدة الكظرية والتي حرض لديها جميعا التحمل المورفيني (١٠ ملغ /كغ /يوم).

المجموعة	الجرذان سليمة متحملة		الجرذان مستأصلة متحملة			جرذان مستأصلة ومحفونة بالخلاصة ومتحملة			
يوم القياس	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	درجة الثقة P نسبة للبدئي	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	P درجة الثقة نسبة للبدئي	P سليم متحمل /مستأصل متحمل	الزمن الكامن لسحب الذيل /ثا	P درجة الثقة نسبة للبدئي	Pمستأصل متحمل/ خلاصة متحمل	Pسليم متحمل /خلاصة متحمل
القياس البدئي	٥,٤±٠,٤		٥±٠,٤		٠,١٩	٤,٢±٠,٦		٠,٠٢٥	٠,٠٠٤٣
اليوم الأول	٥,٢±٠,٧	٠,٦١	٥,٨±٠,٧	٠,٠٥	٠,١٨	٥,٤±٠,٤	٠,٠٠٤	٠,٢٤	٠,٦٤
اليوم الثاني	٥,٥±٠,٩	٠,٧٣	٦,٣±٠,٥	٠,٠٠٢٣	٠,١٣	٤,٧±٠,٥	٠,١٤	٠,٠٠٠٨	٠,٠٩٦
اليوم الثالث	٥,٦±٠,٨	٠,٥٢	٥,٦±٠,٧	٠,١٢	٠,٩٤	٤,٦±٠,٥	٠,٢	٠,٠٢٧	٠,٠٤٢
اليوم الرابع	٥,٢±٠,٧	٠,٦٦	٥,٢±٠,٢	٠,٤٥	٠,٦٤	٤,٣±٠,٣	٠,٧٥	٠,٠٠١٥	٠,١
اليوم الخامس			٥,١±٠,٤	٠,٠٣					
اليوم السادس			٤,٥±٠,٣	٠,٠٦٢					
اليوم السابع			٤,٢±٠,٤	٠,٠١٢					
اليوم الثامن			٣,٩±٠,٦	٠,٠٠٣٨					

الجدول (٣) متوسط شدة تأثير المورفين /ثا عند الجرذان السليمة المتلائمة مع الكرب بالحرارة المنخفضة.

يوم القياس	اليوم الأول	اليوم الثاني	اليوم الثالث	اليوم الرابع	اليوم الخامس	اليوم السادس	اليوم السابع
متوسط شدة تأثير المورفين / ثا سليم	١٢,٥+٢,٥	١٠,٥+١,٩	٨,٤+١,٣	٨,١+٠,٢	٦,٧+٠,٦	٦.+٠,٢	٥,١+٠,٥
درجة الثقة نسبة لليوم الأول		٠,١٧	٠,٠١١	٠,٠٠٨٢	٠,٠٠٣	٠,٠٠١٦	٠,٠٠٠٩
متوسط شدة تأثير المورفين / ثا سليم-متلائم	١١,٤+٢,٢	٨,٥+١,٥	٩,٣+١	٩,١+١,٧	٧,٣+٠,٦	٦,٩+٠,٥	٥,١+٠,٣
درجة الثقة نسبة لليوم الأول		٠,٠٣٣	٠,٠٨٤	٠,٠٨٢	٠,٠٠٨٤	٠,٠٠٥٦	٠,٠٠١١
درجة الثقة سليم - سليم متلائم	٠,٤٨	٠,٠٨٤	٠,٢٣	٠,٢٢	٠,١٤	٠,٠١٩	٠,٧٣

الجدول (٤) متوسط شدة تأثير المورفين /ثا عند الجرذان المستأصلة غددها الكظرية والجرذان المستأصلة غددها الكظرية المتلائمة مع الكرب بالحرارة المنخفضة.

يوم القياس	اليوم الأول	اليوم الثاني	اليوم الثالث	اليوم الرابع	اليوم الخامس	اليوم السادس	اليوم السابع	اليوم الثامن	اليوم التاسع	اليوم العاشر
متوسط شدة تأثير المورفين /ثا مستأصل	١٢,٤+٢,٧	٩+٢,٨	٩,٢+١,٥	٧,٧+٢,٢	٧,٧+٢,١	٧,١+١,٤	٦,٧+١,٣	٦,٨+٠,٤	٦+٤	٥,٥+٠,٣
درجة الثقة نسبة لليوم الأول		٠,٠٦٧	٠,٠٣٨	٠,٠١	٠,٠٠٩١	٠,٠٠٤٣	٠,٠٠٣٢	٠,٠٠٣٤	٠,٠٠٢٤	٠,٠٠١٧
متوسط شدة تأثير المورفين /ثا مستأصل -متلائم	١٠,٤+٢,٤	٥,٧+٠,٩	٥,٧+١	٥,٢+٠,٤						
درجة الثقة نسبة لليوم الأول		٠,٠٠٤٦	٠,٠٠٥١	٠,٠٠٣٧						
درجة الثقة مستأصل - مستأصل متلائم	٠,٢٢	٠,٠٣٥	٠,٠٠٢٢	٠,٠٤٤						

الجدول (٥) تأثير استئصال الغدة الكظرية على الزمن الكامن لسحب الذيل بالثانية.

يوم القياس	القياس البدئي	اليوم الخامس	اليوم السادس	اليوم السابع	اليوم الثامن	اليوم التاسع	اليوم العاشر	اليوم الحادي عشر	اليوم الثاني عشر
الزمن الكامن لسحب الذيل	٤,٤± ٠,٧	٤,٨± ٠,٧	٥,١± ٠,٨	٥,١± ٠,٦	٥,٢± ٠,٤	٥,٦± ١	٥,٥± ٠,٦	٤,٧± ٠,٦	٤,٤± ٠,٤
درجة الثقة p نسبة للبدئي		٠,٠٥٠	٠,٠٠٩١	٠,٠٠١٦	٠,٠٠٠٤	٠,٠٠١٤	٠,٠٠٠٠	٠,١٤	٠,٨٠