

## **Role of capsaicin receptors in periaqueductal gray on pain modulation in diabetic rats**

**Shirafkan T<sup>1\*</sup>, Sarihi A<sup>2</sup>, Komaki AR<sup>2</sup>**

1- Department of Biology, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, I. R. Iran.  
2- Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I. R. Iran.

Received 9 December, 2012; Accepted 6 July, 2013

### **Abstract:**

**Background:** Numerous studies have shown the presence of capsaicin (CAP) receptors in periaqueductal gray (PAG) area. The aim of this study was to examine the role of CAP receptors in PAG on pain modulation in diabetic neuropathic (NP) rats.

**Materials and Methods:** This experimental study was carried out on 24 male rats in 4 groups (n=6): normal - saline; normal - capsaicin; NP - saline and NP - capsaicin. To investigate the effect of intra-PAG injection of capsaicin (10 nmol/ul) or saline on pain modulation, tail flick (TF), hot plate and Von frey tests were used. To induce NP, a single dose of streptozotocin (55 mg/kg, i.p) was injected.

**Results:** In normal rats, 5 and 15 min after the injection into PAG, CAP showed an analgesic effect in TF test ( $P<0.001$ ), but no analgesic effect in NP rats. Moreover, CAP had neither effect on pain induction in normal rats in thermal (Hot plate) and tactile (Von frey) stimulus nor on allodynia in NP rats.

**Conclusion:** It seems that in NP rats, CAP injection into PAG had no effect on pain modulation.

**Keywords:** Periaqueductal gray area, Diabetic neuropathy, Pain, Capsaicin

**\* Corresponding Author.**

**Email:** Tt\_shirafkan@yahoo.com

**Tel:** 0098 918 914 5487

**Fax:** 0098 811 252 2905

**Conflict of Interests: No**

— Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences September, 2013; Vol. 17, No 4, Pages 345-351

**Please cite this article as:** Shirafkan T, Sarihi A, Komaki AR. Role of capsaicin receptors in periaqueductal gray on pain modulation in diabetic rats. *Feyz* 2013; 17(4): 345-51.

# بررسی نقش گیرنده‌های کاپسایسین ناحیه خاکستری دور مجرایی بر انتقال درد در موش-های صحرایی نر مبتلا به نوروپاتی دیابتی

طلیعه شیرافکن<sup>۱</sup> ، عبدالرحمان صریحی<sup>۲</sup> ، علیرضا کمکی<sup>۲</sup>

خلاصه:

سابقه و هدف: حضور گیرنده‌های کاپسایسین در ناحیه خاکستری دور مجرایی (PAG) نشان داده شده است. هدف از این مطالعه، بررسی نقش گیرنده‌های کاپسایسین PAG بر انتقال درد در موش‌های صحرایی نر مبتلا به نوروپاتی دیابتی (NP) بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع تجربی آزمایشگاهی بود، که در آن از ۲۴ سر موش صحرایی نر به صورت ۴ گروه ۶ تایی شامل: سالم- سالم، سالم - کاپسایسین، نوروپاتی - سالمین و نوروپاتی - کاپسایسین استفاده شد. موش‌ها با استفاده از تست‌های تکان دم، صفحه داغ و ون فری جهت بررسی میزان درد بر اثر تزریق داخل PAG کاپسایسین (۱۰ nmol/ul) یا سالمین مورد مطالعه قرار گرفتند. جهت الگا، استرپتوزوتونسین (۵۵ mg/kg) به صورت داخل صفاقی و تک دوز تزریق شد.

نتایج: کاپسایسین درون PAG در موش‌های سالم اثر بی‌دردی را در دقایق ۵ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق در تست تکان دم نشان داد ( $P<0.001$ )، اما در موش‌های NP چنین اثری دیده نشد. کاپسایسین در موش‌های سالم اثری بر رفلکس درد نسبت به محرك‌های حرارتی (هات پلت) و مکانیکی (ون فری) نداشت و در موش‌های NP نیز بر آلدودینا بی‌تأثیر بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که در موش‌های NP گیرنده‌های کاپسایسین PAG در کاهش حساسیت به محرك‌های دردزا نقشی را ایفا نمی‌کنند.

واژگان کلیدی: ناحیه خاکستری دور مجرایی، نوروپاتی دیابتی، درد، کاپسایسین

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۳۵۱-۳۴۵

## مقدمه

برای مثال در دوزهای ۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم مدت زمان بی‌دردی ۵ تا ۷ دقیقه است که با کاهش دوز ماده این زمان بی‌دردی کاهش می‌یابد [۲]. یکی از محل‌هایی که دارای گیرنده کاپسایسین است، ماده خاکستری دور مجرایی است که به‌وسیله تحريك کننده‌های فیزیکی و شیمیایی مختلفی تحريك می‌شود. از جمله مهمترین تحريك کننده‌های این گیرنده دمای بالای ۴۳ درجه سیلیسیوس و کاپسایسین می‌باشد [۴،۳]. هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های کاپسایسین ناحیه خاکستری دور مجرایی بر انتقال درد در موش‌های صحرایی نر مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از ۲۴ سر موش صحرایی نر استفاده گردید. حیوانات تحت سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ۸ صبح) با دمای ۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. موش‌ها از موسسه انتستیو پاستور ایران با وزن ۸۰ گرم خریداری گردید و تا زمان رسیدن به وزن مناسب نگهداری شدند. آب و غذای استاندارد به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داده شد. در این مطالعه هر یک از موش‌ها فقط در یکی از گروه‌های آزمایشی مورد استفاده قرار گرفت. جهت ایجاد دیابت در دو گروه تجربی ابتدا میزان قند خون اندازه‌گیری شد؛ به‌طوری‌که قند خون طبیعی (زیر ۱۵۰ mg/dl) داشتند. سپس استرپتو-

درد یکی از فرآیندهای مهمی است که توسط مکانیسم‌های مختلف در سیستم عصبی مرکزی کنترل می‌شود. دیابت نوع دو که شایع‌ترین نوع دیابت بوده و ۹۰ درصد افراد مبتلا به دیابت در این گروه قرار دارند، یکی از علل به وجود آورنده در نوروپاتیک است [۱]. امروزه از مهمترین بحث‌های مطرح در جوامع بشری و پژوهشکار اهمیت و نقش گیاهان داروی است. کاپسایسین اسید موجود در داخل فلفل است که در برخی مطالعات مشخص شده است این ماده در انتقال درد و سیستم ضد دردی دخالت داشته و در آزمایشات ارتباطی بین تزریق غلظت‌های مختلف از این ماده و ادراک درد مشاهده شده است؛ به‌طوری‌که با تزریق زیر پوستی دوزهای مختلف دوره و زمان بی‌دردی تغییر می‌یابد.

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، گروه زیست‌شناسی، همدان، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان

\* لشانی نویسنده مسئول:

همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی  
تلفن: ۰۸۱۱ ۲۵۲۹۰۵-۰۹۱۸ ۹۱۴۵۴۸۷

پست الکترونیک: Tt\_shirafkan@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۰۹/۱۵ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۰۴/۱۵

ناحیه PAG تزریق شد. مدت زمان تزریق ۴۵ تا ۶۰ ثانیه طول کشید. موش‌های گروه کنترل نیز به همین روش نیم میکرولیتر سالین در داخل PAG دریافت کردند. از تست‌های تکان دم، صفحه داغ و ون فری برای تعیین تغییرات در پاسخ‌های گیرنده درد استفاده شد. در تست تکان دم (TF) که روشی قابل اعتماد برای ارزیابی درد در موش‌های کوچک و بزرگ است، اشعاعی با شدت زیاد در نقاط مختلف دم متمرکز می‌گردد و مدت زمان تاخیر در بروز رفلکس نخاعی که منجر به خارج کردن دم از مسیر تابش می‌گردد به عنوان Tail-Flick latency بیان می‌شود. چون هر حیوان در یک فاصله زمانی یک ساعته بایستی هر ۱۵ دقیقه یکبار مورد تست قرار گیرد، با حذف نواحی ابتدایی و انتهایی، دم به چهار قسمت مساوی تقسیم و علامت‌گذاری شد. تست از ابتدای دم به طرف انتهای انجام شد. حرکات ناگهانی و سریع دم حیوان جهت خارج شدن از مسیر تابش نور که حاکی از آستانه بروز درد بود، به عنوان زمان پاسخ ثبت می‌شد. با توجه به اینکه در شدت نور تنظیمی به صورت فوق بعد از گذشت ۱۰ ثانیه از تابش نور بافت دم حیوان تخریب می‌شود و حساسیت گیرندها نسبت به محرك حرارتی در درد تغییر می‌کند، در صورت عدم بروز پاسخ رفلکس دم طی ۱۰ ثانیه از زمان شروع تابش، جریان حرارتی بایستی (بر اساس تنظیم قبلي دستگاه) قطع گردد که این زمان به عنوان زمان cut off در نظر گرفته شد [۸]. در تست صفحه داغ سطح فلز ۵۱-۵۰ درجه سانتی‌گراد تنظیم گردید و عکس العمل برای لیس زدن پای جلو حیوان روی صفحه به عنوان آستانه تحمل موش در نظر گرفته شد. برای انجام تست ون فری قلم‌هایی طراحی شده‌اند که توک این قلم‌ها دارای موهای پلاستیکی با ضخامت‌های (گرم) متفاوت هستند. ۱۵ دقیقه قبل از شروع تست موش را داخل دستگاه قرار می‌دهیم تا به محیط عادت کند. سپس، زمانی که حیوان به طور کامل بی‌حرکت گردد، به ترتیب از قلم‌های کوچک به سمت قلم‌های بزرگ کف پای موش را تحریک کرده و این عمل سه مرتبه تکرار شد و شماره هر قلمی که موش به آن واکنش نشان می‌داد و پای خود را می‌کشید یادداشت می‌شد (شماره قلم‌های تست: ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۲۰ گرمی). در پایان تمام آزمایشات مغز هریک از موش‌ها خارج شده و جهت انجام مطالعات بافت شناسی مورد استفاده قرار گرفت و نمونه‌هایی که مورد تایید بافت شناسی قرار نگرفتند از بررسی آماری حذف شدند. گروه‌ها در ابتدای ۸ تایی انتخاب شدند که با توجه به خطای در کانول گذاری و یا کنده شدن کانول‌ها تا پیش از آزمایشات در هر گروه تعداد قابل قبول ۶ سر در هر گروه جهت آنالیز باقی ماند.

زوتوسین (STZ) به میزان ۵۵mg/kg وزن بدن برای ایجاد دیابت به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. مکانیسم اثر STZ از طریق تولید رادیکال‌های آزاد مثل سوپراکسید- هیدروژن پراکسید و نیتریک- اکسید و هم‌چنین تخریب پیوستگی DNA است [۶,۵]. STZ جهت اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها ۴ روز پس از تزریق از ورید ناحیه دم موش‌ها نمونه خون گرفته شد و توسط دستگاه گلوكومتر میزان قند خون اندازه‌گیری شد. تنها حیواناتی به عنوان دیابتی وارد مطالعه شدند که میزان قند خون آنها بالای ۲۵۰ mg/dl بود. ۲۸ روز پس از تزریق STZ نوروپاتی دیابتی با استفاده از تست‌های صفحه داغ و ون فری تائید شد.

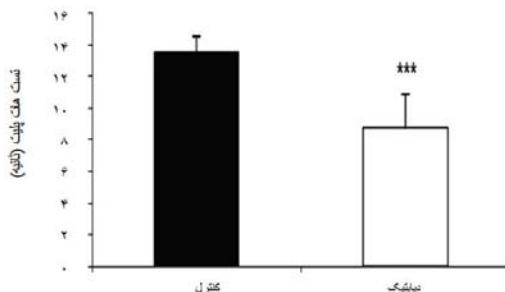
#### جراحی و کانول گذاری

برای جراحی و کانول گذاری ۱۲ ساعت قبل از کانول گذاری حیوان از آب و غذا محروم شد. حیوان ابتدا به وسیله تزریق پنتوباربیتال سدیم ۲۰ درصد به میزان ۱۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی بی‌هوش می‌شد، سپس داخل دستگاه استریوتاکسی قرار می‌گرفت. از نقطه برگما بر اساس مختصات موجود در اطلس Paxinos و Watson [۷] برای PAG، سوزن دستگاه را ۸/۴ میلی‌متر به سمت پایین و ۱/۹ میلی‌متر در سمت راست (DV:5mm, AP:-8.4mm, ML:+1.9mm) سپس سوراخی به قطر سر سرنگ کانول راهنمای (سر سوزن G23) توسط مته دستی در جمجمه ایجاد گردید و کانول راهنمای توسط دستگاه استریوتاکس زیر سخت شامه بالای ناحیه PAG قرار گرفت. توسط پیچ عینک ضد عفونی شده و سیمان (آکریل دندانپزشکی) کانول ثابت شد. برای جلوگیری از بسته شدن مجرای کانول یک سوزن آگشته به پارافین داخل مجرای کانول قرار گرفت. بعد از پایان کانول گذاری دوره ریکاوری سپری شد و حداقل ۱۰ روز به موش‌ها استراحت داده شد تا استرس جراحی بر طرف گردد. پس از سپری شدن دوره ریکاوری (۱۰ روز پس از جراحی) موش‌ها برای تزریق دارو و تست مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در ۴ گروه ۶ تایی: دو گروه موش‌های سالم و دو گروه موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی (گروه‌های دریافت‌کننده سالین: سالم و نوروپاتی دیابتی و گروه‌های دریافت‌کننده کاپسایسین: سالم و نوروپاتی دیابتی) با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم و به صورت تصادفی گروه بندی شدند.

#### تزریق

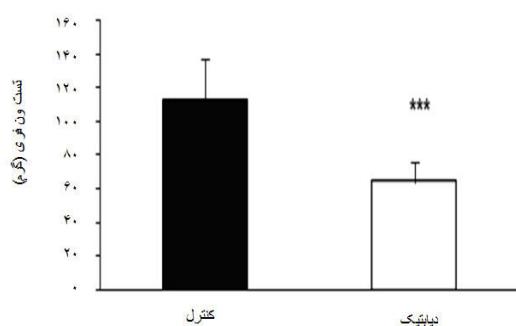
با استفاده از کانول تزریقی (با سر سوزن G ۳۰) و سرنگ همیلتون ۵ دقیقه قبل از تست مقدار نیم میکرولیتر کاپسایسین در

در ادامه برای اطمینان از آلودگی دو گروه کنترل و مبتلا به نوروپاتی دیابتی با استفاده از آزمون غیر زوج دانشجویی در تست هات پلیت و ون فری مقایسه شدند که نتایج، بروز آلودگی در گروه مبتلا به نوروپاتی دیابتی را تائید نمود (شکل‌های شماره ۳، ۴).



شکل شماره ۳- میزان بروز درد در دو گروه کنترل و مبتلا به نوروپاتی دیابتی با استفاده از تست هات پلیت مقایسه شده است. \*\*\*تفاوت معنی داری  $P<0.001$  نسبت به گروه کنترل.

داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است.



شکل شماره ۴- میزان بروز درد در دو گروه کنترل و مبتلا به نوروپاتی دیابتی با استفاده از تست ون فری مقایسه شده است.

\*\*\*تفاوت معنی داری  $P<0.001$  نسبت به گروه کنترل.

داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است.

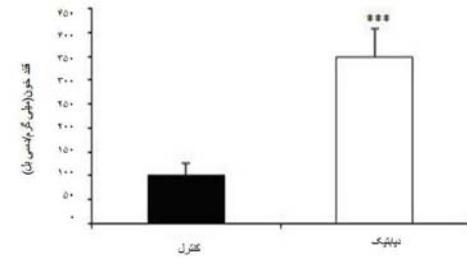
نتایج حاصل از اثر تزریق داخل ناحیه PAG کاپسایسین بر انتقال درد در موش‌های سالم بهروش تست تکان دادن دم با استفاده از آزمون ANOVA Repeated Measures در هر دو گروه تفاوت معنی دار گروه آزمون نسبت به گروه کنترل را نشان داد. هم‌چنین، آزمون توکی در زمان ۱۵ و ۵ دقیقه پس از تزریق تفاوت معنی دار بین دو گروه را با  $P<0.001$  نشان داد. این نتایج نشان می‌دهد که کاپسایسین در مدت زمان ۵ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق سبب کاهش درد (افزايش مدت زمان تحمل به درد) در تست تکان دم می‌شود (شکل شماره ۵).

### تجزیه و تحلیل آماری

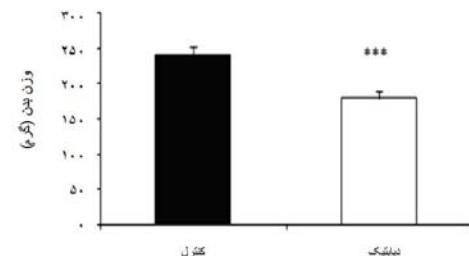
بدین منظور با استفاده از نرم افزار آماری SPSS برای بررسی وجود تفاوت درون گروهی از آزمون آنالیز واریانس با مدل Repeated Measures استفاده شد. هم‌چنین، برای مقایسه بین گروه‌ها در هر کدام از زمان‌های آزمایش از تست متعاقب توکی (Tukey) استفاده شد. در مقایسه دو به دو گروه‌ها در برخی پارامترها از آزمون غیر زوج دانشجویی استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین مثبت، منفی معیار (SEM) برای هر یک گروه در نظر گرفته شد و در تمامی مراحل  $P<0.05$  به عنوان سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شده است.

### نتایج

برای اطمینان از وجود دیابت دو تست اندازه‌گیری سطح قند خون و وزن بدن و برای اطمینان از وجود نوروپاتی دیابتی تست هات پلیت و ون فری انجام پذیرفت. نتایج حاصل از تست قند خون با استفاده از آزمون غیر زوج دانشجویی نشان داد که گروه‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین نسبت به گروه سالم افزایش معنی داری را در میزان گلوکوز خون نشان می‌دهند ( $P<0.001$ ) (شکل شماره ۱). هم‌چنین، نتایج حاصل از اندازه‌گیری وزن بدن دو گروه با استفاده از آزمون غیر زوج دانشجویی نیز تفاوت معنی دار گروه آزمون نسبت به گروه کنترل را نشان داد ( $P<0.001$ ) (شکل شماره ۲).

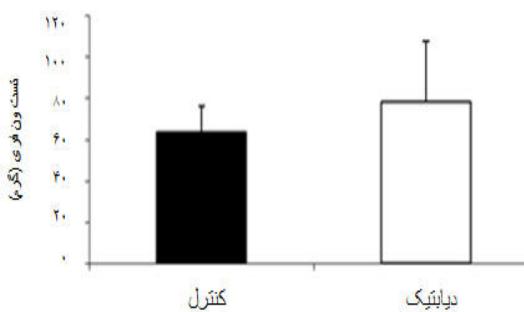


شکل شماره ۱- نتایج اندازه‌گیری قند خون پس از القاء دیابت توسط استرپتوزوتوسین. داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است. \*\*\*تفاوت معنی داری  $P<0.001$  نسبت به گروه کنترل. (n=۱۲)

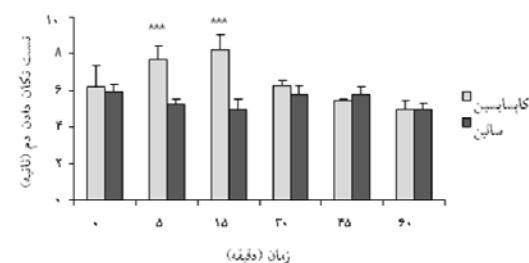


شکل شماره ۲- نتایج اندازه‌گیری وزن بدن پس از القاء دیابت توسط استرپتوزوتوسین. داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است. \*\*\*تفاوت معنی داری  $P<0.001$  نسبت به گروه کنترل. (n=۱۲)

همچنین، در تزریق داخل PAG کاپسایسین بر انتقال درد (بروز آلودینیا) در موش‌های سالم به روش تست ون فری نیز با استفاده از آزمون غیر زوج دانشجویی تفاوت معنی‌دار گروه آزمون نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (شکل شماره ۸).

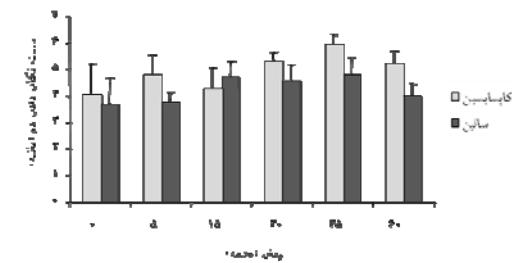


شکل شماره ۸- نتایج بررسی اثر تزریق داخل PAG کاپسایسین بر انتقال درد (بروز آلودینیا) در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی به روش تست ون فری (n=۱۲). داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است.



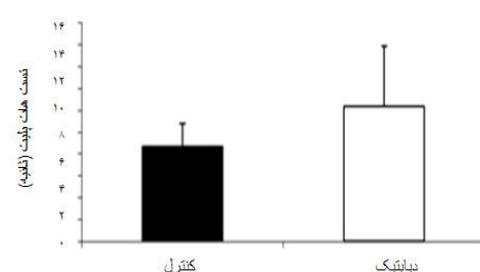
شکل شماره ۵- نتایج بررسی اثر تزریق داخل ناحیه PAG کاپسایسین بر انتقال درد در موش‌های سالم در مدل تکان دم. داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است (n=۶). تفاوت معنی‌داری  $P < 0.001$  نسبت به گروه کنترل.

نتایج حاصل از اثر تزریق داخل PAG کاپسایسین بر انتقال درد در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی به روش تست تکان دادن دم با استفاده از آزمون Repeated Measures ANOVA نشان داده شده است (n=۶). فاکتور زمان در هر دو گروه تفاوت معنی‌دار گروه آزمون نسبت به گروه کنترل را نشان نداد (شکل شماره ۶).



شکل شماره ۶- نتایج بررسی اثر تزریق داخل PAG کاپسایسین بر انتقال درد در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی در مدل تکان دم (n=۶). داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است.

تزریق داخل PAG کاپسایسین بر انتقال درد (بروز آلودینیا) در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی به روش تست هات پلیت با استفاده از آزمون غیر زوج دانشجویی تفاوت معنی‌دار گروه آزمون نسبت به گروه کنترل را نیز نشان نداد (شکل شماره ۷).



شکل شماره ۷- نتایج بررسی اثر تزریق داخل PAG کاپسایسین بر انتقال درد (بروز آلودینیا) در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی به روش تست هات پلیت (n=۶). داده‌ها به صورت  $\bar{X} \pm SD$  نشان داده شده است.

است که کاپسایسین از طریق تحریک نورون‌های PAG و یا از طریق مهار نورون‌های گاباژیک اثر ضد دردی خود را اعمال می‌کند [۱۵]. در مطالعه حاضر نیز ماده کاپسایسین به داخل ناحیه پشتی شکمی PAG تزریق گردید و اثرات این تزریق توسط تست‌های تکان دادن دم، هات پلیت و ون فری در موش‌های صحرایی نر سالم و مبتلا به نوروپاتی بررسی شد. در موش‌های سالم مانند نتایج Starowicz تزریق کاپسایسین باعث کاهش معنی‌داری در پاسخ به درد در تست تکان دادن دم شد، اما در موش‌های مبتلا به نوروپاتی، کاپسایسین اثر معنی‌داری در کاهش درد در تست تکان دم نشان نداد. در تست هات پلیت و ون فری نیز چه در موش‌های سالم و چه در موش‌های مبتلا به نوروپاتی اثر معنی‌داری در کاهش پاسخ به محرك حرارتی تست هات پلیت و محرك مکانیکی تست ون فری مشاهده نشد.

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از تحقیق حاضر چنین به نظر می‌رسد که تزریق کاپسایسین به PAG در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی اثری نشان نمی‌دهد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله مراتب قدردانی خود از گروه فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی همدان که در انجام این پژوهه مساعدت داشتند را ابراز می‌داریم.

### References:

- [1] Hal JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. p. 963-6.
- [2] Donald A, Thomas K, Baumann H, Robert H. Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. Department of Anesthesiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510, U.S.A. Available online; 2003(21).
- [3] Lehringer AL, Nelson DL. Principles of biochemistry. New York worth publishers; 1993. p. 606.767.
- [4] Huang SM, Bisogno T, Trevisani M, Al-Hayani A, De Petrocellis L, Fezza F, et al. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(12): 8400-5.
- [5] Rogani M, Baloch Nezhad Mogarad T, Sagadi M, Kavandi A, Kargar sharif F. Analgesic effect of oral administration and longterm nigella sativa in diabetic rats. *J Med Sci Yazd* 2007; 14(2): 38-9. [in Persian]
- [6] Palazzo E, De Novellis V, Marabese I D, Cuomo D, Rossi F, Berrino L, Rossi F, Maione S. Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociceptionEur. J. Pharmacol; 2002(439) 69-75.
- [7] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic press, San Diego; 1986. p. 77.
- [8] King TE, Joynes RL, Grau JW. Tail-flick test: II The role of supraspinal systems and avoidance learning. *Behav Neurosci* 1997; 111(4): 754-67.
- [9] Morgado C, Terra PP, Tavares I. Neuronal hyperactivity at the spinal cord and periaqueductal grey during painful diabetic neuropathy: effects of gabapentin. *Eur J Pain* 2010; 14(7): 693-9 .
- [10] Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, et al. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of

سرکوب کند [۱]. با توجه به اینکه ترکیب‌های دارویی مانند سالسیلات‌ها و ترکیبات ضد التهابی غیر استروییدی عاری از عوارض جانبی برای درمان برخی از حالات درد حاد و مزمن به‌ویژه در مورد دیابت قندی یافت نمی‌شود، لذا توجه محققان زیادی به ترکیبات دیگر جلب شده است [۵]. عوامل اگزوژن و اندوزن فیزیکی و شیمیایی زیادی باعث تحریک گیرنده کاپسایسین می‌شوند که از مهمترین این عوامل دمای بالای ۴۳ درجه سانتی-گراد و کاپسایسین می‌باشند. تحریک این گیرنده در انتقال و مدولاسیون درد دخالت دارد [۱۱،۱۰]. شبیانی با تزریق کاپسایسین به داخل بطن مغزی نوزاد موش صحرایی مشاهده کرد که این ماده به وسیله اثر نوروتوکسیک خود باعث نابود شدن دائمی فیبرهای آوران اولیه نوع C می‌شود که در نتیجه باعث کاهش پاسخ به محرك‌های دردزای شیمیایی، حرارتی و مکانیکی می‌گردد [۱۲]. در یک تحقیق با تحریک گیرنده‌های کاپسایسین (گیرنده‌های وانیلوئیدی نوع ۱) در ناحیه خاکستری دور قناتی نشان داده شده است که این گیرنده‌ها در انتقال درد در موش‌های مبتلا به نوروپاتی دیابتی نیز نقش دارند [۱۳]. و همکاران Starowicz [۱۴] کاپسایسین را در PAG تزریق کرده و بی دردی ناشی از اثر تزریق کاپسایسین که پیش از این توسط Palazzo گزارش شده بود را تایید کردند. البته نواحی تزریق این دو با هم متفاوت بودند (ماده خاکستری دور مجرایی دارای نواحی متفاوتی است). هم‌چنین، در یک مطالعه McGaraughty و همکاران ۱۰ نانومول کاپسایسین را به ناحیه پشتی جانبی PAG تزریق نموده و در ابتدا پردردی مشاهده گردید و با کمی تاخیر بی دردی به وجود آمد. مکانیسم اثر کاپسایسین در این مطالعه بدین گونه توصیف شده

- TRPV1 antagonists. *J Neurosci* 2006; 26(37): 9385–93.
- [11] Everaerts W, Gees M, Alpizar YA, Farre R, Leten C, Apetrei A, et al. "The capsaicin receptor TRPV1 is a crucial mediator of the noxious effects of mustardoil. *Curr Biol* 2011; 21(4): 316, 21.
- [12] Sheybani V, Estaki H, Noorbakhsh M, Ganji F. Capsaicin injection in neonatal barrel cortex neuron activity in mustache rat. *J Cell* 2003; 14(2): 85-90. [In Persian]
- [13] Mohammadi-Farani A, Sahebgharani M, Sepehrizadeh Z, Jaber E, Ghazi-Khansari M. Diabetic thermal hyperalgesia: Role of TRPV1 and CB1 receptors of periaqueductal gray. Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Tehran University of Accepted 25 February 2010. *Brain Res* 2010; 1328: 49-56.
- [14] Starowicz K, Maione S, Cristina L, Palazzo E, Marabese I, Rossi F, et al. Tonic endovanilloid facilitation of glutamate release in brainstem descending antinociceptive pathways. *J Neurosci* 2007; 27(50): 13739-49.
- [15] McGaraughty S, Chu KL, Bitner RS, Martino B, El Kouhen R, Han P, et al. Capsaicin infused into the PAG affects rat tail flick responses to noxious heat and alters neuronal firing in the RVM. *J Neurophysiol* 2003; 90(4): 2702-10.