اثر تستوسترون اگزوژن و داروی Finasteride بر بی دردی ناشی از مورفین در موش های سوری نر با استفاده از تست فرمالین

سیما نصری*[۱]، نامدار یوسف وند[۲]، سیمین خانی[۱]

۱) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز تهران

۲) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه رازی کرمانشاه

تاریخ دریافت: ۸۹/۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۰/٤

چکیده

مقدمه: شدت حس درد در دو جنس نر و ماده متفاوت است. این اختلاف نشان می دهد که هورمون های جنسی ممکن است بر درد اثر داشته باشند. یکی از این متغیرها تاثیر احتمالی هورمون های با منشاء غیر گنادی بر درد است. هدف از این تحقیق اثرتستوسترون اگزوژن و فیناسترايد(داروی ضد آندروژن) بر بی دردی ناشی از مورفین در موش سوری نر با استفاده از تست فرمالین بود.

مواد و روش ها:در پژوهش حاضر موش های سوری نر به ۶ گروه تقسیم شدند: نرمال سالین، تستوسترون، حلال تستوسترون، مورفین و یا داروی ضد آندروژن فیناسترايد. از همه گروه ها تست فرمالین گرفته شد و داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته های پژوهش: بی دردی ناشی از مورفین در گروهی که تستوسترون(یا حلال تستوسترون) و مورفین دریافت کرده بودند در مقایسه با گروهی که فقط مورفین دریافت کرده بودند کاهش یافت($P< 0.01$)، بی دردی گروهی که داروی فیناسترايد و مورفین را دریافت کرده بودند در مقایسه با گروهی که فقط مورفین دریافت کرده اند، افزایش یافته بود.($P<0.05$)

بحث و نتیجه گیری: به نظر می رسدکه هم تستوسترون اگزوژن و هم تستوسترون اندوژن اثر ضد دردی مورفین را کاهش می دهند. از طرف دیگر داروی ضدآندروژن(فیناسترايد) اثر ضد دردی مورفین را افزایش می دهد که احتمالاً این اثر به این دلیل است که اثر تستوسترون اندوژن را از بین برده و در نتیجه اثر مقابله ای تستوسترون با مورفین را حذف کرده و یا این که خود دارو تا حدودی اثر ضد دردی داشته است.

واژه های کلیدی: بی دردی، فیناسترايد، مورفین، تستوسترون، موش نر

***نویسنده مسئول:** گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز تهران

Email: s_nasri 2000@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

مواد اپیوئیدی مانند مورفین قادر به القـای اثر ضد دردی از طریق تحریک گیرنده های اپیوئیدی هستند،(۱،۲). اما گزارشات کلینیکی مبنی بر تفاوت دو جنس در سوء استفاده از مواد مخدر وجود دارد،(۳،۴). به طوری که بعضی از محققین بر این عقیده اند که میزان بی دردی ایجاد شده توسط مـــورفین در بعضی از مدل های القای درد در حیوانات نر بیشتر از ماده ها است.(۶،۵)

گزارشات متعددی مبنی بر دخالت هورمون های جنسی در روند درد وجود دارد،(۷). مطالعات نشان داده است که غلظت اوپیوئیدهای آندوژن مانند بتا آندورفین به وسیله استروئید های جنسی تعدیل می شود،(۷). چندین تحقیق در رابطه با اثر هورمون های استرادیول و تستوسترون بر میزان درد صورت گرفته و نتایج متناقضی ارایه گردیده است.(۷،۸)

گزارش جدیدی نیز تاکید دارد که شدت حس درد و پاسخ رفتاری به درد در دو جنس نر و ماده متفاوت است. این اختلاف اشاره به این دارد که هورمون های جنسی ممکن است بر سیستم حس درد اثر داشته باشند.(۹)

همان طور که با ذکر این سوابق روشن شد، در خصوص تاثیر جنسیت و هورمون های جنسی بر واکنش به بی دردی حاصل از مورفین اختلاف نظر زیادی وجود دارد. لذا برای قضاوت درست تر باید جزئیات بیشتری از موضوع مورد مطالعه را بررسی نمود. در این راستا مطالعه حاضر بر آن بود تا با در نظر گرفتن متغیرهای مختلف ابعاد بیشتری از موضوع را روشن کند. یکی از این متغیرها که از دید بسیاری از محققان دور مانده است، تاثیر احتمالی هورمون های با منشاء غیر گنادی و دخالت احتمالی آن ها بر پدیده های درد و بی دردی و یا اعتیاد است. برای بررسی این متغیر لازم است سایر منابع آندروژن های اندوژن(درونزا) مهار گردند. فیناسترایدیک ترکیب سنتزی ۴- آزااستروئیدی است و به طور کاملاً اختصاصی و رقابتی، آنزیم درون سلولی ۵- آلفا ردوکتاز نوع II، عامل تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون(DHT)، را مهار می کند. فیناسترایدعمل این آنزیم را مهار کرده و بنا بر این از تبدیل تستوسترون به DHT که فرم فعال و عملکردی تستوسترون می باشد، جلوگیری می‌کند و به این ترتیب موجب حذف آندروژن های با منشا گنادی و غیر گنادی می شود.(۱۱،۱۰)

از آن جا که مهم ترین هورمون استروئیدی در جنس نر تستوسترون می باشد، هدف از این تحقیق تعیین تاثیر متفاوت تستوسترون اگزوژن و داروی فیناسترایدبر بی دردی ناشی از مورفین در موش های سوری نر با استفاده از تست فرمالین بود.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده و از ۴۲ سر موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI در محدوده وزنی۳۰-۲۰ گرم تهیه شده از انیستیتو پاستور ایران استفاده شد. حیوانات در قفس های استاندارد و در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد و با سیکل تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند که به ۶ گروه به صورت زیر تقسیم بندی شدند(در هر گروه ۷ سر موش مورد استفاده قرار گرفت).

گروه۱-گروه شم: فقط نرمال سالین دریافت کردند.

گروه۲-گروه کنترل: فقط مورفین دریافت کردند.

گروه۳-گروه تجربی۱: فقط تستوسترون دریافت کردند.

گروه۴-گروه تجربی۲: تستوسترون و مورفین دریافت کردند.

گروه۵-روه تجربی۳: داروی ضدآندروژن و مورفین دریافت کردند.

گروه۶-گروه تجربی۴: داروی ضدآندروژن و حلال تستوسترون و مورفین دریافت کردند.

گروه های دریافت کننده تستوسترون در روز آزمایش هر گروه بسته به نوع گروه بندی در ساعت ۸ صبح، تستوسترون و گروه های شاهد آن ها حلال تستوسترون(روغن کنجد) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند،(۱۲). تجویز دارو در گروه هایی که باید داروی فیناسترید دریافت می کردند،(۵ mg/kg/24h) به صورت گاواژ به مدت ۵ روز انجام می شد. بعد از ۵ ساعت طبق روش موسوی و همکاران(۱۳) بسته به گروه بندی تزریق زیر جلدی مورفین ۶mg/kg یا سالین انجام می شد و بلافاصله موش را درون دستگاه

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

قرار داده و تست درد را انجام می دادیم و این عدد را به عنوان زمان مربوط به بی دردی در زمان صفر ثبت می کردیم. در گروه شاهد نرمال سالین و در گروه تجربی مورفین تزریق می شد و بلافاصله حیوان در جعبه شفاف دارای کف صاف و از جنس Plexiglass مخصوص تست فرمالین قرار می گرفت(برای انطباق با محیط حیوان از یک ربع قبل از تزریق در جعبه شفاف قرار می گرفت). این جعبه با ابعاد۳۰×۳۰×۳۰ است و به منظور مشاهده بهتر پنجه پا و حرکات حیوان، آینه ای با زاویه ۴۵ درجه زیر آن و روبروی مشاهده کننده قرارگرفته بود. پس از این زمان برای بررسی رفتار درد ml ۰/۰۲ (یا ۲۰ میکرو لیتر) فرمالین ۲/۵ درصد به زیر پوست کف پای راست حیوان به صورت زیر جلدی تزریق می شد. حیوان مجدداً به داخل جعبه مخصوص تست برگردانده می شد و بلافاصله مجموعه ای از رفتارهای القا شده با فرمالین را نشان می داد که به آن ها بر اساس روش دوبسون و دنیس نمره ۰-۳ داده می شد،(۱۴). در نهایت نمره درد به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه ای محاسبه می گردید و میانگین نمره درد در هر بلوک ۵ دقیقه ای طبق فرمول زیر محاسبه می شد(۱۴):

$$PainScore = \frac{OT_0 + 1T_1 + 2T_2 + 3T_3}{20}$$

در این فرمول T1, T0 , T2 و T3 تعداد ۱۵ ثانیه هایی است، که حیوان در یک دوره ۵ دقیقه ای به ترتیب رفتارهای صفر، ۱، ۲ و ۳ را نشان داد:

نمره صفر= پای حیوان به طور طبیعی بر زمین بود.

نمره ۱ =پای حیوان مختصری بر زمین بود.

نمره ۲ =پای حیوان بر زمین نیست و از آن جدا بود.

نمره ۳ =حیوان پایش را گاز می گرفت یا می لیسید.

دقایق ۵- ۰ و ۶۰-۱۵ به ترتیب به عنوان مراحل درد حاد، و درد مزمن در نظر گرفته شدند،(۱۵). دقایق ۳۰-۱۰ نیز به عنوان مرحله محیطی شدن درد منظور شد. جهت بررسی و آنالیز آماری داده های حاصل با استفـاده از نرم افزار SPSS و آزمون های آماری one-way ANOVA و آزمون متعاقب آن Tukey برای مقایسه چند گروه و از آزمون آماری t-test برای مقایسه دو گروه با هم استفاده شد.

یافته های پژوهش

مقایسه میزان درد در طول زمان ۶۰ دقیقه ای آزمون فرمالین در دو گروه ۱ و ۳ بدون حضور مورفین در نمودار ۱ نشان داده شده است. از مقایسه این دو گروه که یکی سالین(گروه ۱) و گروه دیگر تستوسترون(گروه ۳) دریافت کرده بودند، مشخص شد که این دو گروه در بیشتر زمان انجام آزمون تفاوت معنی داری با هم دارند. همان طور که در نمودار مشخص است تستوسترون اندکی آستانه درد تحت حاد و مزمن را بالا برده است.

مقـایسه نمـره درد در طـول زمان ۳۰-۱۰دقیقه‌ای(مرحله محیطی شدن درد) در آزمون فرمالین در گروه‌های ۱ و ۳ نشان‌گر این است که تستوسترون باعث افزایش واکنش به درد می‌شود. به نحوی که اختـلاف معنی‌داری بیـن گروه دریافت کننده تستوسترون با کنترل مشاهده می‌شود.($p<0/05$)(نمودار۲)

میزان نمره درد در طول زمان ۶۰-۱۵ دقیقه(درد مـزمن) در آزمـون فرمالین در گروه‌های ۱ و ۳ مقایسه شد. هر چند تستوسترون باعث افزایش پاسخ به درد شده است، اما این مقایسه بیانگر اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با شاهد در این فاز از درد نیست.(نمودار۳)

از مقایسه بین دو گروهی که یک گروه مورفین و گروه دیگر تستوسترون و مـورفین دریـافت کرده انـد(گـروه ۲ و گـروه ۴) مشخص شد که تستوسترون اگزوژن باعث کاهش اثر بی دردی ناشی از مورفین در مراحل آغازین درد مزمن شده یعنی باعث افزایش پاسخ به درد مزمن در حضور مورفین شده است.($P<0.05$)

از مقایسه بین دو گروهی که یک گروه مورفین و گروه دیگر داروی ضد آندروژن و مورفین دریافت کرده بودند(گروه ۲ و گروه ۵) مشخص شد که داروی ضد آندوژن فیناستراید، تا حدودی مراحل ابتدایی درد مزمن را کاهش داده یا به عبارت دیگر بی دردی ناشی از

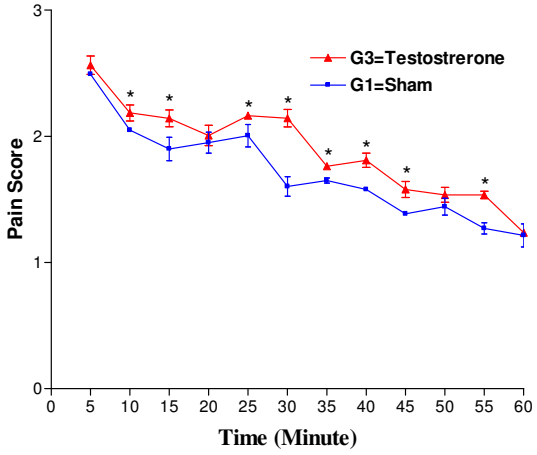
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

مورفین را در مراحل ابتدایی درد مزمن افزایش داده است.($P<0.05$)

از مقایسه بین دو گروهی که یک گروه داروی ضد آندروژن و مورفین و گروه دیگر داروی ضد آندروژن، حلال تستوسترون و مورفین دریافت کرده بودند(گروه ۵ و ۶) مشخص شد که حلال تستوسترون در حضور داروی فیناستراید هم باعث کاهش اثر بی دردی ناشی از مورفین در درد مزمن شده یا به عبارت دیگر پاسخ به درد مزمن ناشی از فرمالین را در حضور مورفین افزایش داده که در بعضی از زمان های ۵ دقیقه ای آخر تفاوت معنی دار شده است.($P <0.05$)(نمودار۴)

از مقایسه نمره درد(میزان واکنش به محرک دردزا) در طول زمان ۳۰-۱۰دقیقه(مرحله محیطی شدن درد) در آزمون فرمالین در گروه های مختلف در حضور مورفین مشخص شد که در این مرحله از واکنش به درد گروه دریافت کننده تستوسترون و مورفین(گروه ۴) با گروه دریافت کننده داروی فیناستراید و مورفین(گروه ۵) اختلاف معنی داری را نشان می دهد.($P<0.05$)(نمودار ۵)

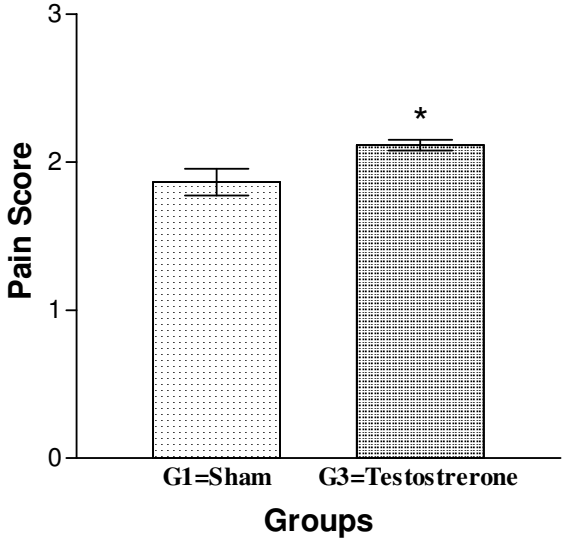
از مقایسه نمره درد(میزان واکنش به محرک دردزا) در طول زمان ۶۰-۱۵دقیقه(درد مزمن) در آزمون فرمالین در گروه های مختلف در حضور مورفین مشخص شد که در این مرحله از واکنش به درد نیز گروه دریافت کننده تستوسترون و مورفین(گروه ۴) با گروه دریافت کننده داروی فیناستراید و مورفین(گروه ۵) اختلاف معنی داری را نشان می دهد.($P<0.05$)(نمودار ۶)



نمودار ۱. مقایسه میزان درد در طول زمان ٦٠ دقیقه ای آزمون فرمالین در گروه های ۱و ۳
(علامت * اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه کنترل بدون حضور مرفین را نشان می دهد($P<0.05$= *)
G1=دریافت کننده سالین، G3 =دریافت کننده تستوسترون

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

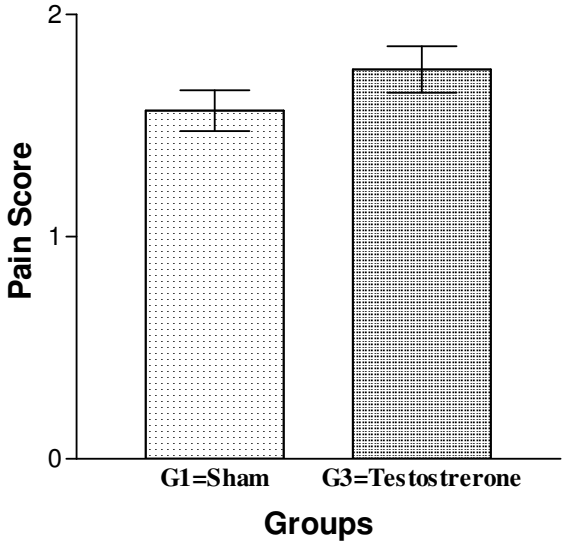
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام دوره نوزدهم، شماره دوم، تابستان ۹۰



نمودار ۲. مقایسه نمره درد(میزان واکنش به محرک دردزا) در طول زمان ۳۰-۱۰دقیقه(مرحله محیطی شدن درد) در آزمون فرمالین در گروه‌های ۱ و ۳..

علامت * اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه کنترل بدون حضور مرفین را نشان می دهد(p<۰/۰۵)

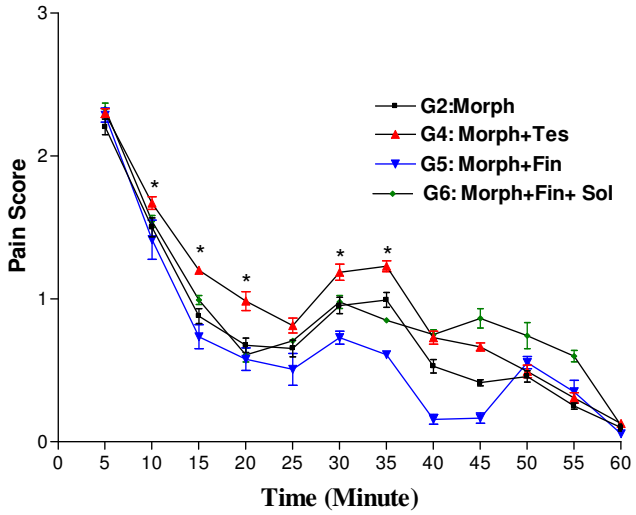
G1= دریافت کننده سالین، G3 = دریافت کننده تستوسترون



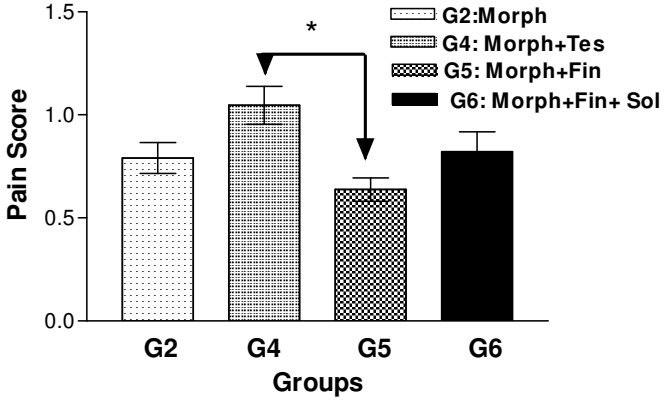
نمودار ۳ . مقایسه نمره درد(میزان واکنش به محرک دردزا) در طول زمان ۶۰-۱۵ دقیقه(مرحله درد مزمن) در آزمون فرمالین در گروه‌های ۱ و ۳..

G1= دریافت کننده سالین، G3 = دریافت کننده تستوسترون

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

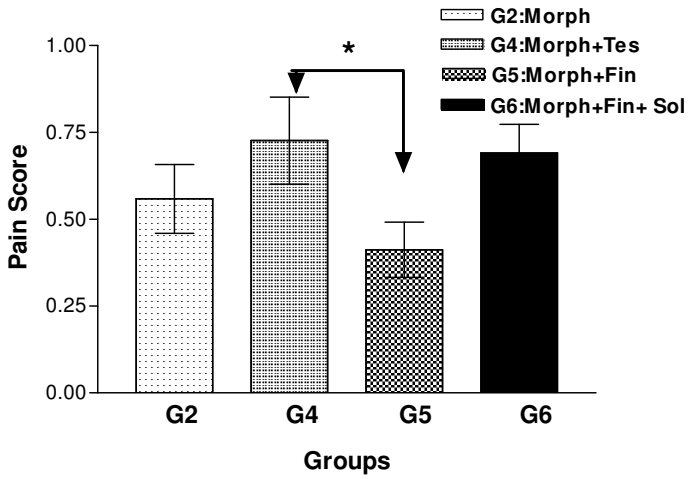


نمودار٤. مقایسه میزان نمره درد در طول زمان ٦٠ دقیقه ای آزمون فرمالین در گروه های مختلف در حضور مورفین
(علامت * اختلاف معنی دار گروه دریافت کننده تستوسترون و مورفین(G4) بادیگر گروه ها را نشان می دهد (P<0.05 =*)
G2= دریافت کننده مورفین، G4 =دریافت کننده تستوسترون و مورفین، G5= دریافت کننده داروی فیناسترايد و مورفین،
G6= دریافت کننده داروی فیناسترايد و حلال تستوسترون و مورفین



نمودار ٥. مقایسه نمره درد (میزان واکنش به محرک دردزا) در طول زمان ٣٠-١٠ دقیقه(مرحله محیطی شدن درد) درآزمون فرمالین در گروه های مختلف در حضور مورفین
(علامت * اختلاف معنی دار گروه دریافت کننده تستوسترون و مورفین(G4) با گروه دریافت کننده داروی فیناسترايد و مورفین (G5) را نشان می دهد (P<0.05 =*)
G2= دریافت کننده مورفین، G4=دریافت کننده تستوسترون و مورفین، G5= دریافت کننده داروی فیناسترايد و مورفین، G6= دریافت کننده داروی فیناسترايد و حلال تستوسترون و مورفین

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]



نمودار٦ . مقایسه نمره درد (میزان واکنش به محرک دردزا) در طول زمان ٦٠ - ١٥دقیقه (مرحله درد مزمن) درآزمون فرمالین در گروه های مختلف در حضور مورفین

(علامت * اختلاف معنی دار گروه دریافت کننده تستوسترون و مورفین(G4) با گروه دریافت کننده داروی فیناسترايد و مورفین (G5) را نشان می دهد ($P<0.05$ =*)

G2= دریافت کننده مورفین، G4=دریافت کننده تستوسترون و مورفین، G5= دریافت کننده داروی فیناسترايد و مورفین، G6= دریافت کننده داروی فیناسترايد و حلال تستوسترون و مورفین

بحث و نتیجه گیری

از آن جا که شدت درد در دو جنس نر و ماده متفاوت می باشد،(۸). هدف از این تحقیق تعیین تاثیر متفاوت تستوسترون اگزوژن و داروی ضد آندروژن Finasteride بر بی دردی ناشی از مورفین در موش های سوری نر بود. در تحقیق حاضر برای بررسی اثرات تستوسترون و دارو بر میزان حس درد از تست فرمالین استفاده شد، زیرا در میان مدل های مختلف تست درد، تست فرمالین به عنوان یک مدل معتبر تحقیقاتی شناخته شده است. به طور کلی در این تحقیق، از مقایسه بین دو گروه ۱ و ۳ مشخص شد که تستوسترون اگزوژن تا حدی درد تحت حاد و مزمن را بالا برده است. از مقایسه بین دو گروه ۲ و ۴ مشخص شد که تستوسترون اگزوژن باعث کاهش اثر بی دردی ناشی از مورفین در مراحل آغازین درد مزمن شده است، یعنی باعث افزایش پاسخ به درد مزمن در حضور مورفین شده است که این احتمالاً نشان دهنده میان کنش تستوسترون اگزوژن بر گیرنده های مورفین در جهت کاهش اثر بی دردی مورفین می باشد و یا این که ممکن است تستوسترون یکسری متابولیت هایی را ایجاد کرده باشد که باعث کاهش اثر بی دردی مورفین شود. از مقایسه بین دو گروه ۲ و ۵ مشخص شد که داروی ضد آندوژن فیناسترايد تا حدودی مراحل ابتدایی درد مزمن را کاهش داده یا به عبارت دیگر بی دردی ناشی از مورفین را در مراحل ابتدایی درد مزمن افزایش دهد. از آن جایی که داروی فیناسترايد باعث از بین رفتن تمام تستوسترون اندوژن فعال موجود در بدن می شود(چه تستوسترونی که از بیضه ترشح شود و چه از غدد فوق کلیه ترشح می شود) پس در نتیجه آن تستوسترونی را که با مورفین واکنش می دهد را از بین برده است و تستوسترونی وجود نداشته است که اثر ضد دردی مورفین را کاهش دهد و نهایتاً دارو باعث افزایش اثر ضد دردی مورفین شده است. از مقایسه بین دو گروه ۵ و ۶ مشخص شد که حلال تستوسترون در حضور داروی فیناسترايد هم باعث کاهش اثر بی دردی ناشی از مورفین در ابتدای درد مزمن شده یا به عبارت دیگر پاسخ به درد مزمن ناشی از فرمالین را در حضور مورفین افزایش داده است(اما با توجه به نمودارها این کاهش بی دردی در مقایسه با تستوسترون کمتر است که احتمالاً هم به خاطر دارو و هم به خاطر اثر کمتر حلال نسبت به خود تستوسترون است) و این بدین

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

معنی است که حلال تستوسترون تا حدودی باعث ایجاد درد شده است و احتمالاً بر گیرنده های مورفین تاثیر منفی گذاشته است و باعث تضعیف اثر بی دردی مورفین شده است و یا این که این ماده تا حدودی دردزا بوده و این اثر دردزایی با اثر فرمالین جمع شده و ظهور بهتری یافته است. به طور کلی در این تحقیق نتایج آزمایشات نشان می داد که هم تستوسترون اگزوژن و هم تستوسترون اندوژن و به میزان کمتری حلال آن یعنی روغن کنجد اثر ضد دردی مورفین را کاهش می دهد، یعنی پاسخ به درد را افزایش می دهند که نتایج پژوهش حاضر با پژوهش های قبلی،(۱۹). مطابقت داشت. نتیجه دیگر این آزمایشات نشان می داد که داروی ضدآندروژن(فیناستراید) اثر ضد دردی مورفین را افزایش می دهد که با توجه به نمودارها، این اثر به این خاطر است که داروی ضد آندروژن فیناستراید، تستوسترون اندوژن را نابود کرده است و در نتیجه اثر مساعد کننده پاسخ به درد تستوسترون آندوژن و یا اثر مقابله ای که با مورفین داشته را از بین برده است و یا این که ممکن است خود دارو تا حدودی اثر ضد دردی داشته باشد. اما یک یافته اخیر نشان می دهد که برداشتن بیضه ها در موش های نر هم اثر ضد دردی مورفین را افزایش می دهد،(۱۷). و این موضوع احتمال دخالت داشتن تستوسترون در کاهش بی دردی ناشی از مورفین و یا اثر مساعد کننده آن در پاسخ به درد را تقویت می کند. نتایج مطالعات اخیر نشان می دهد که همراهی مهار کننده آنزیم 5α ردوکتاز(فیناستراید) با مورفین می تواند اثر ضد دردی مورفین را تقویت کند، در حالی که فیناستراید به تنهایی(در غیاب مورفین) تاثیری بر بی دردی ندارد،(۱۶). هر چند یک گزارش دیگر موید آن است که داروی فیناستراید به صورت خفیف و غیر معنی داری دارای اثر ضد دردی در موش صحرایی است.(۱۸)

این نتایج در مورد تاثیر تستوسترون بر افزایش درد و کاهش بی دردی تایید کننده نتایج آزمایشات انجام شده به وسیله جامعی(۹) سقایی (۱۹)، بورزان.جی(۲۰) می باشد لازم به ذکر است که در پژوهش جامعی درد حاد مورد بررسی قرار گرفته است، در حالی که نتایج حاصل از تحقیقات الوئیسی(۲۱)، جوان(۲۲) را پشتیبانی نمی کند و در مورد افزایش اثر ضد دردی مورفین توسط فیناستراید تایید کننده نتیجه آزمایش انجام شده به وسیله وردی می باشد.(۱۶)

در بعضی از تحقیقات قبلی نشان داده شده است که استروئیدهای جنسی از طریق مکانیسم های اپیوئیدی باعث کاهش درد می شوند، زیرا با به کارگیری آنتاگونیست های گیرنده های اپیوئیدی(نالوکسان) اثر ضد دردی استروئیدهای جنسی را بر می گرداند،(۲۱). که با نتایج پژوهش حاضر مغایرت دارد. از طرفی نتایج مطالعات دیگر نشان داده است که تستوسترون باعث افزایش حساسیت گیرنده های درد و در نتیجه افزایش درد حاد می شود.(۹)

با توجه به نتایج حاصل از تحقیق حاضر، خود تستوسترون اثر درد زایی دارد، و استعمال تستوسترون همراه با مورفین باعث می شود که تستوسترون به طور قوی تری اثر ضد دردی مورفین را کاهش دهد و یا این که پاسخ به درد را به طور معنا داری افزایش دهد، از طرف دیگر داروی ضدآندروژن(فیناستراید) اثر ضد دردی مورفین را افزایش می دهد.

مکانیسم تغییرات وابسته به هورمونی درگیر در درد و بی دردی ناشی از مورفین کاملاً شناخته شده نیست. مطالعاتی وجود دارند که پیشنهاد می کنند که جایگاه های احتمالی در سیستم عصبی مرکزی به ویژه در مسیر پایین رو مهار کننده درد، جایی که استروئیدهای گنادی میزان درد پایه را به خوبی میزان بی دردی ناشی از اپیوئیدها تنظیم می کنند، وجود دارد.(۲۴،۲۳)

نواحی از مغز مانند PAG که در مهار پایین رو درد و بی دردی ناشی از مورفین درگیرند، شامل رسپتورهای آندروژن(۲۳) و رسپتورهای استروژن(آلفا) می باشد،(۲۴،۲۳). علاوه بر آن در بخش کمری-خاجی طناب نخاعی، رسپتورهای استروژن مشخص شده اند،(۲۴). و در واقع همه نورون های حرکتی دارای رسپتورهای آندروژن هستند،(۲۶،۲۵). نواحی از PAG و طناب نخاعی که رسپتورهای هورمون های استروئیدی گنادی را بیان می کنند به طور نزدیک با نواحی شناخته شده شامل رسپتورهای اپیوئیدی هم پوشانی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

دارند،(۲۴،۲۱). و احتمالاً در نتیجه این هم پوشانی، استعمال تستوسترون همراه با مورفین، باعث افزایش حساسیت گیرنده های درد و در نتیجه کاهش بی دردی ناشی از مورفین می شود.

در مورد تاثیر داروی فیناسترید بر بی دردی، اگر چه نشان داده شده که مورفین فعالیت آنزیم ۵- آلفاردوکتاز را در سیستم عصبی مرکزی(CNS) افزایش می دهد،(۲۷). اما ارتباط بین آنزیم ۵- آلفاردوکتاز و اثرات مورفین از جمله بی دردی و وابستگی هنوز کاملاً مشخص نیست. پیشنهاد شده که احتمالاً یک جایگاه مشترک بین آنزیم ۵- آلفاردوکتاز و مورفین وجود دارد،(۲۸). و به همین دلیل وقتی داروی فیناسترید همراه با مورفین به کار برده می شود(به علت این که توسط مهار آنزیم ۵-آلفاردوکتاز از تبدیل تستوسترون به فرم فعال آن یعنی دی هیدروتستوسترون جلوگیری می کند) سطح تستوسترون CNS افزایش می یابد و سطح دی هیدروتستوسترون(فرم فعال تستوسترون) کاهش می یابد،(۲۹). و با توجه به نتیجه قبلی اثر تستوسترون(اندوژن) در کاهش اثر ضد دردی مورفین برداشته می شود و بدین وسیله داروی فیناسترايد باعث افزایش اثر ضد دردی مورفین می شود. و یا این که این دارو با کاهش میزان آندروژن فعال این اثر را اعمال می کند.

References

1-Mogilt JS, Sternberg WF, Kest B, Morek P, Liebeskind JC. Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. Pain 1993;53:17-25.

2-Stock HS, Caldarone B, Abrahamsen G, Mongeluzi D, Wilson MA, Rosellini RA. Sex difference I relation to conditional fear-induced enhancement of morphine analgesia. Physiol Behav 2001;72(3):439-47.

3-Craft RM, Stratman SA, Bortok RE. Sex difference in development of morphine tolerance and dependence in the rat. Psychopharmacology 1999;143:1-7.

4-Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid-mediated analgesia: animal and human studies. Anesthesiology 2000;93:539-47.

5-Cicero TJ, Nock B, O'Connor L, Meyer ER. Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia Activational and organizational effects. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:695-701.

6-Kandel ER. Disorders of thought and evolution: schizophrenia. In: Kandel ER, Schwarts JH, Jessell TM,(Eds). Int Edition; Principle of neural science. 4th ed. Mc Graw- Hill, New York, 2000;1200-03.

7-Aloisi AM,Ceccarelli I, Fiorezani P, Massafra C. Testosterone affects formalin-induced rsponses differently in male and female rats. Neurosci Lett 2004;361(1-3): 262-4.

8-Ali B.H, Sharif Sh, Elkad A. Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antiniciception and dependence in rats and mice. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995;22:342-4.

9-Jamei A, Zarifkar A, Shariati M. [Different effects of testosterone on acute and chronic pain in gonadectomize male rats]. Article 233,Eighteenth Physiology And Pharmacology Congress, Iran, 2007. (Persian)

10-Aggarwal S, Thareja S, Verma A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5alpha-reductase inhibitors. Steroids 2010 Feb;75(2):109-53.

11-Ovrerstreet JW, Fuh VL, Lieber MM, Hellstrom J. Chronic treatment with finasteride daily dose not affect spermatogenesis or semen production in yong men . J Urol 1999;162(4):1295-300.

12-Prasad S, Kalra N, Shukla Y. Modulatory effects of diallyl sulfide against testosterone-induced oxidative stress in swiss albino mice. Asian J Androl 2006; 8(6):719-23.

13-Mosavi SZ, Shafaghi B, Kobarfard F, Jorjani M. [Sex differences and role of ganadal hormones in development of

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

tolerance to morphine analgesia and glutamate level in the nucleus accumbenus of rats: a microdialysis study]. Physiology and Pharmacology, Spring 2006;10:3-10. (Persian)
14-Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rat and cats. Pain 1977; 4:161-74.
15-Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evalution of the method. Pain 1992;51:5-17.
16-Verdi J, Ahmadiani A. Finasteride,a 5α-reductase inhibitor,potentiates antinociceptive effects of morphine,perevents the development of morphine tolrrance and attenuates abstinence behavior in the rat. Dept of Pharmacology 2007;51(5):605-10.
17-Yousofvand N, Khani S, Nasri S. [Gonadectomy conditions on nociception and effect of these factors on morphine-induced analgesia in male mice, using the formalin test]. Armaghane- Danesh 2010;59(15):212-21.(Persian)
18-Duborua-Kovacevic N, Jakovljevic V, Sabo A, Tomic Z. Anti-nociceptive and anti-inflammatory prpperties of 5alpha-redoctase inhibitor finasteride in experimental animals. European J of Drug Metabolism And pharmacokinetics 2008; 33(3):181-6.
19-Saghaei F,Yousofvand N. [The effect of exogene testosterone on the morphine analgesia in males gonadectomized mice]. MSc Thesis. Razi University 2007.(Persian)
20-Borzan J, Fuchs PN. Organizational and activational effects of testosterone on carrageenan induced inflammatory pain and morphine analgesia. Neuroscience 2006; 143(3):885-95.
21-Aloisi AM, Ceccarelli I. Role of gonadal hormones in formalin-induced pain responses of male rats; modulation by estradiol and naloxone administration. Neuroscience 2000;95(2):559-66.
22-Javan M, Ahmadiani A, Motamadi F, Kazemi B. Changes in G proteins genes expression in rat lumbar spinal cord support the inhibitory effect of chronic pain on the development of tolerance to morphine analgesia. Neurosci Res 2005;53:250-6.
23-Nestler EJ. Molcular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Curr Opin Neurobiol 1997;7:713-19.
24-Vander Horst VGJM, Meijer E, Schasfoort FC, Leeuwen FWV, Holstege G. Estrogen receptor - immunoreactive neurons in the lumbosacral Cord projection to the periaqueductal gray in the ovariectomized female cat. Neurosci Lett 1997;236:25-8.
25-McEwen BS. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. J Appl Physiol 2001;91:278-80.
26-Meunier JC. Opioid receptors, tolerance and dependence. Therapie 1992;46:402-5.
27-Amini, Ahmadiani. In vivo evidence for an increase in 5α-reductase activity in the rate central nervous system following morphine exposure. Neurosci 2005;975:1-6.
28-Hau OA, Dominguez, Evrard HC. Testosterone reduces responsiveness to nociceptiv stimuli in a wild bird. Horm Behave 2004;46:165-70.
29-Uygur Arik AL, Altug U, Erol D. Effects of 5α-reductase inhibitor finasteride on serum levels of gonadal,adrenal,and hypophyseal hormones study. Steroids 1998;63:208-13.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

Effectiveness of Exogen Testosterone And Finasterid on Morphine Analgesia in Male Mices Using Formalin Test

Nasri S[1], Yousofvand N[2], Khani S[1]*

(Received: 7 Apr. 2010 Accepted: 25 Dec. 2010)

Abstract

Introduction: Intensity of pain in both the male and female sexes is different. This difference suggests that sexual hormones may affect on pain system. One such variant is the possible effect of nongonadal hormones on the pain. The aim of the current study was to evaluate the effect iveness of exogenous testosterone and finasteride,antiandrogen drug, on morphine analgesia in male mice using formalin test.

Materials & Methods: In this study, male mice were divided into 6 groups(N=7);saline، testosterone, seasame seed oil, morphine or antiandrogen drug finasteride. Formalin test was performed in all the mice and data were analyzed by one-way ANOVA.

Findings: Reduced analgesia due to using morphine in the group which received testosterone (or seasame seed oil) and morphine was found out to be less compared to that of the group that received morphine, ($P<0.05$,$P<0.01$). Analgesia in the group which received finasteride and morphine showed an increase compared to the group that only received morphine,($P<0.05$).

Discussion & Conclusion: It can be concluded that either exogenous testosterone and endogen testosterone can reduced analgesia due to morphine. On the other hand, antiandrogen drug (finasteride) increases analgesia of morphine that may be due to elimination of endogen testosterone that results in elimination of adverse effects of testosterone with morphine or may be some sort of anti-analgesia effects of finasteride.

Keywords: analgesia, finasteride, morphine, testosterone, male mice

1.Dept of Biology, Faculty of Basic Sciences, Payam-e-Noor University of Tehran, Tehran, Iran
2.Dept of Biology, Faculty of Basic Sciences, Kermanshah University, Kermanshah, Iran
**(corresponding author)*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]