

تأثیر نگهداری انفرادی بر احساس درد احشایی در موش آزمایشگاهی

محمد رضا رحیم نژاد^{۱*}

۱. گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج

* نویسنده مسئول: Mohamadreza.Rahimnejad@Kiau.ac.ir



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

سال دوم، شماره اول، زمستان ۱۳۸۹

صفحات ۶۲-۵۷

چکیده

نگهداری انفرادی می تواند منجر به تغییرات فیزیولوژیک و رفتاری در حیوانات اهلی و آزمایشگاهی گردد. هدف این پژوهش بررسی اثرات نگهداری انفرادی بر حساسیت به درد احشایی است. حساسیت به درد احشایی موشهایی که به مدت چهار هفته به صورت جدا از هم نگهداری شدند با موشهایی که در همین مدت به صورت گروهی نگهداری می شدند مورد مقایسه قرار گرفت. درد احشایی در موشهای نر و ماده که به صورت جداگانه نگهداری می شدند نسبت به حیوانات گروهی به طور معنی داری کمتر بود. اما این کاهش حس درد در موشهای نر نگهداری شده به صورت جدا از هم بیشتر از موشهای ماده ای بود که در همان شرایط نگهداری شده بودند. بنابر نتایج فوق می توان نگهداری انفرادی را بر حس درد احشایی در موش موثر دانست.

واژه‌های کلیدی: درد، نگهداری انفرادی، موش



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res 2(1)57-62 2011

Effects of individual housing on visceral pain sensation in mice

Rahimnejad, M.R.^{1*}

1. Department of Basic science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, karaj Branch, Iran.

*Corresponding author: Mohamadreza.Rahimnejad@Kiau.ac.ir

Individual housing can induce physiological and behavioral changes on domestic and laboratory animals. The aim of the present study was to investigate the effects of individual housing on visceral pain sensitivity. Mice were separated for 4 weeks until pain testing began. Their visceral pain sensitivity was compared to the group housed mice. Both male and female single-housed mice showed significantly reduced visceral pain sensitivity, but results showed that the reduction of pain was greater in individually-housed male mice. We could conclude that individual housing has effects on pain sensation in mice.

Key words: Pain, Individual housing, Mice

مقدمه

انزوای اجتماعی می تواند منجر به تغییرات فیزیولوژیک و رفتاری در انسان و گونه های مختلف جانوران از جمله حیوانات آزمایشگاهی شود. موشها و رتھا حیواناتی اجتماعی تلقی می شوند به گونه ای که توصیه شده است آنها به صورت انفرادی نگهداری نشوند (۱۵). مطالعه درباره اثرات انزوای اجتماعی بر موشها مدتھا مورد توجه بوده است تا آنکه منجر به نظریه «سندرم انزوا» در موش گردید (۱۴). بر اساس این نظریه سندرم انزوا در موش بسیار فراتر از رفتار تهاجمی ناشی از انزوا که تا آن زمان مهمترین تغییر ناشی از انزوا در موشها شناخته می شد بود و در برگرنده تغییرات متعدد نوروشیمیایی و رفتاری می گردید. تحقیقاتی که در سالهای بعد از ارائه این نظریه انجام گرفت تغییرات ناشی از انزوا در موشها و رتھا را از جنبه های مختلف روشن نموده است. موشها و رتھای در انزوا ممکن است دچار اختلالات رفتاری شوند (۵) و نسبت به آنهایی که گروهی نگهداری می شوند پرخاشگرترند (۱۱،۶). یک اثر دیگر از انزوا بر حیوانات، تغییر آستانه درد و حساسیت به درد در آنها است. مطالعات متعددی نشان داده اندکه انزوا می تواند حساسیت به درد را تغییر دهد. یک روز انزوا منجر به افزایش واکنش رفتاری به شوک دردناک و ۳ تا ۴ روز انزوا باعث نقصان اثر مرفین (۴mg/kg) در کاستن از این واکنشهای رفتاری در رتھای نوزاد تنها نسبت به رتھای نوزاد نگهداری شده به صورت گروهی گردید (۱۲).

آستانه درد حاد در رتھای نوزاد تنها نسبت به حیوانات گروهی افزایش می یابد که با نگهداری متعاقب گروهی این اثر برطرف می شود (۷). موشهای DBA/۲ به صورت انفرادی نگهداری شده در مقایسه با موشهای گروهی آستانه درد بالاتری از خود نشان می دهند و تزریق مرفین در موشهای تنها با اثر آنالژیک همراه نیست که نشان می دهد انزوا با افزایش ترشح اپیوئیدھا منجر به کاهش گیرنده های اپیاتی می شود (۱۳).

در این پژوهش اثر نگهداری انفرادی بر درد احشایی در موش که تاکنون مطالعه ای درباره آن انجام نگرفته است مورد بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش ها

در این مطالعه ۲۴ موش آزمایشگاهی (۱۲ موش نر و ۱۲ موش ماده) به ۲ گروه نگهداری گروهی و نگهداری انفرادی تقسیم گردیده و به مدت ۴ هفته در این وضعیت نگهداری شدند. به منظور اعمال جداسازی اجتماعی موشها به دو گروه تقسیم شدند:

گروه موشهای گروهی نر و ماده که هر گروه شامل ۶ موش هم جنس بود و به صورت دسته جمعی در یک قفس نگهداری می شدند.

گروه موشهای جداسازی شده که هر یک از این موشها در یک قفس انفرادی نگهداری می شدند. این موشها قادر به برقراری ارتباط با دیگر موشها از طریق بینایی، شنوایی، لامسه و بویایی نبودند.

موشها در دمای $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ با چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند. غذا و آب تازه در تمام مراحل نگهداری در اختیار حیوانات قرار می گرفت.

برای بررسی احساس درد در همه گروهها از مدل درد احشائی ناشی از تزریق اسید استیک که بطور گسترده ای در مطالعات آزمایشگاهی به کار می رود استفاده گردید. در این روش درد احشایی با تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶ درصد (۴ ml/kg) ایجاد و پاسخ درد با شمارش تعدادانقباضات شکمی مشخص می شود این انقباضات که چند ثانیه طول کشیده و کاملا قابل مشاهده و تشخیص است به مدت ۹۰ دقیقه توسط پژوهشگر مشاهده و شمارش میگردد (۹). اطلاعات مربوط به هر کدام از موشها در جداول جداگانه ای ثبت شده و یافته ها پس از پایان آزمایشات مورد بررسی های آماری قرار گرفت.

نتایج

میان احساس درد احشایی حس شده در گروه موشهای نر و موشهای ماده جداسازی شده وجود دارد به نحوی که موشهای نر جداسازی شده درد کمتری احساس کرده اند. بررسی های آماری نشان داد تفاوت معنی داری نیز میان درد حس شده میان گروههای نر و ماده اجتماعی وجود دارد. این مطالعه نشان داد که موشهای نر گروهی نسبت به موشهای ماده گروهی به میزان بیشتری درد احشایی حس می کنند. نتایج بدست آمده در این پژوهش در جدول ۱ نشان داده شده است.

بر اساس نتایج بدست آمده در این مطالعه تفاوت معنی دار آماری میان گروه موشهای ماده و نر جداسازی شده و گروهی مشاهده گردید. بر اساس این نتایج میزان درد احشایی حس شده میان گروه نر و ماده نگهداری انفرادی کمتر از درد حس شده در موشهای نگهداری اجتماعی می باشد. بررسی تفاوت احساس درد احشایی میان گروه موشهای نر و ماده جداسازی شده نشان داد تفاوت معنی داری

جدول ۱: نتایج حاصل از تحلیل داده های آزمون

میزان معنی داری	میزان t	میزان معنی داری		میزان t		انحراف معیار		میانگین		
		ماده	نر	ماده	نر	ماده	نر	ماده	نر	
۰/۰۱۲	-۳/۲۵	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	-۷/۶۷	-۱۴/۳	۰/۲۴	۰/۰۹	۱/۲۶	۰/۸۷	نگهداری انفرادی
۰/۰۰۶	۳/۳۷					۰/۱۶	۰/۲۹	۲/۲۸	۲/۸۴	نگهداری اجتماعی

درد اثراتی داشته باشد. یک دوره نگهداری انفرادی موشها با افزایش ترشح اپیوئیدها می تواند منجر به کاهش گیرنده های اپیاتی شود و همچنین اثر مرفین را بر رفتارهای ناشی از درد در رتھا کاهش دهد (۱۳، ۱۲). مک دونالد و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعات خود نشان دادند که یکی از مکانیسم های اصلی تاثیر محرومیت اجتماعی بر احساس درد تاثیر بر فعالیت سیستم اپیوئیدی می باشد، به گونه ای که تجویز نالتروکسون به عنوان یک ماده ضد مخدری اثر جداسازی اجتماعی را بر درد مهار می کند (۱۰).

در توجیه اثرات تنهایی بر احساس درد می توان به برهم کنش درد فیزیکی و درد اجتماعی اشاره نمود. آیزنبرگر و لیبرمن درد فیزیکی ناشی از صدمه جسمی و درد اجتماعی چون تنهایی را دارای مکانیسم های عصبی مشترک می دانند، چون هر دو اینها زنگ خطر دور کردن موجود زنده

بحث و نتیجه گیری

نتایج این پژوهش به خوبی نشان می دهد که حساسیت به درد احشایی در اثر نگهداری موشها به صورت انفرادی در آنها کاهش می یابد. همانگونه که در مقدمه به آن اشاره شد نتایج مشابهی در تحقیقات قبلی به دست آمده است که نشان می دهند تنهایی و نگهداری انفرادی منجر به کاهش حساسیت به سایر گونه های درد نیز می گردد. این اثر را می توان تا حدود زیادی به تاثیر انزوای اجتماعی بر متابولیسم اپیوئیدها دانست. کوردرا و همکاران (۱۹۹۷) نشان دادند ۳۰ روز انزوا در موش آستانه درد را افزایش و تسکین درد ناشی از تزریق مرفین را کاهش می دهد که به نظر می رسد ناشی از تحت تاثیر قرار گرفتن متابولیسم و حساسیت به مرفین باشد (۲). تحقیقات دیگر نیز نشان دادند که تنهایی می تواند بر عملکرد اپیوئیدهای درون زاد و همچنین مرفین در تسکین

یک الگوی رفتاری تحریک پذیری در موشها می شود که این الگو در نرها به طور معنی داری قویتر از ماده هاست. این محققین برای فهم مکانیسم این پدیده مطالعه بیشتر برای یافتن رابطه بین تفاوت جنسی و تغییرات نوروشیمیایی ناشی از تنهایی را پیشنهاد نمودند (۸).

نگهداری انفرادی و انزوا می تواند اثرات قابل ملاحظه ای بر جنبه های متنوعی از عملکردهای فیزیولوژیک و رفتار حیوانات اهلی و آزمایشگاهی و داشته باشد. تغییرات ناشی از انزوا در موارد زیادی به سلامت و رشد حیوانات صدمه میزند و میتواند در نتایج آزمایشهایی که در آنها از حیوانات استفاده می شود تا خلالتی ایجاد کنند و به همین دلیل باید تا حد امکان از نگهداری آنها در شرایط نامطلوب انفرادی احتراز نمود.

References

1. Bartolomucci, A., Parmigiani, S., Gioiosa, L., et al, (2009). Effects of housing social context on emotional behavior and physiological responses in female mice. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.*, 36(1), 87-95.
2. Coudereau, J.P., Monier, C., Bourre, J.M., Frances, H., (1997). Effect of isolation on pain threshold and on different effects on morphine, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(6), 997-1018.
3. Eisenberger Naomi I. and Lieberman Matthew D., (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain, *TRENDS in Cognitive Sciences*, 8(7), 294-300.
4. Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D., & Williams, K.D. (2003). Does rejection hurt: An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302, 290-292.
5. Frances, H., Lienard, C., (1989). Isolation-induced social behavioral deficit test: effect of tranquilizing drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34,293-296.
6. Gariepy, J.L., Gendreau, P.L., Mailman, R.B., Tancer, M., Lewis, M.H., (1995). Rearing conditions alter

از خطرات فیزیکی یا انزواست. محل آناتومیک این سیستم کورتکس سینگولیت قدامی (ACC) به ویژه بخش پشتی آن (dACC) می باشد. بر اساس این نظریه همپوشانی درد اجتماعی و فیزیکی نوعی سازش تکاملی است و عوامل درون زا و برون زایی که حساسیت dACC را به یکی از این دردها افزایش دهد موجب افزایش حساسیت به دیگری نیز می شود و برعکس (۳،۴).

همچنین این پژوهش نشان داد حساسیت به درد احتشایی در گروه موشهای نر جداسازی شده به طور معنی داری نسبت به گروه موشهای ماده جداسازی شده کمتر بود. بارتولوموسی و همکاران (۲۰۰۹) به این نکته اشاره کرده اند که پاسخ به استرس ناشی از نگهداری انفرادی دارای تفاوتهای فیزیولوژیک و رفتاری متعددی بین دو جنس است اما باید به این حقیقت توجه داشت که در مطالعات رفتاری همچون بررسی اثرات تنهایی در الگوهای حیوانی اغلب تنها از حیوانات نر استفاده می شود چون این روش ارزاتر و ساده تر است بنابراین در مطالعات بعدی باید به این تفاوتهای جنسی توجه بیشتری شود (۱).

گو و همکاران (۲۰۰۴) با اشاره به این حقیقت که در مطالعات مربوط به اثرات انزوای اجتماعی تا کنون چندان به تفاوتهای احتمالی جنسی پرداخته نشده است به بررسی تفاوت جنسی تغییرات رفتاری و روانشناختی ناشی از انزوای اجتماعی به مدت یک تا ۴ ماه در موشها پرداختند آنها مشاهده کردند که فعالیت لوکوموتور در موشهای نر بیش از ماده ها افزایش می یابد، اثر مشابه اضطراب زدایی انزوای اجتماعی در نرها بیشتر است و همچنین انزوای اجتماعی زمان بی حرکتی در تست شنای اجباری را به عنوان شاخصی از رفتارهای شبه افسردگی در نرها بیشتر از ماده ها کاهش می دهد (۸).

آنها همچنین دریافتند موشهای نر و ماده تنها هر دو به یک میزان نسبت به موشهای گروهی کاهش وزن داشتند. این محققین در جمع بندی نتایج مطالعه چهار ماهه خود بر روی موشها به این نتیجه رسیدند که تنهایی باعث ایجاد

social reactivity and D₁ dopamine receptors in high- and low-aggressive mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 51, 167-173.

7. Gentsch, C., Lichtsteiner, M., Frischknecht, H.R., et al, (1988). Isolation-induced locomotor hyperactivity in rats are prevented by handling and reversed by resocialization. *Physiology & Behavior*, 43(1), 13-16.

8. Gue, M., Fu Wu, C., Liu, W. & et al, (2004). Sex difference in psychological behavior changes induced by long-term social isolation in mice, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 115-121

9. Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W., (2001). Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev.*, 53, 597-652.

10. MacDonald Geoff, Leary, M. R., (2005). Why Does Social Exclusion Hurt? The Relationship Between Social and Physical Pain, *Psychological Bulletin*, 131(2), 202-223

11. Matsuda, T., Sakaue, M., Ago, Y., Sakamoto, Y., et al, (2001). Functional alteration of brain dopaminergic system in isolated aggressive mice. *Nihon shinkei yakurigaku zasshi*. 21, 71-76

12. Panksepp, J., (1980). Brief social isolation, pain responsivity, and morphine analgesia in young rats. *Psychopharmacology*, 72, 111-112.

13. Puglisi-Allegra, S., Oliverio, A., (1983). Social isolation: effects on pain threshold and stress-induced analgesia. *Pharma. Biochem. And Behav.*, 19(4), 679-681.

14. Valzelli, L., (1973). The isolation in mice. *Psychopharmacologia*, 31, 305-320.

15. Van Loo, P.L.P., Van Zutphen, L.F.M., and Baurmans, V., (2003). Male Management: coping with aggression problems in male laboratory mice. *Laboratory Animals*, 37, 300-313.