

# اثر کاهنده نگهداری انفرادی بر آستانه احساس درد مزمن در موش آزمایشگاهی

محمد رضاحیم نژاد<sup>۱\*</sup>، رامین حاجی خانی<sup>۱</sup>، ماریا یوجینیا آگیلار مرچن<sup>۲</sup>

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج

۲- گروه روانشناسی دانشگاه تربیت مدرس

\* نویسنده مسئول: [mohamadreza.rahimnejad@kiau.ac.ir](mailto:mohamadreza.rahimnejad@kiau.ac.ir)



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

سال اول، شماره سوم، تابستان ۱۳۸۹

صفحات ۲۰۶-۲۰۱

## چکیده

تنهایی و نگهداری انفرادی به معنی شرایطی که موجب جدا افتادن از هموعان در انسان و حیوانات اجتماعی است یک حادثه استرس زای پر قدرت محسوب میشود که پژوهشهای متعددی اثرات منفی آن را بر جنبه های مختلف عملکرد فیزیولوژیک بدن موجودات زنده از جمله حیوانات آزمایشگاهی و دامهای اهلی و مزرعه ای نشان داده است. در این مطالعه ۲۰ موش آزمایشگاهی (۱۰ موش نر و ۱۰ موش ماده) به دو گروه دسته جمعی و انفرادی تقسیم گردیده اند و به مدت ۱ ماه در این وضعیت نگهداری شده اند سپس میزان احساس درد مزمن آنها با روش تست فرمالین اندازه گیری شد. نتایج نشانگر کاهش احساس درد مزمن در موشهای نگهداری شده به صورت انفرادی نسبت به موشهای گروهی در هر دو جنس بود اما در موشهای نر انفرادی میزان کاهش احساس درد بیشتر از موشهای ماده انفرادی بود که نشانگر تاثیر پذیری احساس درد مزمن از نگهداری انفرادی و انزوای اجتماعی در حیوانات است و به نظر می رسد جنسیت یک عامل موثر در این تاثیر پذیری باشد به گونه ای که جنس نر نسبت به آن حساسیت بیشتری نشان می دهد. برای شناخت مکانیزم های دخیل در این فرایند مطالعات بیشتر در زمینه تغییرات نوروشیمیایی ناشی از نگهداری انفرادی توصیه می گردد.

واژگان کلیدی: نگهداری انفرادی، انزوای اجتماعی، درد، تست فرمالین



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res.1(3)201-206,2010

## Effect of individual housing on chronic pain in mice

Rahimnejad M.R!<sup>\*</sup>, Hajikhani R.<sup>1</sup>, Aguilar Merchen M.U.<sup>2</sup>

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

*2- Department of Psychology, Tarbiat Modaress University, Tehran, Iran*

*<sup>\*</sup>Corresponding author: mohamadreza.rahimnejad@kiaau.ac.ir*

Individual housing and social isolation means falling apart from fellow in man and social animals is considered one powerful stressful event through several studies that has been shown negative effects of individual housing on various aspects of physiological function of living organisms such as laboratory, domestic and farm animals. In this study 20 mice (10 male and 10 female) have been divided into 2 groups (social and individual housing) and have been maintained for one month in this condition then the rate of chronic pain were measured with formalin test. The results indicated reduction of chronic pain in male and female individually housed mice but this reduction was significantly greater in male mice. For understanding mechanisms involved in this process, further studies in the fields of neurochemical changes due to social isolation and sex differences in behavioral changes induced by social isolation are recommended.

**Keywords:** Individual housing, Social isolation, Pain, Formalin test

## مقدمه

تسکین درد و کنترل فرایندهای ایجاد کننده این احساس ناخوشایند یکی از هدفهای اصلی در اغلب شیوه های درمانی دامپزشکی می باشد. از میان عوامل مختلفی که شناخت تاثیر آنها بر ادراک درد می تواند در دسترسی به هدف فوق الذکر کمک شایانی نماید عوامل مربوط به شرایط نگهداری محیطی دامهاست. حیواناتی که در شرایط طبیعی به صورت اجتماعی و در گله نگهداری می شوند چنانچه به منظور درمان یا انجام فرایندهای پژوهشی از حیوانات هم نوع خود جدا شده و به صورت انفرادی نگهداری شوند یک حادثه استرس زای پر قدرت را تجربه می نمایند که می تواند بر عملکرد فیزیولوژیک بدن این حیوانات موثر بوده و روند درمان یا پژوهش را تحت تاثیر قرار دهد. این تغییرات فیزیولوژیک تاکنون در گونه های مختلف همچون انسان (۱۲،۱۴) موش آزمایشگاهی و رت (۲، ۸، ۹، ۱۰، ۱۳)، گاو (۱۶) و طیور اهلی (۱۵) مشاهده شده است. در مطالعه حاضر از موش آزمایشگاهی به عنوان یک مدل انتخابی و شناخته شده حیوانی که نتایج حاصل از پژوهش بر آن به راحتی قابل تعمیم به دیگر گونه های جانوری است برای بررسی اثرات جداسازی و نگهداری انفرادی بر درد مزمن استفاده گردید.

## مواد و روشها

در این مطالعه ۲۰ موش آزمایشگاهی (۱۰ موش نر و ۱۰ موش ماده) به ۲ گروه نگهداری گروهی و نگهداری انفرادی تقسیم گردیده و به مدت ۱ ماه در این وضعیت نگهداری شدند. به منظور اعمال جداسازی اجتماعی موشها به دو گروه تقسیم شدند: گروه موشهای گروهی که به صورت دسته جمعی و 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. (۲، ۸، ۱۰) گروههای مورد مطالعه به قرار زیر است: موشهای نر گروهی که پس از گذشت ۴ هفته زندگی گروهی تست فرمالین بر آنها انجام شد. موشهای نر جداسازی شده که پس از طی ۴ هفته جداسازی تست فرمالین بر آنها انجام شد. موشهای ماده گروهی که پس از گذشت ۴ هفته زندگی گروهی تست فرمالین بر آنها انجام شد. موشهای ماده جداسازی شده که پس از طی ۴ هفته جداسازی تست فرمالین بر آنها انجام شد. لازم به توضیح است که شرایط محیطی همچون دما و نور محیط و همچنین تغذیه هر دو گروه موشها با یکدیگر هیچ تفاوتی نداشت.

برای بررسی احساس درد در همه گروهها از آزمون فرمالین که اولین بار دوبیسون (۱۹۷۷) آن را شرح داده و اکنون روشی معتبر در بررسی درد مزمن به شمار می رود استفاده گردید. در این روش ۵۰ میکرو لیتر فرمالین با غلظت ۲/۵ درصد به ناحیه قدامی کف پای خلفی به آرامی تزریق گردید. حرکات حیوان به مدت ۶۰ دقیقه هر ۱۵ ثانیه یک بار ثبت و به رفتارهای مختلف حیوان نمره داده شد. در این تست، رفتارهای دردناک را که عبارت است از لیسیدن و گاز گرفتن و تکان دادن پای تزریق شده نمره ۳+ رفتار متوسط حیوان که عبارت از نگه داشتن پای تزریق شده به نحوی که هیچگاه با صفحه کف تماس پیدا نمی کند نمره ۲+ و در صورتیکه حیوان پای خود را در تماس مختصری با کف قفس قرار دهد نمره ۱+ و زمانی که عضو تزریق شده وضعیت عادی داشته باشد نمره صفر محسوب شد (۱ و ۴). داده های بدست آمده در هر ۵ دقیقه میانگین گیری شده و به عنوان اعداد خام توسط نرم افزار آماری SPSS14 با استفاده از آزمون آماری t مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

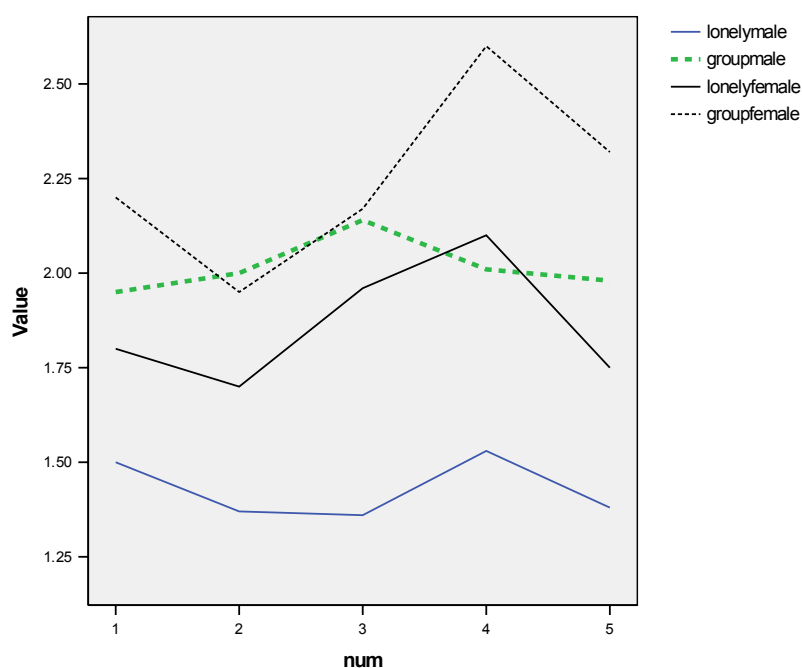
## نتایج

بر اساس این آزمون میانگین حس درد مزمن در گروه موشهای ماده جداسازی شده نسبت به میانگین حس درد مزمن گروه موشهای ماده گروهی به میزان معنی داری کمتر است که در سطح  $\alpha = 0/005$  معنی دار است.

همچنین بر اساس آزمون انجام شده بر داده های گروههای موشهای نر نشان داده شد که میانگین حس درد مزمن در گروه موشهای نر جداسازی شده نسبت به میانگین حس درد

مزمن گروه موشهای نر گروهی به میزان معنی داری کمتر است این آزمون نیز در سطح  $\alpha = 0/001$  معنی دار است. در آزمونی که میان میانگینهای درد مزمن گروههای موش نر و ماده جداسازی شده انجام گرفت نشان داده شد که میانگین درد مزمن حس شده توسط موشهای نر جداسازی شده نسبت به موشهای ماده جداسازی شده به میزان معنی داری کمتر است. این به این معنی است که موشهای نر جداسازی شده به میزان کمتری درد را حس می نمایند. نتایج این آزمون در سطح  $\alpha = 0/002$  معنی دار است.

نمودار شماره ۱- مقادیر بدست آمده از حس درد مزمن در موشهای نر و ماده بصورت گروهی و جداسازی شده



## بحث

بر اساس نتایج بدست آمده در این مطالعه نگهداری انفرادی موجب افزایش آستانه درد مزمن در هر دو گروه موشهای نر و ماده گردید. این یافته توسط مطالعات دیگر انجام شده توسط پژوهشگران تایید می گردد. آیزنبرگر و لیبرمن در سال ۲۰۰۳ و ۲۰۰۴ 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 از خطرات فیزیکی یا انزواست. محل آناتومیکی 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 (۵،۶،۷).

دوال (۲۰۰۵) بیان داشته است که محرومیت اجتماعی به

باعث ایجاد 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 نروشیمیایی ناشی از تنهایی را پیشنهاد نمودند (۹).

در مجموع می توان گفت نگهداری انفرادی حیوانات دارای زندگی اجتماعی می تواند بر فرایند ادراک و احساس درد تاثیر قابل توجهی بگذارد از آنجا که درد سیستم هشدار دهنده اصلی و عمومی بدن در مقابل عوامل آسیب رسان است، تحت تاثیر قرارگرفتن آن از نگهداری انفرادی می تواند منجر به افزایش احتمال آسیب پذیری موجودات زنده شود. در فعالیت های تشخیصی و درمانی دامپزشکی نیز درد یک نشانه بالینی کلیدی است، که این تغییرات در احساس درد می تواند منجر به تشخیص و درمان نادرست دام بیمار گردد. با توجه به اهمیت مسائل فوق، مطالعه بیشتر جهت شناسایی دیگر اثرات نگهداری انفرادی بر سایر علائم بالینی و شاخص های پاراکلینیکی در دامها و همچنین اصلاح الگوهای نگهداری و پرورش دامهای اهلی برای اجتناب از اثرات نگهداری انفرادی پیشنهاد می گردد.

#### منابع

- ۱- دیباچه ای بر روش شناسی مطالعات و پژوهشهای درد، واعظ مهدوی، محمدرضا؛ تهران: دانشگاه شاهد، ۱۳۷۴
- 2- Bartolomucci , P. Palanza, P. Sacerdote, G. Ceresini, A., et al. (2003) Individual housing induces altered immunoendocrine responses to psychological stress in male mice, *Psychoneuroendocrinology*, 28: 540-558
- 3- DeWall N. C.(2006) Alone but feeling no pain: Effects of social exclusion on physical pain tolerance and pain threshold, affective forecasting and interper-

تدریج می تواند منجر به از دست دادن توانایی پاسخ دادن به دردهای فیزیکی بشود یعنی فرد دچار افزایش آستانه درد و تحمل درد می گردد. در چنین حالتی فرد همزمان حساسیت عاطفی و احساسی کمتری نیز پیدا می کند و واکنشهای احساسی غیر طبیعی از خود بروز می دهد به این حالت بی حسی (Numbness) گفته میشود. که نتیجه آن افزایش آستانه درد و تحمل درد به صورت غیر طبیعی در افراد دچار محرومیت اجتماعی می باشد (۳).

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 (۱۱). نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که میزان احساس درد مزمن در گروه موشهای نر جداسازی شده به طور معنی داری نسبت به گروه موشهای ماده جداسازی شده کمتر بود. این نتیجه توسط یافته ها دیگر پژوهشگران نیز تایید می گردد.

گو و همکاران (۲۰۰۴) با اشاره به این حقیقت که در مطالعات مربوط به اثرات انزوای اجتماعی تا کنون چندان به تفاوت های 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 (۹).

گو و همکاران (۲۰۰۴) 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

- sonal, *Journal of personality and social psychology*, 91(1) 1-15
- 4- Dubuisson, D. and Dennis, S. G. (1977). The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*, 4: 161-174
- 5- Eisenberger N.I. , Lieberman M. D. (2004) Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain, *TRENDS in Cognitive Sciences*, 8 (7) 294-300
- 6- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D., Williams, K.D. (2003). Does rejection hurt: An fMRI study of social exclusion, *Science*, 302: 290-292.
- 7- Eisenberger, N.I., Satpute, A.B., Lieberman, M.L. (2003). Self-awareness of arousal states and the anterior cingulate cortex: An fMRI study of personality. 10th Annual cognitive neuroscience society conference.
- 8- Fitchett AE, Barnard CJ, Cassaday HJ (2009) Corticosterone differences rather than social housing predict performance of T-maze alternation in male CD-1 mice, *Animal Welfare*, 18: 21-31
- 9- Gue, M. , Fu Wu,C. ,Liu, W. & et al.(2004) Sex difference in psychological behavior changes induced by long-term social isolation in mice, *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28: 115-121
- France H., Graulet A. M., Debray M. et al. (2000) Morphine-induced sensitization of locomotor activity in mice: effect of social isolation on plasma corticosterone levels. *Brain Research*, 860: 136–140
- 10- MacDonald G., Leary M. R. (2005) Why Does Social Exclusion Hurt? The Relationship Between Social and Physical Pain, *Psychological Bulletin*, 131(2) 202–223
- 11- Grant N., Hamer M., Steptoe A. (2009), Social Isolation and Stress-related Cardiovascular, Lipid, and Cortisol Responses. *Ann. behav. med.* 37:29–37
- Serra M., Pisu M.G., Floris I., Biggio G. (2005) Social isolation-induced changes in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the rat. 8 (4) 259-264
- 12- Stranahan A. M., Khalil D., Gould E. (2006) Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis, *Nature Neuroscience*, 9 (4) 526-533
- 13- Sufka K J, Hughes R A, McCormick, T M: Borland, J L., (1994). Opiate effects on isolation stress in domestic fowl *Pharmacol-Biochem-Behav.* Dec; 49(4): 1011-5
- 14- Wilson L. L., Terosky T. L., Stull C. L. Stricklin W. R., (1999), Effects of individual housing design and size on behavior and stress indicators of special-fed Holstein veal calves *J Anim Sci.* 77:1341-1347.