



## Is the pain modulatory action of $17\beta$ -estradiol in locus coeruleus of male rats mediated by $GABA_A$ receptors?

Roghaieh Khakpay<sup>1</sup>, Saeed Semnanian<sup>1\*</sup>, Mohammad Javan<sup>1</sup>, Mahyar Janahmadi<sup>2</sup>

1. Dept. Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Dept. Physiology, Shahid Beheshti University (M.C.), Tehran, Iran

Received: 17 March 2010

Accepted: 27 June 2010

### Abstract

**Introduction:** Estradiol is a neuroactive steroid, which is found in several brain areas such as locus coeruleus (LC). Estradiol modulates nociception by binding to its receptors and also by allosteric interaction with other membrane-bound receptors like glutamate and  $GABA_A$  receptors. LC is involved in noradrenergic descending pain modulation.

**Methods:** In order to study the effect of  $17\beta$ -estradiol on both acute and persistent pain modulation and its mechanisms, formalin was injected into the hind paw of male rats.  $17\beta$ -estradiol was unilaterally injected into the right LC by Hamilton syringe. Formalin-induced responses including licking and flexing duration and paw jerking frequency were recorded for 60 min after injection of 50  $\mu$ l of 2% formalin. Also, the expression of  $\alpha_2$  and  $\gamma_1$  subunits of  $GABA_A$  receptor genes were examined by RT-PCR technique.

**Results:** The results of the current study showed that intra-locus coeruleus injection of  $17\beta$ -estradiol attenuated the second phase, but not the acute phase of formalin induced pain ( $P < 0.05$ ).  $GABA_A$  receptor antagonist (bicuculline) reversed the antinociceptive effect of  $17\beta$ -estradiol, but the expression level of  $\alpha_2$  and  $\gamma_1$  subunits of  $GABA_A$  receptor genes were not significantly changed.

**Conclusion:** It may be concluded that the analgesic effect of  $17\beta$ -estradiol in formalin induced inflammatory pain is possibly mediated through the interaction with membrane-bound  $GABA_A$  receptors, however this effect is not exerted at the gene expression level.

**Key words:** locus coeruleus nucleus,  $17\beta$ -estradiol, bicuculline, pain modulation, rat

\*Corresponding author e-mail: ssemnan@modares.ac.ir

Available online at: www.phypha.ir/ppj

## آیا اثر ۱۷-بتا استرادیول در هسته لوکوس سرولئوس در تعدیل درد موش‌های صحرایی نر به وسیله گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> وساطت می‌شود؟

رقیه خاکپای، سعید سمنانیان<sup>۱\*</sup>، محمد جوان<sup>۱</sup>، مهیار جان احمدی<sup>۲</sup>  
۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران  
۲. گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران  
دریافت: ۲۶ اسفند ۸۸ پذیرش: ۶ تیر ۸۹

### چکیده

**مقدمه:** استرادیول استروئید نورواکتیوی است که در نواحی مغزی متعددی از جمله لوکوس سرولئوس (LC) یافت می‌شود. استرادیول درک درد را از طریق اتصال به گیرنده‌های استروژنی و نیز واکنش آلوستریک با گیرنده‌های غشایی دیگر مثل گیرنده‌های گلوتاماتی و GABA<sub>A</sub> تعدیل می‌نماید. LC در تعدیل پایین‌رو و نورآدرنژیک درد نقش دارد.

**روش‌ها:** برای مطالعه اثر ۱۷β-استرادیول در تعدیل درد حاد و مداوم و مکانیسم اثر آن، فرمالین به پنجه پای موش‌های صحرایی نر تزریق شد. پاسخ‌های القا شده با فرمالین شامل مدت زمان لیسیدن و خم کردن پای ملتهب و تعداد تکان‌های ناگهانی آن به مدت ۶۰ دقیقه پس از تزریق ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲٪ ثبت شد. همچنین، بیان ژن‌های زیرواحدی α<sub>2</sub> و γ<sub>1</sub> گیرنده GABA<sub>A</sub> با استفاده از تکنیک RT-PCR بررسی گردید.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه اخیر نشان داد که تزریق ۱۷β-استرادیول به داخل LC، فاز دوم درد القا شده با فرمالین را کاهش داد ولی اثری روی فاز اول آن نداشت (P < 0.05). آنتاگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> (بیکوکلین) اثر ضدردی ناشی از ۱۷β-استرادیول را به حالت پایه برگرداند، ولی میزان بیان ژن‌های زیرواحدی α<sub>2</sub> و γ<sub>1</sub> گیرنده GABA<sub>A</sub> تغییر معنی‌داری را نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** براساس یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که اثر بی‌دردی ۱۷β-استرادیول روی درد التهابی القا شده با فرمالین احتمالاً از طریق گیرنده‌های غشایی GABA<sub>A</sub> وساطت می‌شود ولی این اثر در سطح بیان ژن زیرواحدی این گیرنده اعمال نمی‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** هسته لوکوس سرولئوس، ۱۷β-استرادیول، بیکوکلین، تعدیل درد و موش صحرایی

### مقدمه

(hyperalgesia) و تستوسترون سبب بی‌دردی (hypoalgesia) می‌گردد [۱۳، ۱۷]. در طی تکوین و در سراسر بلوغ، بخش اعظم اثرات تستوسترون در حیوانات نر استرادیولی وساطت می‌شود که از طریق حلقوی شدن تستوسترون تولید می‌شود [۱، ۲۶]. گیرنده‌های استروژنی به طور گسترده در سراسر سیستم اعصاب مرکزی پراکنده شده‌اند. هر دو نوع گیرنده استروژنی آلفا و بتا در هسته لوکوس سرولئوس (LC) موش‌های صحرایی نر و ماده یافت شده است [۲۹، ۳۰].

پاسخ‌های رفتاری، هورمونی و عصبی حیوانات ماده به محرک‌های دردناک به مراتب شدیدتر از حیوانات نر می‌باشد [۱، ۵]. شواهدی وجود دارد که استروژن سبب پردردی

ssemnan@modares.ac.ir  
www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:  
وبگاه مجله: