Brain Regions and Neurotransmitter Systems Involved in Stress-Induced Analgesia

Farzaneh Nazari-Serenjeh[1*], Zahra Ghasemzadeh[2]

[1]Department of Biology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran
[2]Department of Biology Education, Farhangian University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **22 Aug 2024** ***Revised:*** **2 Nov 2024** ***Accepted*:** **16 Dec 2024**

ABSTRACT

Introduction: Stress-induced analgesia (SIA) refers to the phenomenon in which exposure to stress results in a temporary reduction in pain perception. This process has been extensively studied from physiological, neurological, and behavioral perspectives. Research suggests that multiple mechanisms contribute to SIA, including the release of endogenous opioids, activation of the cannabinoid system, involvement of neuropeptides, and changes in both the central and peripheral nervous systems. Additionally, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis has been identified as a key regulator of SIA. This review provides a comprehensive analysis of recent research on the neural and molecular mechanisms underlying SIA. ***Conclusion:*** A better understanding of the mechanisms driving SIA could contribute to the development of novel therapeutic approaches for pain and stress management. Furthermore, these insights may help address associated psychological and physiological conditions, such as anxiety and chronic pain disorders.

Keywords:

1. Pain
2. Cannabinoids
3. Anxiety

***Corresponding Author:** Farzaneh Nazari-Serenjeh

Email: *nazari.f@pnu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

نواحی مغزی و سیستم‌های نوروترانسمیتری دخیل در بی دردی القاء شده توسط استرس

فرزانه نظری سرنجه[۱*]، زهرا قاسم زاده[۲]

[۱]گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
[۲]گروه آموزش زیست شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱ شهریور ۱۴۰۳ **اصلاحیه:** ۱۲ آبان ۱۴۰۳ **پذیرش:** ۲۶ آذر ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: بی‌دردی القاشده توسط استرس (SIA) پدیده‌ای است که در آن، قرار گرفتن در معرض استرس باعث کاهش موقت درک درد می‌شود. این فرآیند از دیدگاه‌های فیزیولوژیکی، عصبی و رفتاری به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که مکانیسم‌های متعددی در ایجاد SIA نقش دارند، که شامل آزادسازی اوپیوئیدهای درون‌زا، فعال‌سازی سیستم کانابینوئیدی، درگیر شدن نوروپپتیدها، و تغییرات در سیستم عصبی مرکزی و محیطی است. علاوه بر این، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به‌عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی SIA شناخته شده است. این مقاله مروری، تحلیل جامعی از پژوهش‌های اخیر در مورد مکانیسم‌های عصبی و مولکولی دخیل در SIA ارائه می‌دهد.
نتیجه‌گیری: درک بهتر مکانیسم‌های مؤثر در SIA می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی نوین برای مدیریت درد و استرس کمک کند. علاوه بر این، این یافته‌ها ممکن است در بهبود شرایط روانی و فیزیولوژیکی مرتبط، مانند اضطراب و اختلالات درد مزمن، مؤثر باشند.

واژه‌های کلیدی:
۱- درد
۲- کانابینوییدها
۳- اضطراب

***نویسنده مسئول:** فرزانه نظری سرنجه
پست الکترونیک: *nazari.f@pnu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]
[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

مقدمه

توانایی ارائه یک پاسخ مناسب به استرس بسیار مهم است تا به ما اجازه دهد تا با چالش‌های فیزیکی و روانی که زندگی بر سر ما می‌آورد کنار بیاییم. پاسخ‌های استرسی که کمتر از حد مطلوب یا بیش از حد هستند، می‌توانند ناسازگار باشند و منجر به ایجاد بیماری جسمی یا روانی (مانند اضطراب، افسردگی) شوند. از سوی دیگر، درد یک سیگنال هشدار ضروری برای محرک‌های بالقوه مضر یا آسیب‌زا است. یادگیری را در اوایل زندگی تسهیل می‌کند و استراحت و بهبودی را پس از آسیب تشویق می‌کند. ارزش بقای آن شاید به بهترین شکل از طریق شرایط بسیار نادر عدم حساسیت مادرزادی به درد نشان داده شود. افراد مبتلا به این بیماری به دلیل از دست دادن جهش‌های عملکردی در پروتئین‌های کلیدی مورد نیاز برای درد (مانند کانال سدیم Nav ۱/۷) از بدو تولد قادر به احساس درد نیستند، اما معمولاً به دلیل ناتوانی در تشخیص و پاسخ مناسب برای بیماری بحرانی، آسیب، یا تجمع جراحات در سن نسبتاً جوان می‌میرند (۱). با این حال، در حالی که توانایی درک درد حاد برای بقا ضروری است، زمانی که درد بیشتر از زمانی که از نظر فیزیولوژیکی لازم است ادامه یابد، می‌تواند کیفیت زندگی را کاهش دهد. درد مزمن یک بیماری پیچیده و متنوع است که درمان آن بسیار دشوار است و بار سنگینی را بر دوش جامعه، فرد و اقتصاد وارد می‌کند. در حالی که درد و استرس دو پدیده‌ای هستند که بیشتر ما ترجیح می‌دهیم در طول زندگی با آن‌ها سر و کار نداشته باشیم اما هم درد و هم استرس برای انسان و سایر حیوانات ارزش حیاتی دارند (۲).

سیستم استرس

در انسان، سیستم استرس از دو قسمت مرکزی و محیطی تشکیل شده است. نواحی مرکزی از نورون‌های پاروسلولار آزاد کننده هورمون کورتیکوتروپین (CRH)[1] و نورون های آرژنین وازوپرسین (AVP)[2] هسته‌های پارا بطنی (PVN)[3] هیپوتالاموس به همراه هسته‌های نورآدرنرژیک واقع در نواحی ساقه مغز تشکیل شده است. بخش غحیطی نیز از محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- قشر آدرنال (HPA) به همراه سیستم سمپاتیک تشکیل شده است. محور HPA از هسته‌های PVN هیپوتالاموس، غده هیپوفیز قدامی و قشر غدد آدرنال، که به ترتیب CRH/AVP، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)[4] و گلوکوکورتیکوئیدها (GCs) را ترشح می‌کنند، تشکیل شده است. محرک‌ها و سیگنال‌های استرس‌زا از مراکز مختلف مغز باعث سنتز و ترشح CRH و AVP از نورون‌های PVN به سیستم پورتال هیپوفیزیال و تحریک ترشح ACTH از هیپوفیز قدامی می‌شود. ACTH نیز سبب ترشح گلوکوکورتیکوئیدها مانند کورتیزول می‌گردد (۳). کورتیزول هورمونی است که به تنظیم متابولیسم، ایمنی و واکنش‌های التهابی کمک می‌کند و در تنظیم هموستاز بدن نقش دارد. در کنار محور HPA، سیستم عصبی سمپاتیک نیز نقش مهمی در پاسخ به استرس دارد. سیستم عصبی سمپاتیک با ترشح آدرنالین و نورآدرنالین از غدد آدرنال به پاسخ‌های فوری و کوتاه‌مدت به استرس کمک می‌کند. این پاسخ‌ها شامل افزایش ضربان قلب، افزایش فشار خون و گشاد شدن مسیرهای هوایی برای بهبود تامین اکسیژن است (۴).

مکانیسم انتقال و سرکوب درد

مطالعات متعدد مسیرهای آناتومیکی درد و نوروترانسمیترهای مرتبط با آن را مورد بررسی قرار داده است. انتقال درد با تحریک نورون‌های حسی آغاز می‌شود. این نورون‌ها، که به نورون‌های درد (نوسیسپتور) معروفند، به تحریکات مکانیکی، حرارتی و شیمیایی که ممکن است منجر به آسیب بافتی شوند، پاسخ می‌دهند. تحریک نوسیسپتورها منجر به تولید پتانسیل عمل می‌شود که از طریق فیبرهای عصبی Aδ و C به نخاع منتقل می‌شود. فیبرهای Aδ پیام‌های درد سریع و تیز را منتقل می‌کنند، در حالی که فیبرهای C مسئول انتقال دردهای کند و مزمن هستند (۵). در نخاع، پیام‌های نورون‌های نوسیسپتوری به نورون‌های دومین منتقل می‌شوند که پیام‌های درد را به مغز می‌فرستند. این انتقال از طریق سیناپس‌های نخاعی و با استفاده از نوروترانسمیترهایی مانند گلوتامات و ماده P انجام می‌شود (۶). پیام‌های درد به مناطق مختلف مغز مانند تالاموس، قشر حسی- پیکری و سیستم لیمبیک منتقل می‌شوند که هر کدام نقش خاصی در درک و پاسخ به درد دارند. تالاموس به‌عنوان مرکز توزیع پیام‌های درد عمل می‌کند و آن‌ها را به نواحی دیگر مغز میفرستد. قشر حسی- پیکری مسئول تشخیص محل و شدت درد است و سیستم لیمبیک نقش مهمی در پاسخ‌های احساسی به درد دارد (۷).

سرکوب درد شامل مکانیسم‌هایی است که به کاهش یا تعدیل احساس درد کمک می‌کنند. این مکانیسم‌ها می‌توانند به طور طبیعی در بدن رخ دهند یا از طریق مداخلات دارویی و غیر دارویی فعال شوند. یکی از مکانیسم‌های مهم سرکوب درد، سیستم مهاری نزولی است که از مغز به نخاع حرکت می‌کند و از انتقال پیام‌های درد جلوگیری می‌کند. این سیستم از نورون هایی تشکیل شده است که از نواحی بالاتر قشر مغز و آمیگدال به سمت ماده خاکستری دور قنات سیلویوس

[1] Corticotropin-releasing hormone
[2] Arginine Vasopressin Neurons
[3] Paraventricular nucleus
[4] Adrenocorticotropic hormone

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]
[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

(PAG)[5] و هسته رافی پیش می‌روند (۸). ماده خاکستری دور قنات سیلویوس حاوی انکفالین‌ها و بتا اندورفین بوده و با تحریک الکتریکی آن درد تسکین می یابد. این مواد شیمیایی طبیعی بدن به‌عنوان ضد دردهای داخلی عمل می‌کنند. آنها به گیرنده‌های اپیوئیدی در مغز و نخاع متصل می‌شوند و از انتقال پیام‌های درد جلوگیری می‌کنند. اندورفین‌ها و انکفالین‌ها می‌توانند توسط ورزش، استرس و حتی غذاهای خاصی تحریک شوند (۹). نورون‌های سروتونرژیک و نورآدرنرژیک که از هسته رافه و لوکوس سرولئوس شروع می‌شوند از طریق سیناپس با نورون‌های بینابینی شاخ خلفی نخاع در مهار درد نقش دارند. این مسیر مهار نزولی بر چندین نوع درد از جمله درد حرارتی، التهابی و نوروپاتیک تأثیر می‌گذارد.

برهمکنش استرس و درد

درد و استرس دو پدیده پیچیده و متعامل در سیستم عصبی انسان هستندکه به طور مداوم بر یکدیگرتأثیرمی‌گذارند. استرس می‌تواند به تغییر در ادراک درد منجر شود و درد مزمن نیزمی‌تواند به افزایش استرس و ایجادیک چرخه معیوب منجر شود. درک برهم‌کنش میان درد و استرس می‌تواند به بهبود روش‌های درمانی برای شرایط مرتبط با درد مزمن و اختلالات مرتبط با استرس کمک کند. استرس حاد می‌تواند به دو صورت بر ادراک درد تأثیربگذارد. از یک سو، استرس حاد ممکن است به بی‌دردی ناشی از استرس (SIA) منجر شود که در آن احساس درد کاهش می‌یابد. این پدیده به‌عنوان یک مکانیسم دفاعی طبیعی در پاسخ به تهدیدات فوری عمل می‌کند (۱۰). از سوی دیگر، استرس حاد می‌تواند حساسیت به درد را افزایش دهد. استرس مزمن می‌تواند به تغییرات پایدار در سیستم عصبی مرکزی منجر شود که این تغییرات ممکن است حساسیت به درد را افزایش دهند. تحقیقات نشان داده‌اندکه استرس مزمن می‌تواند به افزایش سطح کورتیزول پایه و تغییرات در بیان گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی منجر شود که این تغییرات می‌توانند به افزایش حساسیت به درد کمک کنند (۱۱). به علاوه، استرس مزمن ممکن است به کاهش فعالیت سیستم اوپیوئیدی و افزایش پاسخ‌های التهابی منجر شود که این امر نیز به تشدید درد مزمن کمک می‌کند (۱۲).

بی‌دردی القاء شده توسط استرس SIA (Stress-induced analgesia)

بی‌دردی القاء شده توسط استرس SIA (Stress-induced analgesia) یکی از پدیده‌های جالب در علوم اعصاب است که در آن تجربه استرس منجر به کاهش یا از بین رفتن حس درد می‌شود. این پدیده نشان می‌دهدکه استرس می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم دفاعی طبیعی عمل کندکه در شرایط بحرانی، از توجه به درد جلوگیری کرده و امکان تمرکز بر فرار یا مقابله باتهدیدات محیطی را فراهم می‌کند. بنابراین، هنگامی که یک فرد در یک موقعیت بالقوه خطرناک قرار دارد، بدن به طور موقت سیگنال های درد را کاهش می‌دهد تا بدون توجه به آسیب، فرار یا مقابله کند. مطالعات انجام شده درک ما را از فیزیولوژی SIA روشن کرده است. به عنوان مثال، می‌دانیم که با فعال شدن مسیر مهاری نزولی درد ایجاد می‌شود. فعال شدن این مسیر نزولی توسط استرس یا ترس، انتقال درد در حال صعود را مهار می‌کند. با وجود اینکه بی‌دردی ناشی از استرس می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم بقا مفید باشد، اما در برخی موارد می‌تواند منجر به مشکلات جدی شود (۲). برای مثال، عدم احساس درد در شرایط استرس‌زاممکن است باعث شود فرد متوجه آسیب‌های جدی جسمی نشودو درنتیجه به دنبال درمان نرود. همچنین، استرس مزمن و طولانی مدت می‌تواند به مشکلات روانی مانند اضطراب و افسردگی منجر شود که خود این مسائل می‌توانند بر تجربه درد تأثیرمنفی بگذارند (۱۳).

عوامل مختلفی می‌توانند بر میزان و شدت بی‌دردی ناشی از استرس تأثیر بگذارند. شدت و مدت زمان استرس از جمله این عوامل هستند. استرس‌های حاد و شدید معمولاً منجر به بی‌دردی قوی‌تری می‌شوند، در حالی که استرس‌های مزمن ممکن است به تغییرات پیچیده‌تری در سیستم‌های عصبی و هورمونی منجر شوند (۱۰). همچنین، تفاوت‌های فردی مانندژنتیک، جنسیت و تجربیات قبلی نیز می‌توانند نقش مهمی در پاسخ به استرس و درد داشته باشند (۱۴).

نواحی مغزی درگیر در بی دردی ناشی از استرس

اگر چه استرس حاد تعدیل کننده قوی درد است با این حال مکان و چگونگی تداخل مسیرهای استرس حاد و درد در مغز به خوبی شناخته نشده است. تاکنون نقش ساختارهای مغزی متعددی در بی‌دردی ناشی از استرس مورد بررسی قرار گرفته است که در ادامه توضیح داده می‌شود.

هیپوکامپ

هیپوکامپ یکی از مناطق مغزی است که نقش کلیدی در تعدیل سیگنال‌های درد دارد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد محرک‌های درد مداوم منجر به تغییرات مولکولی در هیپوکامپ می‌شوند که در بعد عاطفی-شناختی درد و شکل‌گیری خاطرات در مورد محرک‌های دردناک دخیل هستند (۱۵). مطالعات متعدد نیز نقش

[5] Periaqueductal gray

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]
[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

هیپوکمپ در پردازش و تعدیل درد را اثبات نموده است (۱۶). مطالعه سلیمانی نژاد و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نشان داده اند که دستکاری مستقیم هیپوکامپ باعث تغییر رفتار درد می‌شود (۱۷). همچنین تزریق لیدوکائین به درون شکنج دندانه‌دار باعث ایجاد بی دردی می‌شود (۱۸). علاوه بر این، آسیب هیپوکامپ می‌تواند درک محرک های مضر را تغییر دهد و تا حدی درد را کاهش دهد. همچنین، نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ و شکنج دندانه‌دار به محرک‌های دردناک پاسخ می‌دهند و در پردازش عصبی مربوط به درد مزمن نقش دارند (۱۹). بعلاوه هیپوکامپ در ایجاد حافظه مرتبط با تجربه حس درد نقش دارد (۲۰). از سویی دیگر نقش نوروژنز در هیپوکامپ در دوران بلوغ در پاسخ استرس نیز تائید شده است (۲۱). در این مطالعه Snyder و همکارانش نشان دادند که مهار نوروژنز سبب افزایش اجتناب از غذا در یک محیط جدید پس از استرس حاد و افزایش رفتار ناامیدی در آزمایش شنای اجباری می‌شود (۲۱). بنابراین با توجه به نقش هیپوکمپ در هر دو، دخالت این ناحیه در بی دردی ناشی از استرس دور از انتظار نیست. در این راستا نشان داده شده است که هیپوکمپ در بی دردی القاء شده توسط استرس شنای اجباری و محدود کننده در تست فرمالین نقش دارد و این اثر توسط سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلفی وساطت می شود (۲۴-۲۲).

قشر مغز

نواحی مختلف قشر مغز در پردازش درد نقش دارند. ناحیه PAG به‌عنوان مرکز کنترل اولیه مسیر مهاری درد ورودی‌های متعددی از نواحی مختلف قشر مغز بویژه قشر پیش پیشانی[6](PFC) دریافت می‌کند. ارتباط PFC و PAG پاسخ اتونوم به درد را نیز تنظیم می‌کنند. دخالت قشر مغز در تنظیم درد با فعالیت انواع انتقال دهنده‌های عصبی، از جمله گلوتامات، دوپامین و مواد اوپیوئیدی مرتبط است (۲۶,۲۵). میگر و همکاران نشان داد که آسیب قشر پیشانی SIA ناشی از شوک‌های کوتاه، اما نه طولانی، را مهار می‌کند (۲۷). ضایعات دو طرفه قشر اوربیتال شکمی- جانبی، بی درد ناشی از طب سوزنی الکتریکی با شدت بالا را در طول تست رفلکس دم در موش‌ها کاهش می‌دهد (۲۸).

آمیگدال

آمیگدال نقش مهمی در پاسخ فیزیولوژیکی به عوامل استرس زای متعدد از جمله درد دارد (۲۹). تحریک الکتریکی آمیگدال سبب کاهش در درد ناشی از فرمالین می‌شود (۳۰). آمیگدال مرکزی یک عنصر کلیدی در مهار نزولی درد است و برای SIA ضروری است. اما نقش هسته‌های جانبی و مرکزی ان متفاوت است (۳۱). بعلاوه ناحیه آمیگدال قاعده‌ای- جانبی در SIA با واسطه کانابینوئیدها نقش دارد (۳۲). تزریق اوپیوئیدها به درون آمیگدال سبب بی دردی می‌شود که با تزریق لیدوکائین به درون PAG یا RVM مهار می‌شود که نشان می‌دهد مسیرهای مهاری نزولی از آمیگدال در SIA نقش دارد (۳۳). با این حال نشان داده است که به دنبال آسیب آمیگدال در موش‌ها پاسخ‌های ضد درد مرتبط باسیگنال‌های استرس زا افزایش می‌یابد (۳۴).

ماده خاکستری دور قناتی (PAG)

ماده خاکستری دور قناتی به‌عنوان ساختار ماده خاکستری احاطه کننده قنات سیلویوس در مغز میانی نامیده می‌شود. در امتداد محور caudal-rostral ، PAG از سطح شیار خلفی تا سطح لوکوس سرولئوس گسترش می‌یابد. در داخل، بر اساس ویژگی‌های آناتومیک و عملکردی PAG به نوارهای ستونی تقسیم می شود: PAG پشتی (dPAG)، PAG پشتی جانبی (dlPAG)، PAG جانبی (lPAG) و PAG بطنی جانبی(vlPAG). این ستون‌ها مسیرهای آوران و وابران مطابق با مسیرهای عملکردی در PAG را نشان می‌دهد. PAG دو مسیر اصلی نزولی دارد که شامل مدولای شکمی منقاری (RVMM) و لوکوس سرولئوس (LC) می‌شود. مسیر PAG -LC نوراپی نفرینرژیک (NE) است و از طریق گیرنده آلفا-۲ پیش سیناپسی در شاخ پشتی نخاع اثر ضد درد ایجاد می‌کند. مسیر سروتونرژیک PAG-RVMM به‌عنوان تعدیل کننده درون‌زای کلیدی درد در نظر گرفته می شود و هدف اصلی برای بی‌دردی مواد اوپیوئیدی فوق نخاعی است. به طور خاص، PAG هسته‌های رافه را از طریق گلوتامات فعال می‌کند، و هسته‌های رافه هم نورون‌های انکفالین را فعال می‌کنند و باعث ایجاد سیگنال‌های مهاری به آوران‌های درد فیبر c می‌شوند. (۳۵). خروجی‌هایی که از PAG به گروه‌های کاتکول آمینی پل و بصل النخاع، که به نوبه خود شاخ پشتی نخاع را عصب‌دهی می‌کنند، وارد می‌شوند در عملکرد ضد دردی ناحیه PAG و نیز تنظیم حساسیت درد تحت استرس دخالت می‌کنند (۱۰). اگرچه مسیر سروتونرژیک عامل اصلی درد است، سایر انتقال دهنده‌های عصبی کلیدی در این مسیرها دخالت دارند. نشان داده شده است که تزریق N-متیل-D-آسپارتات (NMDA) به درون (PAG) منجر به بروز اثرات ضددردی می‌شود. استرس درگیری اجتماعی، موجب بروز بی دردی در موش‌های مورد حمله می‌گرددکه با تزریق آنتاگونیست گیرنده های NMDA[7] یا نالوکسان به درون PAG مهار می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که گیرنده‌های NMDA در مکانیسم‌های ضددرد فعال شده توسط استرس در

[6] Prefrontal Cortex
[7] N-methyl-D-aspartate

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]
[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

ناحیه PAG نقش دارند (۳۶). علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که فعال کردن گیرنده‌های HT-۵ در PAG باعث ایجاد بی‌دردی می‌شود و به بی‌دردی ناشی از ترس کمک می کند (۳۷). موش‌های نوزاد مبتلا به آسیب PAG جانبی یا بطنی، هنگامی که پاهای جلویی آنها در معرض گرما همراه با استرس ناشی از انزوای اجتماعی یا قرار گرفتن در معرض یک موش صحرایی نر بالغ ناآشنا قرار گرفت، SIA کمتری نشان دادند (۳۸). فعال شدن گیرنده‌های کانابینوئیدی در dlPAG باعث بی‌دردی ناشی از استرس می‌شود (۳۹).

هیپوتالاموس

هیپوتالاموس ساختار پیچیده‌ای است که از حدود ۴۰ هسته با اشکال و اندازه‌های مختلف تشکیل شده است. این ناحیه به‌عنوان هماهنگ کننده مرکزی پاسخ استرس عمل می‌کند. از طرفی، تحریک هسته‌های مختلف هیپوتالاموس بویژه هیپوتالاموس طرفی (LH) در تنظیم و پردازش درد و کنترل رفتارهای مرتبط با درد نقش دارد (۴۱,۴۰). بعلاوه، مسیر LH-PAG در تنظیم فعالیت نورون‌های ناحیه PAG و بنابراین تعدیل درد دخالت می‌کند (۴۰). مطالعات تخریبی نشان داده است که هسته‌های متفاوتی از هیپوتالاموس بویژه هسته قوسی هیپوتالاموس در میانجیگری بی دردی ناشی از استرس نقش دارد (۱۰). غیر فعال کردن شیمیایی سیستم هیپوفیزیال- قشر آدرنال با تجویز مستقیم دگزامتازون به هسته پارا بطنی هیپوتالاموس، SIA را تضعیف می‌کند که نشان دهنده آن است که SIA با واسطه هیپوتالاموس وابسته به کورتیکواستروئید است (۴۲). علاوه بر این، کاهش اکسی توسین در هیپوتالاموس SIA ناشی از شنا در آب سرد و استرس مهار حرکتی را کاهش می‌دهد (۴۳). همچنین افزایش CRF که در مواجه با استرس رخ می‌دهد سبب افزایش آستانه درد می‌گردد (۴۴).

نخاع

مطالعات نشان داده است که اختلال ژنتیکی گیرنده ماده P، پپتیدی که در شاخ پشتی نخاع در پاسخ به یک محرک دردناک آزاد می‌شود، سبب کاهش درد در تست tail-flick پس از استرس شنای اجباری می‌شود (۴۵). همچنین تزریق داخل نخاعی آنتاگونیست گیرنده اکسی‌توسین SIA ناشی از آب سرد را تضعیف می‌کند (۴۳). همچنین Yesilyurt نشان داد که گیرنده‌های سروتونینی نخاع در SIA وابسته به اوپیوئیدها و غیراوپیوئیدی نقش دارد (۴۶). بعلاوه نشان داده شده است که افزایش اکسی‌توسین در نخاع به سبب استرس محرومیت از غذا سبب کاهش درد حاد در تست فرمالین می‌شود (۴۷).

مکانیسم‌هایی که توسط آنها عوامل استرس زا سیستم مهار درد را فعال می‌کنند

بی‌دردی القاء شده توسط استرس یک پدیده پیچیده و چندوجهی است که به وسیله تعاملات بین سیستم‌های عصبی و هورمونی تنظیم می‌شود. درک بهتر این مکانیسم‌ها می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی جدید برای مدیریت درد و استرس کمک کند. با این حال، نیاز به تحقیقات بیشتری وجود دارد تا بتوان تأثیرات مختلف استرس و بی‌دردی ناشی از آن را به طور کامل درک کرد و از آن‌ها در زمینه‌های پزشکی و روانشناسی بهره برد. در این مقاله، مسیرهای عصبی شناخته شده درگیر در بی‌دردی ناشی از استرس بررسی خواهند شد.

مکانیسم‌های درونی بی‌دردی که توسط استرس فعال می‌شوند و در SIA دخالت دارند به دو گروه مکانیسم‌های «وابسته به اپیات‌ها» و «غیر وابسته به اپیات‌ها» تقسیم می‌شوند که در آن برخی از عوامل استرس زا از طریق پپتیدهای اپیوئیدی و برخی نیز اثر بی‌دردی غیر وابسته به اوپیوئید اعمال می‌کنند. از جمله سیستم‌های انتقال دهنده عصبی غیر وابسته به اوپیوئیدها می‌توان مونوآمین‌ها، کانابینوئیدهای آندوژن و اورکسین را نام برد. این انتقال دهنده‌ها از طریق تنظیم مسیر مهاری درد SIA را وساطت می‌کنند.

سیستم اوپیوئیدی اندوژن

یکی از اصلی‌ترین مسیرهای عصبی درگیر در بی‌دردی القاء شده توسط استرس، سیستم اوپیوئیدی اندوژن است. این سیستم شامل اوپیوئیدهای درونی مانند اندورفین‌ها، انکفالین‌ها و دینورفین‌ها می‌باشد که به گیرنده‌های اوپیوئیدی موجود در سیستم عصبی مرکزی متصل می‌شوند و منجر به کاهش حس درد می‌شوند (۴۸). اوپیوئیدهای اندوژن از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی (مو، کاپاو دلتا) عمل می‌کنند گیرنده‌های مو (μ) اوپیوئیدی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین گیرنده‌ها در ایجاد بی‌دردی شناخته می‌شوند. فعال‌سازی این گیرنده‌ها توسط اوپیوئیدهای اندوژن منجر به کاهش ارسال سیگنال‌های درد به مغز می‌شود. آزمایش‌های اولیه که نقش اوپیوئیدها را در SIA تایید کرد، با استفاده از تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی، نالوکسان، به دست آمد که نشان داد تزریق آن اثرات بی‌دردی ناشی از تحریک را مهار می کند (۴۹). مطالعه‌ای توسط Bernstein و همکاران نشان داد که استرس تروماتیک حاد باعث افزایش سطح بتا- اندورفین در پلاسمای خون می‌شود و این افزایش با شدت درک درد ارتباطی ندارد (۵۰). این نتایج نشان می‌دهندکه بتا- اندورفین‌ها

[8] Hiorphan

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

در ایجاد SIA نقش دارند. همچنین تزریق مهار کننده انکفالیناز ، تیورفان[۸]، سبب تقویت شدت و مدت SIA می‌گردد و این اثر با تزریق نالوکسان مهار می‌گردد (۱۰). در مطالعه‌ای که توسط فچیر و همکاران انجام شد، نشان داده شد که مهار گیرنده‌های مو با استفاده از نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های مو) باعث کاهش SIA می‌شود،که نقش حیاتی این گیرنده‌ها را در بی‌دردی ناشی از استرس تأیید می‌کند (۵۱). مطالعات نشان داده‌اند که در موش‌های دارای حذف ژنتیکی مولکول پیش ساز beta-endorphin یعنی پروپیوملانوکورتین، SIA بیان نمی‌شود در حالی که حذف ژنتیکی مت-انکفالین بر بیان SIA تأثیر نمی‌گذارد (۵۳، ۵۲).

گیرنده‌های کاپا (κ) نیز در SIA نقش دارند. مناندز و همکاران نشان دادند که نقش این گیرنده‌ها به نوع تست سنجش میزان درد و جنسیت حیوان ارتباط مستقیم دارد (۵۴).

اوپیوئیدهای اندوژن با سیستم‌های عصبی و هورمونی دیگرنیز تعامل دارند. برای مثال، استرس می‌تواند از طریق محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (HPA) به افزایش تولید اوپیوئیدهای اندوژن منجر شود. در مطالعه‌ای توسط چن و همکاران، نشان داده شد که استرس مزمن باعث افزایش فعالیت محور HPA و به تبع آن افزایش سطح بتا- اندورفین‌ها در مغز می‌شود که به بی‌دردی منجر می‌گردد (۵۵).

مونوآمین‌ها

مطالعات نشان می‌دهد که سطح کاتکول‌آمین‌های نوراپی‌نفرین، دوپامین و ایندول آمین سروتونین که در مجموع مونوآمین گفته می‌شوند در پاسخ به استرس و درد تغیر می‌کند (۵۶). مطالعات متعدد نشان می‌دهد که مونوآمین‌ها در عملکرد مسیر مهاری نزولی درد نقش دارند (۵۹-۵۷). ما در مطالعات قبلی خود نشان دادیم که گیرنده‌های دوپامینی در بی‌دردی ناشی از استرس بی‌حرکتی نقش دارند(۶۱، ۶۰). بعلاوه نشان داده شده است که تزریق سیستمیک فنوکسی بنزآمین (آنتاگونیست گیرنده α_1- آدنرژیک) سبب طولانی شدن مدت زمان SIA در تست پس کشیدن دم می‌گردد (۶۲). در مورد نقش سروتونین در SIA گزارشات متناقضی وجود دارد. آنتاگونیست سروتونین بی دردی القاء شده توسط استرس گرما را ممانعت می کند (۶۳). از سویی نشان داده شده است که برهمکنش بین سیستم سروتونرژیک و سیستم کانابینوئیدی قبل از در معرض قرار دادن حیوانات در برابر استرس سرما سبب تقویت SIA می‌شود که این اثر ناشی از عملکرد سیستم سروتونینی است که سبب حفظ بی دردی می‌گردد (۶۴). گیرنده های 5-HT7 سروتونینی نخاع در بی‌دردی القاء شده توسط استرس گرمایی نقش دارند (۴۶). همچنین مهار کننده سنتز سروتونین سبب کاهش SIA می‌گردد. در حالی که آگونیست گیرنده‌های سروتونین بر SIA اثری ندارد (۶۵). برخی از اختلافات بین مطالعات در مورد نقش سروتونین در SIA ممکن است به روش‌های مختلف برای القای بی‌دردی و اندازه‌گیری واکنش‌پذیری درد، و همچنین تفاوت‌های گونه‌ای و تفاوت در درمان‌های دارویی مربوط باشد.

کانابینوئیدها

مطالعات نشان می‌دهد که اندوکانابینوئیدها در استرس و نیز بی دردی القاء شده توسط استرس نقش دارند (۶۶). در این زمینه نشان داده شده است که غیرفعال کردن گیرنده‌های کانابینوئید نوع یک (CB1) در ماده خاکستری دور قناتی مغز میانی از بی‌دردی القاء شده توسط استرس جلوگیری می‌کند. در حقیقت استرس حاد سبب افزایش اندوکانابینوئیدها در این ناحیه می‌گردد و تزریق اندوکانابینوئیدها به این ناحیه سبب تقویت SIA می‌گردد (۶۷). Atwal و همکارانش نشان دادند که نقش اندوکانابینوئیدها در بی‌دردی ناشی از استرس در درد حرارتی، با نوع رفتار درد حرارتی بستگی دارد (۶۸). موش های مبتلا به جهش در گیرنده‌های CB1 کانابینوئیدی قادر به نشان دادن بی دردی پس از استرس شنای اجباری نیستند (۶۹). البته باید توجه داشت که نوع استرس و همچنین نوع تست سنجش درد بر روی نقش تنظیمی کانابینوئیدها در SIA اثر می‌گذارد (۱۰). همچنین، اوپیوئیدهای اندوژن با سیستم کانابینوئیدی داخلی تعامل دارند. استرس می‌تواند منجر به افزایش سطح اندوکانابینوئیدها و اوپیوئیدهای اندوژن شده و از طریق فعال‌سازی همزمان گیرنده‌های کانابینوئیدی و اوپیوئیدی به کاهش درد کمک کند. بنابراین، انتظار می‌رود درمان مبتنی بر کانابینوئید که سیستم PAG-RVM- نخاعی را برای کنترل درد هدف قرار می‌دهد، یک مکانیسم حیاتی برای تعدیل درد و بی‌دردی ناشی از استرس باشد.

اورکسین

اورکسین یا هیپوکرتین نوروپپتیدی است که عمدتا توسط نورون های هیپوتالاموس جانبی و به دو شکل اورکسین A و اورکسین B از پیش ساز پری پروارکسین تولید می‌شود. اورکسین در اعمال فیزیولوژیک مختلف از جمله خواب و بیداری، بر انگیختگی، اعتیاد و پاداش نقش دارد (۷۳-۷۰). مطالعات متعدد نقش اورکسین را در پاسخ استرس، درد و بی دردی القاء شده توسط استرس تائید نموده است (۷۶-۷۴). در مطالعه انجام شده توسط لی و همکاران نشان داده شده است که اثر اورکسین در افزایش SIA با تزریق نالوکسان کاهش

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]
[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

نمی‌یابد (۷۷). بعلاوه، تزریق آنتاگونیست گیرنده اورکسینی ۱ از کاهش درد القاء شده توسط استرس محدود کننده و شنا در تست فرمالین ممانعت می‌کند (۷۸). همچنین مشخص شده است که موش‌های فاقد اورکسین درجه پر دردی بالاتری نسبت به التهاب محیطی در مقایسه با موش‌های سالم نشان می‌دهند و در مقابل بی دردی القاء شده توسط استرس در آنها نسبت به موش‌های سالم در سطح پایین‌تری قرار دارد (۷۹). بعلاوه تداخل اورکسین با برخی از سیستم‌های تعدیل کننده درد مانند سیستم کانابینوئیدی گزارش شده است (۸۰). بنابراین به نظر می‌رسد اورکسین یک هدف درمانی جدید در درمان استرس و درد است.

نقش محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غدد ادرنال در بی دردی القاء شده توسط استرس

محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (HPA) بخش نوروآندوکرین پاسخ استرس را تشکیل می‌دهد که نقش مهمی در تنظیم بی‌دردی القاء شده توسط استرس ایفا می‌کند. مطالعات اولیه در زمینه بررسی نقش این محور با کمک تخریب غده هیپوفیز انجام شده است. نتایج حاصل از این تخریب نشان داد که موش‌های فاقد هیپوفیز قادر به نشان دادن بی‌دردی القاء شده توسط استرس سرما نیستند (۸۱). در مطالعه دیگری نشان داده شد که افزایش سطح ACTH باعث تقویت SIA به دنبال استرس شنا در آب سرد می‌گردد (۸۲).

تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که دهیدرواپی آندروسترون SIA را تقویت می‌کند (۸۳). آدرنالکتومی یک طرفه بی‌دردی ناشی از شوک هموراژیک را در موش‌ها کاهش می‌دهد که این کاهش با تزریق کورتیکواسترون مهار می‌شود (۸۴). بلافاصله پس از استرس حاد سطح سزمی فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین افزایش می‌یابد و این افزایش با تقویت SIA همراه است (۸۵).

تحقیقات اخیر نشان داده‌اندکه محور HPA و سیستم اوپیوئیدی به طور نزدیکی با هم تعامل دارند. برای مثال، مصرف اوپیوئیدها می‌تواند سطح سرمی هورمون های محور HPA را تغییر دهد (۸۶). همچنین، مطالعات نشان داده‌اندکه CRH می‌تواند بر فعالیت مسیرهای اوپیوئیدی در مغز تأثیربگذارد و اثرات ضد درد آن‌ها را تقویت کند (۸۲).

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، با توجه به اساس عصبی بی دردی القاء شده توسط استرس، واضح است که همپوشانی بسیار قابل توجهی در بسترهای عصبی و مدارهای استرس و درد وجود دارد. همراهی درد با اختلالات روانپزشکی مرتبط با استرس از جمله اضطراب و افسردگی چالش‌های بالینی بسیار مهمی را نشان می‌دهد. لذا درک روزافزون ما از همپوشانی و مکانیسم‌هایی که درد و استرس را تنظیم می‌کنند به این معنی است که ممکن است بتوان درمان‌های جدیدی را توسعه داد که می‌توانند هم درد و هم اضطراب/ افسردگی همزمان را درمان کنند.

منابع

1. Hameed S. Nav 1.7 and Nav 1.8: Role in the pathophysiology of pain. Molecular pain 2019; 15: 1744806919858801.

2. Finn D. The impact of stress on pain. Physiology News. 2017; 25–7.

3. Kazakou P, Nicolaides NC, Chrousos GP. Basic concepts and hormonal regulators of the stress system. Hormone research in paediatrics. 2023; 96(1): 8–16.

4. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nature reviews neuroscience. 2009; 10(6): 397–409.

5. Millan MJ. Descending control of pain Progress in Neurobiology. 2002; 66(6): 355-474.

6. Todd AJ. An historical perspective: the second order neuron in the pain pathway. Frontiers in Pain Research 2022; 3: 845211.

7. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European journal of pain. 2005; 9(4): 463–84.

8. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descendingcontrolofnociception:specificity,recruitment andplasticity.Brainresearchreviews.2009;60(1):214–25.

9. García-Domínguez M. Enkephalins and Pain Modulation: Mechanisms of Action and Therapeutic Perspectives. Biomolecules. 2024; 14(8): 926.

10. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. Progress in neurobiology. 2009; 88(3): 184–202.

11. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. Physical therapy. 2014; 94(12): 1816–25.

12. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: role of the endogenous opioid system. Progress in brain research. 2018; 239: 121–77.

13. McEwen BS. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. Physiological reviews. 2007; 87(3): 873–904.

14. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. Nature Reviews Neuroscience. 2012; 13(12): 859–66.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

15. Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. Journal of Neuroscience. 2012; 32(17): 5747–56.

16. Liu MG, Chen J. Roles of the hippocampal formation in pain information processing. Neuroscience bulletin. [Internet]. 2009 [cited 2024 Dec 8];25(5). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552607/

17. Soleimannejad E, Semnanian S, Fathollahi Y, Naghdi N. Microinjection of ritanserin into the dorsal hippocampal CA1 and dentate gyrus decrease nociceptive behavior in adult male rat. Behavioural brain research. 2006; 168(2): 221–5.

18. McKenna JE, Melzack R. Analgesia produced by lidocaine microinjection into the dentate gyms. Pain. 1992; 49(1): 105–12.

19. Fasick V, Spengler RN, Samankan S, Nader ND, Ignatowski TA. The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015; 53: 139–59.

20. Tajerian M, Hung V, Nguyen H, Lee G, Joubert LM, Malkovskiy AV, et al. The hippocampal extracellular matrix regulates pain and memory after injury. Molecular psychiatry. 2018; 23(12): 2302–13.

21. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. Nature. 2011; 476(7361): 458–61.

22. Merdasi PG, Dezfouli RA, Mazaheri S, Haghparast A. Blocking the dopaminergic receptors in the hippocampal dentate gyrus reduced the stress-induced analgesia in persistent inflammatory pain in the rat. Physiology & Behavior. 2022; 253: 113848.

23. Baghani M, Bolouri-Roudsari A, Askari R, Haghparast A. Orexin receptors in the hippocampal dentate gyrus modulated the restraint stress-induced analgesia in the animal model of chronic pain. Behavioural Brain Research. 2024; 459: 114772.

24. Zareie F, Ghalebandi S, Askari K, Mousavi Z, Haghparast A. Orexin receptors in the CA1 region of hippocampus modulate the stress-induced antinociceptive responses in an animal model of persistent inflammatory pain. Peptides. 2022; 147: 170679.

25. Xie Y feng, Huo F quan, Tang J shi. Cerebral cortex modulation of pain. Acta Pharmacologica Sinica. 2009; 30(1): 31–41.

26. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. Molecular neurobiology. 2019; 56(2): 1137–66.

27. Meagher MW, Grau JW, King RA. Frontal cortex lesions block the opioid and nonopioid hypoalgesia elicited by brief shocks but not the nonopioid hypoalgesia elicited by long shocks. Behavioral Neuroscience. 1989; 103(6): 1366.

28. Lu F, Tang J, Yuan B, Jia H. Effects of bilateral lesions of ventrolateral orbital cortex on the rat tail flick reflex inhibition evoked by electroacupuncture. Zhen ci yan jiu= Acupuncture Research. 1996; 21(2): 39–42.

29. Neugebauer V. Amygdala Pain Mechanisms. In: Schaible HG, editor. Pain Control [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cited 2024 Dec 8]. p. 261–84. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 227). Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-662-46450-2_13

30. Mena NarasaB, Mathur R, Nayar U. Amygdalar involvement in pain. Indian journal of physiology and pharmacology. 1995; 39: 339–46.

31. Werka T. Post-stress analgesia in rats with partial amygdala lesions. Acta neurobiologiae experimentalis. 1994; 54(2): 127–32.

32. Connell K, Bolton N, Olsen D, Piomelli D, Hohmann AG. Role of the basolateral nucleus of the amygdala in endocannabinoid-mediated stress-induced analgesia. Neuroscience letters. 2006; 397(3): 180–4.

33. Helmstetter FJ, Tershner SA, Poore LH, Bellgowan PS. Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. Brain Research. 1998; 779(1–2): 104–18.

34. Pavlovic ZW, Cooper ML, Bodnar RJ. Enhancements in swim stress-induced hypothermia, but not analgesia, following amygdala lesions in rats. Physiology & behavior. 1996; 59(1): 77–82.

35. Mokhtar M, Singh P. Neuroanatomy, periaqueductal gray. 2020 [cited 2024 Dec 8]; Available from: https://europepmc.org/article/nbk/nbk554391

36. Siegfried B, de Souza RLN. NMDA receptor blockade in the periaqueductal grey prevents stress-induced analgesia in attacked mice. European

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

journal of pharmacology. 1989; 168(2): 239–42.

37. Vázquez-León P, Miranda-Páez A, Valencia-Flores K, Sánchez-Castillo H. Defensive and Emotional Behavior Modulation by Serotonin in the Periaqueductal Gray. Cellular and Molecular Neurobiology. 2023; 43(4): 1453–68.

38. Wiedenmayer CP, Goodwin GA, Barr GA. The effect of periaqueductal gray lesions on responses to age-specific threats in infant rats. Developmental Brain Research. 2000; 120(2): 191–8.

39. Bouchet CA, Ingram SL. Cannabinoids in the descending pain modulatory circuit: Role in inflammation. Pharmacology & therapeutics. 2020; 209: 107495.

40. Siemian JN, Arenivar MA, Sarsfield S, Borja CB, Erbaugh LJ, Eagle AL, et al. An excitatory lateral hypothalamic circuit orchestrating pain behaviors in mice. Elife. 2021; 10: e66446.

41. Dafny N, Dong WQ, Prieto-Gomez C, Reyes-Vazquez C, Stanford J, Qiao JT. Lateral hypothalamus: site involved in pain modulation. Neuroscience. 1996; 70(2): 449–60.

42. Filaretov AA, Bogdanov AI, Yarushkina NI. Stress-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal—Adrenocortical system. Neuroscience and behavioral physiology. 1996; 26(6): 572–8.

43. Robinson DA, Wei F, Wang GD, Li P, Kim SJ, Vogt SK, et al. Oxytocin mediates stress-induced analgesia in adult mice. The Journal of physiology. 2002; 540(2): 593–606.

44. Ji G, Neugebauer V. Pro- and Anti-Nociceptive Effects of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) in Central Amygdala Neurons Are Mediated Through Different Receptors. Journal of neurophysiology. 2008; 99(3): 1201–12.

45. Felipe CD, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, et al. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature. 1998; 392(6674): 394–7.

46. Yesilyurt O, Seyrek M, Tasdemir S, Kahraman S, Deveci MS, Karakus E, et al. The critical role of spinal 5-HT7 receptors in opioid and non-opioid type stress-induced analgesia. European journal of pharmacology. 2015; 762: 402–10.

47. Shin H, Kim J, Choi SR, Kang DW, Moon JY, Roh DH, et al. Antinociceptive effect of intermittent fasting via the orexin pathway on formalin-induced acute pain in mice. Scientific Reports. 2023; 13(1): 20245.

48. Millan MJ. Descending control of pain Progress in Neurobiology. 2002.

49. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of Stimulation-Produced Analgesia by Naloxone, a Narcotic Antagonist. Science. 1976; 191(4230): 961–2.

50. Bernstein L, Garzone PD, Rudy T, Kramer B, Stiff D, Peitzman A. Pain perception and serum beta-endorphin in trauma patients. Psychosomatics. 1995; 36(3): 276–84.

51. Fechir M, Breimhorst M, Kritzmann S, Geber C, Schlereth T, Baier B, et al. Naloxone inhibits not only stress-induced analgesia but also sympathetic activation and baroreceptor-reflex sensitivity. European Journal of Pain. 2012; 16(1): 82–92.

52. Rubinstein M, Mogil JS, Japón M, Chan EC, Allen RG, Low MJ. Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site-directed mutagenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996; 93(9): 3995–4000.

53. Kieffer BL, Kieffer BL. Opioids: first lessons from knockout mice. Trends in pharmacological sciences. 1999; 20(1): 19–26.

54. Menendez L, Andrés-Trelles F, Hidalgo A, Baamonde A. Gender and test dependence of a type of kappa mediated stress induced analgesia in mice. General Pharmacology: The Vascular System. 1994; 25(5): 903–8.

55. Chen X, Zhang J, Wang X. Hormones in pain modulation and their clinical implications for pain control: a critical review. Hormones. 2016; 15(3): 313–20.

56. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. Neural plasticity. 2017; 1–10.

57. Martikainen IK, Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Hietala J, Pertovaara A. Dopaminergic and serotonergic mechanisms in the modulation of pain: In vivo studies in human brain. European Journal of Pharmacology. 2018; 834: 337–45.

58. Siahposht-Khachaki A, Nazari-Serenjeh F, Rezaee L, Haghparast A, Rashvand M, Haghparast A. Dopaminergic receptors in the ventral tegmental area modulated the lateral hypothalamic stimulation-induced antinociception in an animal model of tonic pain. Neuroscience Letter. 2021; 751: 135827.

59. Rezaee L, Alizadeh AM, Haghparast A. Role of hippocampal dopamine receptors in the antinociceptive responses induced by chemical stimulation of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

the lateral hypothalamus in animal model of acute pain. Brain Research. 2020; 1734: 146759.

60. Dezfouli RA, Mazaheri S, Mousavi Z, Haghparast A. Restraint stress induced the antinociceptive responses via the dopamine receptors within the hippocampal CA1 area in animal model of persistent inflammatory pain. Behavioural Brain Research. 2023; 443: 114307.

61. Nazari-Serenjeh F, Sadeghi M, Azizbeigi R, Semizeh H, Mazaheri S, Haghparast A, et al. Blocking the dopaminergic receptors within the hippocampal dentate gyrus reduced analgesic responses induced by restraint stress in the formalin test. Behavioural Brain Research. 2024; 463: 114914.

62. Snow AE, Tucker SM, Dewey WL. The role of neurotransmitters in stress-induced antinociception (SIA). Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1982; 16(1): 47–50.

63. Kulkarni SK. Heat and other physiological stress-induced analgesia: catecholamine mediated and naloxone reversible response. Life sciences. 1980; 27(3): 185–8.

64. Nocheva H, Stoynev N, Vodenicharov V, Krastev D, Krastev N, Mileva M. Cannabinoid and Serotonergic Systems: Unraveling the Pathogenetic Mechanisms of Stress-Induced Analgesia. Biomedicines. 2024; 12(1): 235.

65. Korzeniewska I, Płaźnik A. Influence of serotonergic drugs on restraint stress induced analgesia. Polish Journal of Pharmacology. 1995; 47(5): 381–5.

66. Azimi M, Barati Dowom P, Abdal K, Darvishi M. Role of the Cannabinoid System in the Limbic System. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(1): 61–72.

67. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. Nature. 2005; 435(7045): 1108–12.

68. Atwal N, Winters BL, Vaughan CW. Endogenous cannabinoid modulation of restraint stress-induced analgesia in thermal nociception. Journal of neurochemistry. 2020; 152(1): 92–102.

69. Valverde O, Ledent C, Beslot F, Parmentier M, Roques BP. Reduction of stress-induced analgesia but not of exogenous opioid effects in mice lacking CB1 receptors. European Journal of Neuroscience. 2000; 12(2): 533–9.

70. Nazari-Serenjeh F, Azizbeigi R, Rashvand M, Mesgar S, Amirteymori H, Haghparast A. Distinct roles for orexin-1 and orexin-2 receptors in the dentate gyrus of the hippocampus in the methamphetamine-seeking behavior in the rats. Life Science. 2023; 312: 121262.

71. Haghparast A, Fatahi Z, Arezoomandan R, Karimi S, Taslimi Z, Zarrabian S. Functional roles of orexin/hypocretin receptors in reward circuit. Progress in Brain Research. 2017; 235: 139–54.

72. Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. Ageing research reviews. 2015; 20: 63–73.

73. Matzeu A, Martin-Fardon R. Targeting the orexin system for prescription opioid use disorder. Brain sciences. 2020; 10(4): 226.

74. Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, Irving EA, Sammons MJ, Wyles M, et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. Pain. 2001; 92(1–2): 81–90.

75. Sadeghi M, Zareie F, Gholami M, Nazari-Serenjeh F, Ghalandari-Shamami M, Haghparast A. Contribution of the intra-hippocampal orexin system in the regulation of restraint stress response to pain-related behaviors in the formalin test. Behavioural Pharmacology. 2024; 35(2/3): 103–13.

76. Askari K, Oryan S, Eidi A, Zaringhalam J, Haghparast A. Modulatory role of the orexin system in stress-induced analgesia: Involvement of the ventral tegmental area. European Journal of Pain. 2021; 25(10): 2266–77.

77. Lee HJ, Chang LY, Ho YC, Teng SF, Hwang LL, Mackie K, et al. Stress induces analgesia via orexin 1 receptor-initiated endocannabinoid/CB1 signaling in the mouse periaqueductal gray. Neuropharmacology. 2016; 105: 577–86.

78. Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim-and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2012; 103(2): 299–307.

79. Watanabe S, Kuwaki T, Yanagisawa M, Fukuda Y, Shimoyama M. Persistent pain and stress activate pain-inhibitory orexin pathways. Neuroreport. 2005; 16(1): 5–8.

80. Berrendero F, Flores Á, Robledo P. When orexins meet cannabinoids: Bidirectional functional interactions. Biochemical Pharmacology. 2018; 157: 43–50.

81. Bodnar RJ, Glusman M, Brutus M, Spiaggia A, Kelly DD. Analgesia induced by cold-water

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]

stress: attenuation following hypophysectomy. Physiology & behavior. 1979; 23(1): 53–62.

82. Mousa S, Miller CH, Couri D. Corticosteroid modulation and stress-induced analgesia in rats. Neuroendocrinology. 1981; 33(5): 317–9.

83. Cecconello AL, Torres IL, Oliveira C, Zanini P, Niches G, Ribeiro MFM. DHEA administration modulates stress-induced analgesia in rats. Physiology & Behavior. 2016; 157: 231–6.

84. Fukuda T, Nishimoto C, Miyabe M, Toyooka H. Unilateral adrenalectomy attenuates hemorrhagic shock-induced analgesia in rats. Journal of anesthesia. 2007; 21(3): 348–53.

85. Wang X, Bai H, Li X, Zhang L, Li F, Bai Y, et al. Corticotropin-releasing factor is involved in acute stress-induced analgesia and antipruritus. Brain and Behavior. 2022; 12(11): e2783.

86. Aloisi AM, Buonocore M, Merlo L, Galandra C, Sotgiu A, Bacchella L, et al. Chronic pain therapy and hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment. Psychoneuroendocrinology. 2011; 36(7): 1032–9.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-02-01]

[DOI: 10.61186/shefa.13.1.104]