Archive of SID

کومش- جلد ۲۳، شماره ۲ (پیاپی ۸۲)، فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۰

# اثرات ترکیبی پروژسترون مزمن و ورزش اجباری بر پاسخ‌های رفتاری درد در مدل درد نوروپاتیک فشردگی مزمن عصب در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

فریبا خزانی [۱] (M.Sc)، مرتضی جراحی [۲] (Ph.D)، علی رشیدی‌پور [۲] (Ph.D)، عارفه وفایی‌نژاد [۱] (B.Sc Student)، حسین‌علی صفاخواه [۲*] (M.Sc)

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲ – آزمایشگاه درد نوروپاتی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۳۳۲۱۶۴۰ safakhah@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۱۴

## چکیده

**هدف: درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که به دنبال آسیب به اعصاب مرکزی و محیطی به‌وجود می‌آید. مطالعات گذشته بیانگر آن است که ورزش و پروژسترون هرکدام جداگانه توانسته‌اند بر بهبود درد نوروپاتی موثر باشند. در این مطالعه اثرات تجویز توأم پروژسترون مزمن و ورزش اجباری بر پاسخ‌های رفتاری درد در مدل درد نوروپاتیک فشردگی مزمن عصب در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است.**

**مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۸۰ سر رت نر نژاد ویستار در ۸ گروه (n=۱۰) استفاده شد. ابتدا درد نوروپاتیک به روش CCI ایجاد شد. جهت درمان درد نوروپاتیک، تزریق پروژسترون (۶mg/kg) یا حامل آن از ۱۲ روز پس از عمل جراحی شروع شد و تا روز ۲۶ ادامه یافت. هم‌چنین ۱۲ روز پس از عمل جراحی ورزش شروع شده و به مدت ۳ هفته تا روز ۳۳ انجام گردید. در روز ۱۲ و ۳۴ تست‌های رفتاری شامل آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی انجام گرفت.**

**یافته‌ها: یافته‌های این تحقیق نشان داد که نوروپاتی حاصل از CCI قبل از مداخله‌ی ورزش و پروژسترون در روز ۱۲ در حیوانات گروه‌های آزمایش هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی ایجاد نمود. هم‌چنین پس از تثبیت درد نوروپاتیک، مصرف هم‌زمان پروژسترون (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۱۴ روز و ورزش با شدت متوسط به مدت ۳ هفته در گروه مربوطه می‌توانند درد نوروپاتیک را در مقایسه با گروه CCI و هر یک از گروه‌های درمانی مربوطه به‌طور جداگانه کاهش دهد.**

**نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که پس از تثبیت درد نوروپاتیک، مصرف هم‌زمان پروژسترون مزمن و ورزش اجباری ممکن است رفتارهای درد نوروپاتیک شامل آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی را کاهش دهد.**

**واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتیک، ورزش اجباری، آلودینیا، هایپرآلژزیا، پروژسترون، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی، CCI**

## مقدمه

ضایعه اعصاب محیطی و مرکزی علاوه بر ناتوانی حرکتی موجب درد مزمن نوروپاتیک در بسیاری از افراد مصدوم می‌گردد [۲،۱]. به طور طبیعی درد زمانی ایجاد می‌شود که محرک دردناک شدید یا محرک صدمه‌زا، نورون‌های حسی اولیه درد را که آستانه فعالیت بالایی دارند فعال کند اما در درد نوروپاتیک آستانه فعالیت نورون‌های هدایت‌کننده درد کاهش پیدا می‌کند و غالباً درد به دو صورت تظاهر می‌یابد، یکی درد خودبه‌خودی (مستقل از محرک) و دیگری درد برانگیخته شده (وابسته به محرک) که به واسطه‌ی وجود یک محرک پس از ایجاد ضایعه ایجاد می‌شود. درد برانگیخته دارای دو خصوصیت آلودینیا (پاسخ دردناک به محرک غیر دردزا) و هایپرآلژزیا (افزایش شدت پاسخ به محرک دردناک) است [۳].

طی سالیان متمادی تشکیل آندوژن استروئیدها به غدد فوق کلیوی و گونادها نسبت داده شده است ولی امروزه کاملاً مشخص شده است که این ترکیبات تحت عنوان نورواستروئیدها، توسط نورون‌ها و سلول‌های گلیا در سیستم عصبی مرکزی و محیطی نیز ساخته می‌شوند و اعمال نوروفیزیولوژیک متعددی را تنظیم می‌کنند [۴]. این حقیقت که تولید نورواستروئیدها طی فرآیندهای تکاملی در شاخه‌ی مهره‌داران حفظ شده است، نشان‌دهنده‌ی آن است که به احتمال زیاد باید نقش‌های موثری در پیشگیری نوروبیولوژیک و پیشرفت نوروپاتی عصبی محیطی داشته



www.SID.ir

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021

Archive of SID


Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021

باشند [۵]. حضور نورواستروئیدها در اعصاب محیطی نظیر عصب سیاتیک (به ویژه در محل DRG)، طی پژوهش‌های متعددی به اثبات رسیده است و در مواردی اثرات مثبت آن‌ها در جلوگیری از ایجاد و پیشرفت بیماری نوروپاتی محیطی در بخش آکسونی یا فیبرهایی که در موقعیت دیستال DRG قرار می‌گیرند نیز ثابت شده است. به عنوان مثال اثر مثبت آن‌ها بر روی نوسی سپتورها نشان داده شده است [۷،۶].

پروژسترون و مشتقات آن در تحریک شروع میلیناسیون مجدد، ترمیم آکسونی و کاهش درد نوروپاتی محیطی نقش دارند [۸]. استروئیدهای نورواکتیو نه تنها بر بروز پروتئین‌های میلین توسط سلول‌های شوان موثراند بلکه اثر تحریکی پروژسترون بر تکثیر سلول‌های شوان در محیط آزمایشگاهی به اثبات رسیده است [۱۰،۸]. علاوه بر عمل ژنومیک، استروئیدهای عصبی از طریق کانال‌های غشایی و گیرنده‌هایی نظیر کانال‌های کلسیمی NMDA, GABAA, T-Type و گیرنده‌های P2X که نقش محوری در تنظیم مکانیسم‌های درد دارند، عمل می‌کنند [۹].

مطالعات نشان داده است که افزایش سطح نورواستروئیدها در برخی حالت‌های فیزیولوژیک (مثلاً در حاملگی)، حساسیت بدن را نسبت به آنالژزیک‌های خارجی افزایش می‌دهد. این موضوع نشان می‌دهد که استروئیدهای عصبی، تعدیل‌کننده‌های قوی درک درد محسوب می‌شوند [۱۰].

از سوی دیگر ورزش که مجموعه‌ای از حرکات فیزیکی بدنی تکرارشونده، سازماندهی شده و هدفمند است [۱۱]. یک روش درمانی غیرتهاجمی محسوب می‌شود و دارای اثرات بالقوه مثبتی در شرایط ضایعه نخاعی است. از جمله این اثرات می‌توان به القای تغییرات سلولی–مولکولی درون نخاع، تقویت پلاستی سیتی و بازیابی عملکرد در مدل‌های حیوانی ضایعه نخاعی اشاره نمود. هدف اصلی از ورزش به‌دنبال ضایعه نخاعی در شرایط آزمایشی یا بالینی بازیابی عملکرد حرکتی بوده است، با این وجود تا کنون، قابل توجه‌ترین اثر دیده شده ناشی از ورزش در این بیماران کاهش درد نوروپاتیک ناشی از ضایعه نخاعی است [۱۲]. ورزش به عنوان یک روش درمانی غیر دارویی اثرات مفیدی در شرایط مختلف داراست. فعالیت فیزیکی فواید بسیاری برای سلامتی جسم و روح به همراه دارد. ورزش موجب کاهش بروز بیماری [۱۳]، پیشبرد محافظت و پلاستی‌سیتی نورونی [۱۴]، بهبود وضعیت شناختی [۱۵] گشته و نقش ضد افسردگی و ضد اضطرابی دارد [۱۶،۱۳]. فراسوی تمام این مزایا، فعالیت ورزشی آستانه درک درد را تغییر می‌دهد [۱۷]. شواهد نشان می‌دهد که ورزش یک ابزار سودمند در اداره درد است [۱۸] به علاوه محققین متعدد گزارش کرده‌اند که ورزش حاد قادر به تغییر درک درد در طول ورزش و نیز پس از آن است [۲۰،۱۹].

علی‌رغم آنکه هنوز درک کاملی از مکانیسم‌های اثر پروژسترون یا ورزش بر کاهش درد نوروپاتی وجود ندارد به‌نظر می‌رسد که از مسیرهای متفاوتی عمل کنند. از سوی دیگر با توجه به آنکه اثر مثبت هر یک از این عوامل در کاهش درد نوروپاتی کامل نبوده است، فرض این‌که مجموع اثرات حاصل از کاربرد توام این عوامل در کاهش درد از اثر هر یک به تنهایی تجاوز نماید وجود دارد. لذا در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر تجویز توأم ورزش و پروژسترون را بر نوروپاتی محیطی ناشی از اعمال فشار مزمن بر عصب سیاتیک که مدلی مشابه از درد نوروپاتیک انسانی است مورد بررسی قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی و دارای کد اخلاق به شماره IR.SEMUMS.REC.1397.061 از دانشگاه علوم پزشکی سمنان بود.

**حیوان.** در این مطالعه از ۸۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی (Rat) نر از نژاد Wistar در محدوده‌ی وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده گردید. آب و غذا به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار گرفت و سیکل ۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب و درجه حرارت ثابت ۲±۲۲ برای محیط نگهداری حیوانات رعایت شد.

**میزان و روش تزریق دارو.** پروژسترون از شرکت سیگما خریداری و برای تزریق در پروپیلن گلیکول حل شد و با دوز ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم به شکل روزانه و داخل صفاقی تزریق گردید. حلال یا وهیکل پروژسترون (پروپیلن گلیکول) به شکل روزانه و داخل صفاقی تزریق گردید [۱۰].

**روش جراحی و ایجاد نوروپاتی.** مدل‌های تجربی مختلفی جهت ایجاد نوروپاتی در حیوانات وجود دارد که نتایج آن‌ها با مشاهدات بالینی قابل مقایسه است. یکی از این مدل‌ها، مدل(CCI) Chronic Constriction injury است که توسط Xie و Bennet در سال ۱۹۹۸ ارایه شد. ابتدا موش‌ها توسط ترازوی دیجیتال وزن می‌شوند و نیم ساعت قبل از عمل جراحی داروی ضد درد بوپرنورفین با دوز ۰/۰۱ mg/kg دریافت نمودند. سپس به صورت قراردادی درپای چپ و در ناحیه مشترک اعصاب L6, L5, L4 عصب سیاتیک، ۴ گره شل به‌وسیله نخ جراحی کرومیک ۴/۰ به فاصله یک میلی‌متر از هم زده می‌شود. دو هفته بعد از ایجاد نوروپاتی، تغییراتی نظیر پدیده‌های آلودینیا و هایپرآلژزیا در پوست و اندام‌هایی


www.SID.ir

Archive of SID


Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021

که توسط این اعصاب عصب‌دهی می‌شود به حداکثر میزان خود می‌رسد [۲۱].

**روش ارزیابی درد.** جهت ارزیابی درد از دو تست Von-frey (ارزیابی آلودینیای مکانیکی) و پلانتار تست (ارزیابی هایپرآلژزیای حرارتی) استفاده شد.

**۱- آلودینیای مکانیکی (Von-frey).** حیوانات را بر روی یک شبکه‌ی سیمی و در داخل یک محفظه‌ی پلاکسی‌گلاس به ابعاد ۲۰×۳۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار داده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید از تارهای مختلف Von-frey جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده شد. در این آزمایش از تارهای ۶۰-۲ گرم ساخت شرکت Stolting آمریکا استفاده شد. این تارها در محدوده ۶۰-۲۶-۱۵-۱۰-۸-۶-۴-۲ گرم بودند که از کم‌ترین شماره تار شروع کرده و به ترتیب در صورت عدم پاسخ شماره‌های بالاتر انتخاب گردید. هر تار را سه بار متوالی به فاصله‌ی ۵ ثانیه و هر بار به مدت ۳ ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار داده اگر ۲ بار متوالی پاسخ می‌داد (به این شکل که پای خود را بلند کند) به عنوان آستانه‌ی پاسخ بوده و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. نتایج جمع‌آوری و مورد آنالیز قرار گرفت [۲۱].

**۲- هایپرآلژزیای حرارتی (Radiant heat).** در این تست حیوان را در محفظه‌ی مخصوص دستگاه پلانتار تست قرار داده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید منبع تابش اشعه مادون قرمز را در زیر پای حیوان قرار داده و تابش اشعه مادون قرمز با شدت ۶۰ را شروع کردیم. این آزمایش بر روی پای چپ حیوان انجام و بر روی هر پا سه بار متوالی به فاصله‌ی ۵ دقیقه اشعه تابانده شد. زمان قطع آزمایش ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد [۲۲].

**۳ - روش انجام ورزش.** ورزش اجباری بر اساس متد استفاده شده توسط نیکلا و همکارانش [۲۳] با کمی تعدیل به مدت ۲۱ روز بر روی دستگاه تردمیل Rat با شدت متوسط انجام شد، به این ترتیب که موش‌های گروه ورزشی در طول ۳ هفته و هر هفته ۵ روز با سرعت ۱۶-۱۴ متر در دقیقه روی تردمیل با شیب ۸٪ به مدت ۳۰ دقیقه در روز دویدند، با این توضیح که رسیدن به زمان ۳۰ دقیقه در روز طی یک هفته به تدریج حاصل شد [۲۲].

**گروه‌ها.** هدف از انجام این آزمایش بررسی اثرات تجویز توأم پروژسترون و ورزش اجباری بعد از ایجاد و ظهور علایم نوروپاتی بر میزان درد نوروپاتی بود.

در این تجربه ۸۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی به طور تصادفی به ۸ گروه ۱۰ تایی به شرح زیر تقسیم شدند. در حیوانات گروه‌های دریافت‌کننده دارو، تزریق پروژسترون یا حامل آن از ۱۲ روز پس از عمل جراحی شروع شده و به مدت ۱۴روز تا روز ۲۶ ادامه یافت. و در گروه‌های ورزش، ۱۲ روز پس از عمل جراحی ورزش شروع شده و به مدت ۳ هفته تا روز ۳۳ ادامه یافت. در روز ۱۲ و ۳۴ تست‌های رفتاری انجام شد (شکل ۱).

۱. Sham: در این گروه، عضلات قسمت فوقانی فمور باز شده و بعد از رویت عصب سیاتیک عضله و پوست با نخ ۴/۰ بسته می‌شود و عصب دست‌کاری نشد و هیچ دارویی دریافت نکردند و ورزش نیز انجام ندادند.

۲. Sham+Veh: در این گروه، عضلات قسمت فوقانی فمور باز شده و بعد از رویت عصب سیاتیک عضله و پوست با نخ ۴/۰ بسته می‌شود و عصب دست‌کاری نشد فقط حامل پروژسترون (Veh) دریافت کردند.

۳. Sham+Veh+Exercise: در این گروه همانند گروه ۲ بود بعلاوه انجام ورزش اجباری.

۴. CCI: در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفته و هیچ دارویی دریافت نکردند و ورزش نیز انجام ندادند.

۵. CCI+Veh: در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفته و فقط حامل پروژسترون (Veh) دریافت کردند.

۶. CCI+Veh+Exercise: در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) ایجاد و ضمن دریافت حامل پروژسترون (Veh) ورزش اجباری انجام دادند.

۷. CCI+Prog: در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) ایجاد و سپس پروژسترون (۶mg/kg) دریافت کردند.

۸. CCI+Prog+Exercise: در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفت و سپس پروژسترون (۶mg/kg) دریافت و ورزش اجباری انجام دادند.

دو عدد از موش‌های گروه‌های CCI+Prog+Exercise و CCI+Veh+Exercise به دلیل اتوتومی و مرگ از آزمایش خارج شدند.

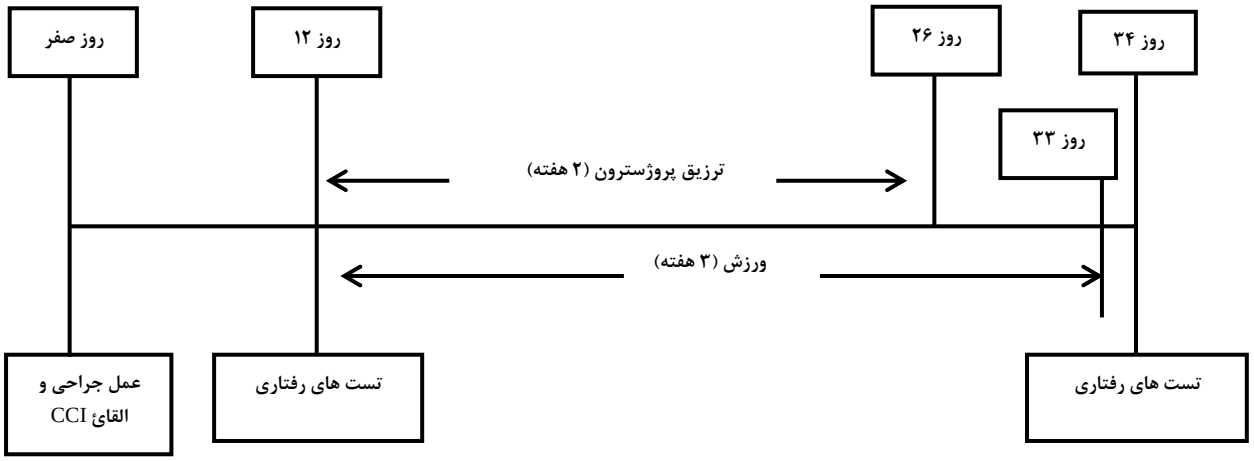
برای آنالیز داده‌های کمی این مطالعه از نرم‌افزار graphpad Prism استفاده شد. ابتدا با استفاده از آزمون شاپیرویک از نرمال بودن اطلاعات مطمئن شدیم. سپس برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه و در بین چند گروه مستقل از آزمون One-way ANOVA استفاده گردید. پس از معنی‌دار شدن آزمون ANOVA از آزمون توکی (Tukey-


www.SID.ir

Archive of SID


Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021

test) استفاده شد. تمام مقایسه‌ها به صورت Mean+SEM نمایش داده شده و $P<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.



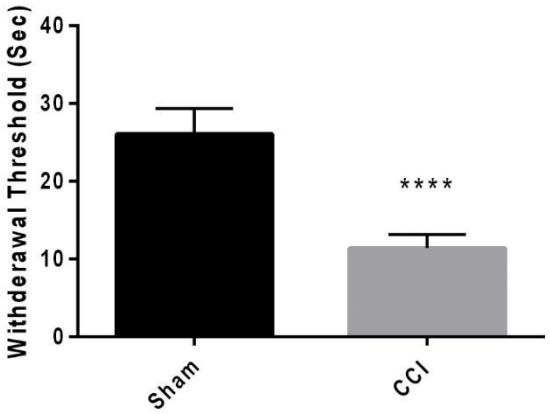

شکل ۱. پروتکل و زمان بندی انجام آزمایش ها

## نتایج

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات درمانی تجویز توأم پروژسترون مزمن با دوز (6 mg/kg) و ورزش اجباری بر پاسخ‌های رفتاری (آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزی حرارتی) در روزهای ۱۲ و ۳۳ بعد از ایجاد CCI بود.

**بررسی اثر CCI بر هایپرآلژزیای حرارتی در روز ۱۲ آزمایش**

نتایج آماری ANOVA یک طرفه در روز ۱۲ بعد از ایجاد CCI (قبل از تزریق وهیکل یا پروژسترون یا انجام ورزش) نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های Sham در مقایسه با گروه‌های CCI وجود دارد [$P<۰/۰۰۰۱$) و $F (۴۰،۷)=۵۸/۶۵$] (شکل ۲).

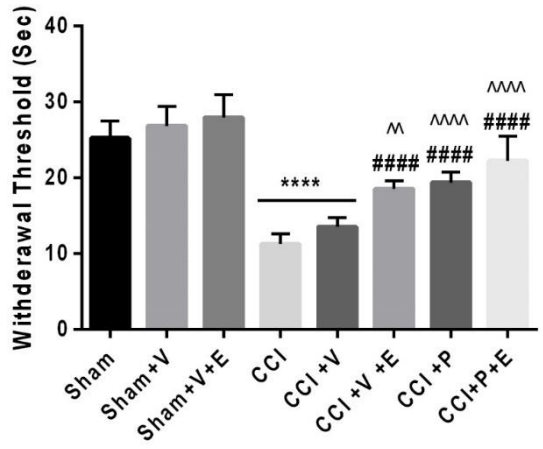



شکل ۲. مقایسه اثرنوروپاتی حاصل از CCI بر هایپرآلژزیای حرارتی قبل از مداخله ی ورزش و پروژسترون در روز ۱۲ در حیوانات گروه های آزمایش. (P<۰/۰۰۰۱)= ****.

**بررسی اثرات درمانی کاربرد توأم ورزش و تجویز پروژسترون بر هایپرآلژزیای حرارتی در روز ۳۴ بعد از ایجاد CCI**

نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های sham و CCI در روز ۳۴ بعد از ایجاد CCI وجود دارد [$P<۰/۰۰۰۱$) و $F (۴۰،۷) =۴۷/۱۰$]

بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجاد CCI (گروه CCI و گروه CCI+V) به شکل معنی‌دار در مقایسه با گروه‌های Sham باعث ایجاد هایپرآلژزیای حرارتی می‌گردد ($P<۰/۰۰۰۱$) (شکل ۳).




شکل ۳. مقایسه اثرات درمانی کاربرد انفرادی یا توأم ورزش و تجویز پروژسترون بر هایپرآلژزیای حرارتی در گروههای آزمایشی بعد از القای نوروپاتی در روز ۳۴ آزمایش. تزریق پروژسترون (6mg/kg) یا حامل آن از ۱۲ روز پس ازعمل جراحی شروع شد و تا روز ۲۶ ادامه یافت. همچنین۱۲ روز پس ازعمل جراحی ورزش شروع شده و به مدت ۳ هفته تا روز ۳۳ انجام گردید.
(P<۰/۰۰۰۱)****در مقایسه با گروه هایSham
(P<۰/۰۰۰۱)#### در مقایسه با گروه CCI
(P<۰/۰۰۰۱)^^^^ و (P<0.01)^^ در مقایسه با گروه CCI+V.
P: پروژسترون، V: وهیکل، E: ورزش



www.SID.ir

Archive of SID

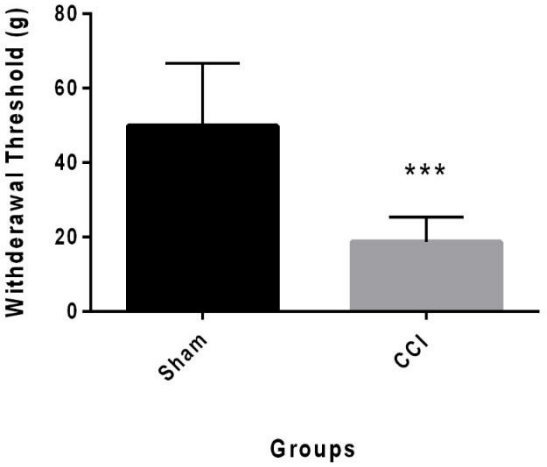

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021

ورزش اجباری در مقایسه با گروه CCI ($P<۰/۰۰۰۱$) و CCI+V ($P<۰/۰۱$) باعث کاهش هایپرآلژزیای حرارتی شد. همچنین تزریق پروژسترون در مقایسه با گروه CCI و CCI+V باعث کاهش هایپرآلژزیای حرارتی شد ($P<۰/۰۰۰۱$). استفاده توام پروژسترون و ورزش در مقایسه با گروه CCI و CCI+V باعث کاهش هایپرآلژزیای حرارتی شد ($P<۰/۰۰۰۱$).

تفاوتی بین گروه توام پروژسترون و ورزش با گروه پروژسترون به تنهایی و ورزش به تنهایی مشاهده نگردید.

**بررسی اثر CCI بر آلودینیا در روز ۱۲ آزمایش**

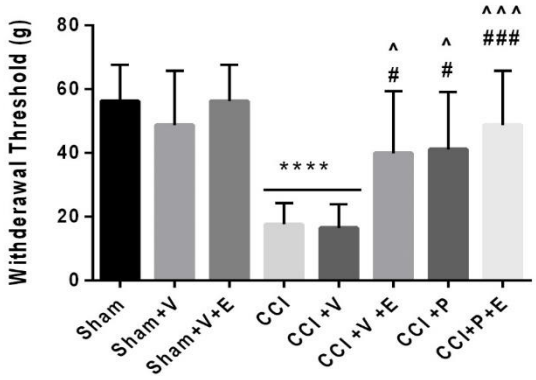
نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [($P<۰/۰۰۰۱$) و F (۴۰،۷) =۱۱/۱۴] بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان دادکه بین گروه‌های CCI در مقایسه با گروه‌های Sham از نظر ایجاد آلودینیای مکانیکی تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P<۰/۰۰۱$) (شکل ۴).




شکل ۴. مقایسه اثرنوروپاتی حاصل از CCI بر آلودینیای مکانیکی قبل از مداخله ی ورزش و پروژسترون در روز ۱۲ در حیوانات گروه های آزمایش. ($P<۰/۰۰۱$) ***

**بررسی اثرات درمانی کاربرد توأم ورزش و تجویز پروژسترون بر آلودینیای مکانیکی در روز ۳۴ بعد از القای نوروپاتی**

نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [($P<۰/۰۰۰۱$) و F (۴۰،۷) =۱۰/۹۳]. بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد CCI در گروه‌های مربوطه در مقایسه با گروه‌های Sham به شکل معنی‌داری باعث ایجاد آلودینیای مکانیکی می‌گردد ($P<۰/۰۰۰۱$) (شکل ۵). ورزش اجباری در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد ($P<۰/۰۵$) همچنین استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد ($P<۰/۰۵$) و استفاده توام پروژسترون و ورزش در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد ($P<۰/۰۰۱$). همچنین تفاوتی بین گروه توام پروژسترون و ورزش با گروه پروژسترون به تنهایی و ورزش به تنهایی مشاهده نگردید.




شکل ۵. مقایسه اثرات درمانی کاربرد انفرادی یا توأم ورزش و تجویز پروژسترون بر آلودینیای مکانیکی در گروههای آزمایشی بعد از القای نوروپاتی در روز ۳۴ آزمایش. تزریق پروژسترون (6mg/kg) یا حامل آن از ۱۲ روز پس ازعمل جراحی شروع شد و تا روز ۲۶ ادامه یافت. همچنین۱۲ روز پس ازعمل جراحی ورزش شروع شده و به مدت ۳ هفته تا روز ۳۳ انجام گردید.

($P<۰/۰۰۰۱$)****در مقایسه با گروه‌هایSham

($P<۰/۰۵$) # و ($P<۰/۰۰۱$)###در مقایسه با گروه CCI

($P<۰/۰۵$)^ و ($P<۰/۰۰۱$)^^^ در مقایسه با گروه CCI+V

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثرات درمانی تجویز توأم پروژسترون مزمن با دوز (۶mg/kg) و ورزش اجباری (با شدت متوسط به مدت سه هفته) بر پاسخ‌های رفتاری در مدل درد نوروپاتیک در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی پس از القاء درد نوروپاتیک مدل CCI مورد برررسی قرار گرفت.

پروژسترون، تعدیل‌کننده قوی درک درد محسوب می‌شود [۲۳]. توسط نورون‌ها و سلول‌های گلیال در سیستم عصبی مرکزی و محیطی نیز ساخته می‌شوند و اعمال نوروفیزیولوژیک متعددی را تنظیم می‌کند [۸]. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که نورواستروئیدها نقش‌های مهمی در سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کنند. پروژسترون در شروع میلیناسیون مجدد، تحریک ترمیم آکسونی و بهبود اعمال در نوروپاتی محیطی نقش دارد. پروژسترون نه تنها بر بروز پروتئین‌های میلین توسط سلول‌های شوان موثر است بلکه اثر تحریکی آن بر تکثیر سلول‌های شوان به اثبات رسیده است [۲۵،۲۴،۱۲]. پروژسترون یک محافظت‌کننده عصبی می‌باشد


www.SID.ir

Archive of SID


Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021

[۲۵] و باعث بازسازی میلین در نورون‌های آسیب‌دیده شده و به دنبال ترمیم میلین در نورون‌های آسیب‌دیده تولید فاکتورهای التهابی از قبیل TNF-α را کاهش داده و طبق مکانیسم‌های اشاره شده تحریک‌پذیری نورون‌های حسی کاهش یافته و باعث تخفیف درد می‌گردد و علاوه بر این باعث کاهش سنتز NO شده و نفوذپذیری عروقی نسبت به سلول‌های ایمنی را کاهش می‌دهد [۲۶]. پروژسترون با کاهش فعالیت آستروسیت‌ها و میکروگلیاها میزان TNF-α را در طناب نخاعی کاهش داده و درد نوروپاتیک را سرکوب می‌کند [۳۵]. برای اولین بار اثرات مفید احتمالی استروئیدهای پروژسترون و پرگنولولون (یک پیش‌ساز پروژسترون) برای درمان نوروپاتی محیطی توسط کونیگ و همکارانش (۱۹۹۵) پیشنهاد شد. آن‌ها نشان دادند که تزریق موضعی هر دو استروئید باعث افزایش تشکیل غلاف میلین و بازسازی عصب، پس از آسیب عصب سیاتیک می‌شود [۲۷]. متعاقباً، دیگران نشان دادند که استروئیدهای فعال عصبی که دارای خواص اصلاح بیماری و اثرات مثبت بر پاسخ‌های رفتاری و الکتروفیزیولوژیک آن را دارند، ممکن است بیانگر ترمیم یا بهبود عملکرد نورونی در نوروپاتی محیطی باشند [۲۸].

به احتمال زیاد اثرات محافظتی پروژسترون مکانیسم‌های عملکردی متعددی دارد [۲۹]. پروژسترون و مشتقات آن ممکن است دارای اثرات حفاظتی برای نورون‌ها، اثرات ضد التهابی و یا اثرات ضد درد باشد [۳۰]. پروژسترون از طریق مکانیسم ژنومی کلاسیک عملکرد خود، ممکن است در تنظیم افزایشی گلیکوپروتئین صفر که یک پروتئین مهم برای یک‌پارچگی ساختاری غلاف میلین است [۳۱] و در تنظیم بیان نوروتروفین که به نوبه خود درگیر بقای سلول است [۳۲]، نقش داشته باشد.

در این مطالعه به منظور درمان درد نوروپاتی از تجویز دوز مناسب پروژسترون (۶ میلی‌گرم/کیلوگرم) و ورزش اجباری به موش‌های تحت القای نوروپاتی مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی، استفاده شد. بر اساس نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر کاربرد توام پروژسترون و ورزش توانست باعث کاهش درد نوروپاتی در مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی جلوگیری شود. این یافته با یافته‌های دیگران مبنی بر آن‌که این نورواستروئید عمدتاً از طریق گیرنده‌های گابا A نقش درمانی خود را ایفا می‌نماید هم‌خوانی دارد، به عنوان مثال آلوپرگنولولون که یک متابولیت مهم پروژسترون است، به عنوان یک مدولاتور آلوستریک مثبت گیرنده گابا A، از طریق یک مکانیسم ژنومی می‌تواند در تنظیم افزایشی پروتئین میلین محیطی که به نوبه خود برای ساخت میلین بحرانی است، عمل نماید [۳۵،۲۴،۱۹]. این اثرات مثبت آلوپرگنولولون در ساخت مجدد میلین، ممکن است برای بهبود عملکرد سلول عصبی در مدل‌های نوروپاتی محیطی نقش داشته باشد.

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر درمان علائم رفتاری درد نوروپاتی، موسوم به آلودینیا پس از تزریق روزانه پروژسترون و استفاده از ورزش اجباری طی اندازه‌گیری تست‌های رفتاری در روز ۳۳ در مقایسه با روز ۱۲ است و بر اساس آن پروژسترون باعث کاهش آلودینیای مکانیکی گردید. این نتایج با نتایج مطالعه سال ۲۰۱۷ که بر روی موش‌های باردار CCI شده مطابقت داشت [۳۶].

ورزش و به خصوص ورزش منظم به عنوان یک روش رفتاری و غیردارویی دارای اثرات مفیدی بر سلامت عمومی در شرایط عادی و بیماری است. گزارش شده که ورزش اثرات مفیدی بر ضایعات مغزی ناشی از سکته مغزی در مدل‌های حیوانی دارد [۳۸،۳۷]. در این مطالعه اثر ورزش به عنوان یک روش غیرتهاجمی و غیردارویی در بهبود درد نوروپاتی مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه حاضر تمرکز ما بر بازیابی عملکرد حسی به دنبال ضایعه عصب سیاتیک بوده است. نتایج ما نشان داد که فعالیت ورزشی با شدت متوسط متعاقب ایجاد درد نوروپاتی موجب کاهش آلودینیای مکانیکی می‌گردد. در این مطالعه با نیم ساعت ورزش روزانه، پس از سه هفته اثر آنالژزیک فعالیت فیزیکی مشاهده گردید. این نتیجه همخوان با نتایجی است که نشان‌داده ورزش هوازی موجب کاهش آلودینیای مکانیکی حاصل از صدمه عصب محیطی می‌شود [۳۸]. Chen و همکاران [۳۸] گزارش کردند که ورزش تردمیل منجر به کاهش آلودینای مکانیکی و درد حرارتی ناشی از CCI در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی می‌گردد. قنبری و همکاران نشان دادند که ۲ هفته پس از ضایعه نخاعی، هم‌زمان با ایجاد آلودینیای مکانیکی میزان نوروترانسمیترگلوتامات در تالاموس افزایش پیدا می‌کند [۴۰]. بر پایه این گزارشات ممکن است در این مطالعه به دنبال ایجاد CCI میزان فاکتورهای التهابی از جمله سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و یا نوروترانسمیترهای تحریکی در نخاع یا نواحی مغزی مرتبط با درد افزایش یافته و تا حدی مسئول درد ایجادشده باشد که با فعالیت ورزشی و کاهش آن، شدت درد تضعیف شده است. مطالعه دیگری که در آن نتایجی مشابه نتایج ما به دست آمده، نشان داده که انجام ورزش هوازی متعاقب ضایعه نخاعی منجر به نرمال شدن سطح GDNF در نخاع شده و به این ترتیب از جوانه زدن زیاد آوران‌های درد جلوگیری نموده که نهایتاً موجب کاهش شدت آلودینیای مکانیکی گردیده است [۴۲،۴۱]. Sluka و همکاران


www.SID.ir

Archive of SID


Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021

در سال ۲۰۱۳ گزارش کرد که ورزش با تحریک رهایش اوپیوئیدهای درون‌زاد مانند بتا اندورفین و متانکفالین به کاهش میزان درد نوروپاتیک کمک می‌کند به این دلیل که با تزریق نالوکسان به عنوان آنتاگونیست اوپیوئید، اثر هیپوآلژزیک ورزش مهار گردید [۴۳].

علی‌رغم منابع فوق که بیانگر بهبود نسبی آلودینیا و هیپرآلژزی به دنبال درمان حیوانات CCI با پروژسترون، ورزش یا ترکیب هر دو می‌باشد. در مطالعه حاضر به دنبال درمان حیوانات CCI با پروژسترون، ورزش یا ترکیب هر دو فقط بهبود معنی‌دار آلودینیا را مشاهده نمودیم و به عبارت دیگر بهبود معنی‌دار هیپرآلژزی مشاهده نشد. در توضیح این تناقض ذکر این مطلب ضروری است که ورزش اجباری به‌ویژه شنا می‌تواند بر خلاف انتظار سبب افزایش هیپرآلژزی شود و این کار از طریق افزایش ترشح CRF و تحریک گیرنده‌های CRF2 و TRPV1 صورت می‌گیرد [۴۵].

به این ترتیب در مشاهدات ما یکی از دلایلی که به دنبال استفاده از پروژسترون، ورزش یا ترکیب هر دو بهبود هیپرآلژزی مشاهده نشد آن است که احتمالاً اثر ورزش اجباری در افزایش مقادیر CRF و هیپرآلژزی ایجاد شده توانسته است سایر اثرات مفید پروژسترون، ورزش یا ترکیب هر دو را بر هیپرآلژزی کاهش دهد و دیگر اثر این سه عامل در کاهش هیپرآلژزی معنی‌دار نشود.

علاوه بر این، ما در مطالعه حاضر تغییرات سلولی را مورد بررسی قرار ندادیم اما احتمالاً هایپوآلژزی مشاهده شده در آزمایشات ما ممکن است به واسطه مکانیسم‌های ذکرشده در بالا و یا مکانیسم‌های دیگری ایجاد شده باشد. با توجه به این‌که مکانیسم‌های مختلفی در ایجاد درد نوروپاتی نقش دارند و از طرفی طبق گزارشات مختلف که نشان می‌دهد ورزش موجب کاهش شدت این درد می‌گردد بنابراین ممکن است مکانیسم اثر ورزش در کاهش درد از طرق متفاوتی اعمال گردد که نیاز به مطالعه دقیق‌تر و بیش‌تری در سطح سلولی مولکولی دارد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همیاری همکاران مرکز تحقیقات فیزیولوژی و معاونت تحقیقات و فنآوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان جهت حمایت مالی تقدیر و تشکر می‌نمایند.

## منابع

[1] Boucher TJ, McMahon SB. Neurotrophic factors and neuropathic pain. Curr Opin Pharmacol 2001; 1: 66-72. https://doi.org/10.1016/S1471-4892(01)00010-8

[2] Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. Am Fam Physician 2010; 81: 887-892.

[3] Ji RR, Suter MR. p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. Mol Pain 2007; 3: 33. https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-33

[4] Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. Trends Endocrin Met 2002; 13: 35-43. https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00503-3

[5] Melcangi R, Garcia-Segura L, Mensah-Nyagan A. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. Cell Mol Life Sci 2008; 65: 777-797. https://doi.org/10.1007/s00018-007-7403-5

[6] Pathirathna S, Brimelow BC, Jagodic MM, Krishnan K, Jiang X, Zorumski CF, et al. New evidence that both T-type calcium channels and GABA A channels are responsible for the potent peripheral analgesic effects of 5α-reduced neuroactive steroids. Pain 2005; 114: 429-443. https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.01.009

[7] Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. Brain Res Rev 2009; 60: 43-56. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.007

[8] Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? Acta Anaesth Scand 2001; 45: 1121-1127. https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.450912.x

[9] Patte-Mensah C, Meyer L, Schaeffer V, Mensah-Nyagan AG. Selective regulation of 3α-hydroxysteroid oxido-reductase expression in dorsal root ganglion neurons: A possible mechanism to cope with peripheral nerve injury-induced chronic pain. Pain 2010; 150: 522-534. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.004

[10] De Nicola AF, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez SL, Garay L, Meyer M, et al. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. Front Neuroendocrinol 2009; 30: 173-187. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.001

[11] Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. Br J Pharmacol 2012; 167: 1-12. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01970.x

[12] Hutchinson KJ, Gómez-Pinilla F, Crowe MJ, Ying Z, Basso DM. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. Brain 2004; 127: 1403-1414. https://doi.org/10.1093/brain/awh160

[13] Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends Neurosci 2007; 30: 464-472. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011

[14] Hayes K, Sprague S, Guo M, Davis W, Friedman A, Kumar A, et al. Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke. Acta Neuropathol 2008; 115: 289-296. https://doi.org/10.1007/s00401-008-0340-z

[15] Davranche K, McMorris T. Specific effects of acute moderate exercise on cognitive control. Brain Cogn 2009; 69: 565-570. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.12.001

[16] Greenwood BN, Fleshner M. Exercise, learned helplessness, and the stress-resistant brain. Neuromol Med 2008; 10: 81-98. https://doi.org/10.1007/s12017-008-8029-y

[17] Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. J Pain 2014; 15: 1294-1304. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.006

[18] Wright A, Sluka KA. Nonpharmacological treatments for musculoskeletal pain. Clin J Pain 2001; 17: 33-46. https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00006

[19] Dannecker EA, Koltyn KF. Pain during and within hours after exercise in healthy adults. Sports Med 2014; 44: 921-942. https://doi.org/10.1007/s40279-014-0172-z

[20] Sarkaki A, Saadipour K, Badavi M, Alaei H, Rahim F. Effects of forced treadmill exercise on pain threshold in morphine-addicted rats. J Clin Diagn Res 2007; 1: 555-560.

[21] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107. https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6


www.SID.ir

Archive of SID


explants. J Neurosci Res 2007; 85: 2441-2449. https://doi.org/10.1002/jnr.21370
[35] Goodchild C, Guo Z, Nadeson R. Antinociceptive properties of neurosteroids I.: Spinally-mediated antinociceptive effects of water-soluble aminosteroids. Pain 2000; 88: 23-29. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00301-8
[36] Labombarda F, Meffre D, Delespierre B, Krivokapic-Blondiaux S, Chastre A, Thomas P, et al. Membrane progesterone receptors localization in the mouse spinal cord. Neuroscience 2010; 166: 94-106. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.012
[37] Onodera Y, Kanao-Kanda M, Kanda H, Sasakawa T, Iwasaki H, Kunisawa T. Pregnancy suppresses neuropathic pain induced by chronic constriction injury in rats through the inhibition of TNF-alpha. J Pain Res 2017; 10: 567-574. https://doi.org/10.2147/JPR.S121810
[38] Chen YW, Chen SH, Chou W, Lo YM, Hung CH, Lin M-T. Exercise pretraining protects against heatstroke-induced cerebral ischemia in rats. Br J Sports Med 2007; 41: 597-602. https://doi.org/10.1136/bjsm.2006.033829
[39] Cobianchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, Navarro X. Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury. Exper Neurol 2013; 240: 157-167. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.11.023
[40] Chen CC, Chang CP. How to modify the forced running wheel for ischemic stroke rehabilitation in rats. Neuropsychiatry (London) 2018; 8: 1061-1072.
[41] Chen YW, Li YT, Chen YC, Li ZY, Hung CH. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. Anesth Anal 2012; 114: 1330-1337. https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824c4ed4
[42] Ghanbari A, Asgari A, Kaka G, Falahatpishe H, Naderi A, Jorjani M. In vivo microdialysis of glutamate in ventroposterolateral nucleus of thalamus following electrolytic lesion of spinothalamic tract in rats. Exper Brain Res 2014; 232: 415-421. https://doi.org/10.1007/s00221-013-3749-0
[43] Detloff MR, Smith EJ, Molina DQ, Ganzer PD, Houlé JD. Acute exercise prevents the development of neuropathic pain and the sprouting of non-peptidergic (GDNF-and artemin-responsive) c-fibers after spinal cord injury. Exp Neurol 2014; 255: 38-48. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.02.013
[44] Sluka KA, O'Donnell JM, Danielson J, Rasmussen LA. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. J Appl Physiol 2012; 114: 725-733. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01317.2012
[45] Pitcher MH. The impact of exercise in rodent models of chronic pain. Curr Osteoporos Rep 2018; 16: 344-359. https://doi.org/10.1007/s11914-018-0461-9
[46] Abdelhamid RE, Kovacs KJ, Pasley JD, Nunez MG, Larson AA. Forced swim-induced musculoskeletal hyperalgesia is mediated by CRF2 receptors but not by TRPV1 receptors. Neuropharmacology 2013; 72: 29-37. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.016
[22] Safakhah HA, Kor NM, Bazargani A, Bandegi AR, Pourbadie HG, Khoshkholgh-Sima B, Ghanbari A. Forced exercise attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury of male rat: an investigation of oxidative stress and inflammation. J Pain Res 2017; 10: 1457. https://doi.org/10.2147/JPR.S135081
[23] Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, Malan Jr TP. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. Anesthesiology 2011; 114: 940-948. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318210f880
[24] González-Orozco JC, Camacho-Arroyo I. Progesterone actions during central nervous system development. Front Neurosci 2019; 13: 503. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00503
[25] Gintzler AR, Liu NH. The maternal spinal cord: biochemical and physiological correlates of steroid-activated antinociceptive processes. Prog Brain Res 2001; 133: 83-97. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(01)33007-8
[26] De Nicola AF, Labombarda F, Deniselle MC, Gonzalez SL, Garay L, Meyer M, et al. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. Front Neuroendocrin 2009; 30: 173-187. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.001
[27] Theis V, Theiss C. Progesterone effects in the nervous system. Anat Rec (Hoboken) 2019; 302: 1276-1286. https://doi.org/10.1002/ar.24121
[28] De Nicola AF, Deniselle G, Garay L, Meyer M, Gargiulo-Monachelli G, Guennoun R, et al. Progesterone protective effects in neurodegeneration and neuroinflammation. J Neuroendocrinol 2013; 25: 1095-1103. https://doi.org/10.1111/jne.12043
[29] Koenig HL, Schumacher M, Ferzaz B, Thi AN, Ressouches A, Guennoun R, et al. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. Science 1995; 268: 1500-1503. https://doi.org/10.1126/science.7770777
[30] Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura L, et al. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. Neuroscience 2007; 144: 1293-1304. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.014
[31] Mensah-Nyagan AG, Do-Rego JL, Beaujean D, Pelletier G, Vaudry H. Neurosteroids: expression of steroidogenic enzymes and regulation of steroid biosynthesis in the central nervous system. Pharmacol Rev 1999; 51: 63-82.
[32] Melcangi RC, Garcia-Segura LM. Therapeutic approaches to peripheral neuropathy based on neuroactive steroids. Expert Rev Neurother 2006; 6: 1121-1125. https://doi.org/10.1586/14737175.6.8.1121
[33] Lambert JJ, Cooper MA, Simmons RD, Weir CJ, Belelli D. Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABAA receptors. Psychoneuroendocrinol 2009; 34: S48-S58. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.009
[34] Kaur P, Jodhka PK, Underwood WA, Bowles CA, de Fiebre NC, de Fiebre CM, Singh M. Progesterone increases brain-derived neuroptrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase-and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021


www.SID.ir

Archive of SID

Koomesh -Volume 23, Issue 2 (March and April 2021), 275-282

# Effects of combined chronic progesterone administration and forced exercise on behavioral pain responses in the neuropathic pain model of chronic constriction injury in rats

Fariba Khazani (M.Sc)[1], Morteza Jarrahi (Ph.D)[2], Ali Rashidy-pour (Ph.D)[2], Arefe Vafaee-nejad (B.Sc Student)[1], Hossein Ali Safakhah (M.Sc)[2*]

*1 – Student Research Commite, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran*

*2 - Neuropathic Pain Lab. Phsiology Research Center, Semnan University of Medical Scienses, Semnan, Iran*

* Corresponding author. +98 9123321640 safakhah@yahoo.com

Received: 6 Oct 2018; Accepted: 4 Aug 2020

***Introduction****:* Neuropathic pain is a chronic pain that results from damage to the central and peripheral nerves. According to the previous studies, physical activity or progesterone can be an effective treatment for alleviating sensory neuropathic pain individually. In this way, the combined effect of chronic progesterone and forced exercise on behavioral pain responses in the neuropathic pain model of chronic constriction injury in rats was considered.

***Materials and Methods****:* Eighty male Wistar rats were used in 8 groups (n=10). First, neuropathic pain was induced by CCI in the respective groups. For the treatment of neuropathic pain, animals in the groups received progesterone (6 mg/kg) started 12 days after the operation until day 26. In exercise groups, the exercise started 12 days after surgery until day 33. Behavioral tests were performed on days 12 and 33.

***Results:*** Interestingly, we found that CCI-induced neuropathy could produce thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in experimental groups on day 12 before exercise and progesterone therapy. After the stabilization of neuropathic pain, co-administration of progesterone (6 mg/kg) for 14 days and moderate intensity exercise for 3 weeks in the respective group could alleviate neuropathic pain compared with the CCI and each of treated groups individually.

***Conclusion:*** The findings of this study showed that co-administration of chronic progesterone and forced exercise after the stabilization of neuropathic pain may alleviate neuropathic pain.

***Keywords****:* Neuropathic Pain, Forced Exercise, Allodynia, Hyperalgesia, Progesterone, CCI

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 9:00 +0430 on Saturday April 3rd 2021



www.SID.ir