

## اثرات تجویز همزمان تزریق مزمن کورکومین و ورزش اجباری بر پاسخ‌های رفتاری درد در مدل درد نوروپاتیک فشرده مزمن عصب در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

هدیه برات‌زاده (M.Sc)، حسینعلی صفاخواه (M.Sc)، علی رشیدی‌پور (Ph.D)، اطهر طالبی (M.Sc)، مرتضی جراحی\* (Ph.D)  
آزمایشگاه درد نوروپاتی، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۱۵

jarrahi44@yahoo.com

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۳۳۱۲۱۸۷

### چکیده

هدف: درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که به دنبال آسیب به اعصاب مرکزی و محیطی به وجود می‌آید. مطالعات گذشته بیانگر آن است که ورزش و کورکومین هر کدام جداگانه توانسته‌اند بر بهبود درد نوروپاتی موثر باشند. در این مطالعه اثرات تجویز مزمن کورکومین (Curcumin, Cur) توأم با ورزش اجباری (Forced exercise) بر پاسخ‌های رفتاری درد در مدل درد نوروپاتیک فشرده مزمن عصب (Chronic constriction injury, CCI) در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است. مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۸۰ رت نر نژاد ویستار استفاده شد که به صورت تصادفی ۸ گروه (n=۱۰) تقسیم شدند. گروه‌های مورد مطالعه شامل موارد ذیل بودند: Sham+Veh, Sham+Exercise, CCI+Veh, CCI+Exercise, CCI+Veh+Exercise, Cur+CCI, Exercise+Cur+CCI. ابتدا در کلیه گروه‌های CCI (فشرده‌گی مزمن عصب) درد نوروپاتیک به روش CCI ایجاد شد. جهت درمان درد نوروپاتیک در گروه Cur+CCI، تزریق کورکومین (۶۰mg/kg) یا حامل آن (Veh) از ۱۲ روز پس از عمل جراحی شروع شد و تا روز ۲۶ ادامه یافت. در گروه‌های CCI+Veh+Exercise و CCI+Exercise ۱۲ روز پس از عمل جراحی ورزش تردمیل با شدت متوسط شروع شده و به مدت ۳ هفته تا روز ۳۳ انجام گردید. در گروه Exercise+Cur+CCI تزریق کورکومین و تجویز ورزش به صورت توأم انجام شد. آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژیای حرارتی در روز ۱۲ و در روز ۳۴ بعد از انجام ورزش و تزریق کورکومین، ارزیابی شد.

یافته‌ها: یافته‌های این تحقیق نشان داد که ۱۲ روز پس از ایجاد CCI، هایپرآلژیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی ایجاد شد. همچنین تجویز کورکومین و انجام ورزش با شدت متوسط توانستند به طور جداگانه، درد نوروپاتیک را در هر یک از گروه‌های درمان شده در مقایسه با گروه CCI بدون درمان کاهش دهند.

نتیجه‌گیری: پس از تثبیت درد نوروپاتیک بهبود رفتارهای درد نوروپاتیک این مطالعه شامل آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژیای حرارتی نشان داد که، تجویز کورکومین و انجام ورزش اجباری هر کدام جداگانه ممکن است شدت درد نوروپاتیک را کاهش دهند. همچنین بین اثرات درمانی ورزش و کورکومین اثرات هم‌افزایی (Additive) یا تقویتی (Synergism) مشاهده نشد.

واژه‌های کلیدی: درد عصبی، ورزش درمانی، هایپرآلژیای، کورکومین، موش‌های صحرایی

### مقدمه

سیستم عصبی خودمختار است [۱]. ضایعه اعصاب محیطی و مرکزی علاوه بر ناتوانی حرکتی موجب درد مزمن نوروپاتیک در بسیاری از افراد مصدوم می‌گردد [۲، ۱]. درد یک احساس ناخوشایند است که دارای علل پیچیده و متغیر است [۳]. به طور طبیعی درد زمانی ایجاد می‌شود که محرک دردناک قوی یا محرک آسیب‌رسان، 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 می‌کند، یکی درد خود به خودی (مستقل از محرک) و دیگری درد برانگیخته شده (وابسته به محرک) که به واسطه وجود یک محرک پس از ایجاد ضایعه

نوروپاتی محیطی اصطلاحی است که برای توصیف آسیب به اعصاب سیستم عصبی محیطی استفاده می‌شود که ممکن است در اثر بیماری‌های عصبی یا ضربه به عصب ایجاد شود. شیوع نوروپاتی محیطی حدود ۲/۴٪ است و با افزایش سن تا ۸٪ افزایش می‌یابد. نوروپاتی ممکن است با ترکیبات متفاوتی از ضعف و تغییرات عملکرد سیستم عصبی خودمختار و سیستم عصبی حسی همراه باشد. مهم‌ترین علائم نوروپاتی محیطی، درد، پاسخ‌های غیرعادی به محرک‌های دردناک (هایپرآلژیای) و بدون درد (آلودینیای)، ضعف و آتروفی عضلات و اختلال عملکرد

ایجاد می‌شود. درد برانگیخته دارای دو خصوصیت آلودینیا (پاسخ دردناک به محرک غیر دردزا) و هایپراآلژیا (افزایش شدت پاسخ به محرک دردناک) است [4]. اگر چه درد نوروپاتی عمده‌تاً توسط سیستم عصبی پردازش می‌شود، حساسیت بیش از حد به وجود آمده به دنبال آن ناشی از فعال شدن پاسخ ایمنی بدن است. در پاسخ به آسیب عصب، سلول‌های ایمنی، ماکروفاژها و ماست سل‌ها فعال می‌شوند که باعث تولید سیتوکین‌های پیش التهابی عمده‌تاً IL-1, IL-6 و TNF- $\alpha$  می‌شود. پس از ایجاد CCI، این سیتوکین‌ها در DRG، شاخ پشتی نخاع و سرم خون به طور گسترده افزایش می‌یابد. منشا بخشی از این فراورده‌های پیش التهابی سلول‌های گلیال است. این سلول‌ها در گانگلیون‌های حسی نخاع و چند ناحیه از مغز فعال می‌شوند. سلول‌های گلیال در پیشرفت و حفظ درد و هم‌چنین در تعدیل سیستم ایمنی از طریق تولید سیتوکین‌های ضد التهاب مانند  $\beta$  (TGF-) و IL-10 نقش دارند [1]. در ایتولوژی درد، واسطه‌های پیش‌التهابی، استرس اکسیداتیو و سیکلواکسیژناز-2 (COX-2)،  $Ca^{2+}$  / کالمودولین وابسته به پروتئین کیناز II (CaMKII $\alpha$ ) و کانال‌های کلسم پتانسیل گیرنده گذرا (TRP)، گیرنده گلوآتامات متابوتروپیک (mGlu2)، سیستم مونوآمین، مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3، تخریب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، آپوپتوز، مسیر سیگنالینگ JNK / MAPK و ERK / CREB وضعیت سیستم اپوئیدی مطرح شده است. کشفیات مدرن دارویی بر اساس شناسایی پتانسیل مولکول‌هایی است که در مقایسه با آن‌هایی که فقط یک هدف واحد دارند، از طریق چندین مسیر ایمن‌تر عمل می‌کنند. درمان فعلی درد و التهاب با داروهای مختلف دارای عوارض جانبی عمده‌ای است. درد یکی از مهم‌ترین مشکلات بالینی است که نیاز به درمان‌هایی دارد که قادرند هم‌زمان روی چندین هدف با سمیت کم‌تر عمل می‌کنند [3].

ترمیم اعصاب آسیب‌دیده در آسیب عصب محیطی به دنبال ضربه، نیاز به پاسخ‌های سلولی و مولکولی پیچیده‌ای برای بازسازی نرون‌های محیطی دارد تا بتوانند به طور دقیق با اهداف اصلی خود متصل شوند. با این حال، تاکنون هیچ درمان مناسبی برای بهبودی کامل پس از آسیب عصب محیطی ارائه نشده است [5].

از علل شایع نوروپاتی دردناک محیطی، کمبودهای تغذیه‌ای، HIV، عفونت هرپس زوستر، نوروپاتی مرتبط با مسمومیت، سرطان، اختلالات با واسطه سیستم ایمنی و ضربه فیزیکی به یک تنه عصب را می‌توان نام برد. سیاتیک (Sciatica) که یکی از رایج‌ترین علل درد نوروپاتی بالینی است به طور کلی به عنوان دردی تعریف می‌شود که به سمت پا و معمولاً زیر زانو و انگشتان انتشار می‌یابد. در حال حاضر

درمان سیاتیک در کلینیک یک چالش محسوب می‌شود. بنابراین، استفاده از مدل‌های حیوانی مناسب برای ایجاد گزینه‌های جدید درمان درد نوروپاتی ضروری است. در سال ۱۹۸۸ روشی برای ایجاد درد نوروپاتی در مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی به عنوان CCI معرفی شد. وضعیت پاتولوژیک حاصل از این مدل کاملاً شبیه آسیب عصب محیطی، و تظاهرات رفتاری آن در انسان است. مدل CCI می‌تواند یک ضایعه منتشر در الیاف عصبی و عضلات هدف عصب سیاتیک ایجاد نماید [3].

زردچوبه ریزوم (ریشه) گیاهی است با نام علمی Curcuma Longa که به نام Turmeric Root در جهان مشهور است. این گیاه، بومی نواحی جنوبی آسیاست و به طور وسیع در تمام نقاط هند، نواحی جنوبی چین، تایوان، ژاپن، اندونزی و بعضی نواحی آفریقا کشت می‌شود [6]. ریشه‌ی این گیاه بیش از ۲ هزار سال است که در آسیا به عنوان چاشنی، دارو و در مصارف آرایشی استفاده می‌شود [7]. در طول نیم قرن گذشته مطالعات گسترده‌ای اثرات دارویی و بیولوژیکی کورکومین از جمله ضد تکثیر، ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، ضد HIV، ضد باکتری، ضد قارچ، نامتوسید، ضد اسپاسم، ضد انگلی، ضد جهش، ضد دیابت، ضد فیبرینولیتیک، ضد ترومبوت، رادیوتروپتیک، رادیوتروپتیک، رادیوتروپتیک، رادیوتروپتیک، رادیوتروپتیک، فعالیت ضد سرطان، ضد آنژیوژنز، ترمیم زخم، کاهش چربی و تعدیل سیستم ایمنی را تایید کرده است. علاوه بر این مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که کورکومین در سلول‌های سرطانی القای آپوپتوز می‌کند و فعالیت ضد التهابی آن در نتیجه‌ی مهار ساخت پروستاگلندین‌ها می‌باشد و همین‌طور از بیان COX-2 جلوگیری می‌کند و این یک مزیت مهم استفاده از کورکومین در برابر استفاده طولانی‌مدت داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) به شمار می‌رود. تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی نیز نشان داده است که کورکومین می‌تواند در درمان سرطان، دیابت و سایر بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرد [8]. هم‌چنین کورکومین در بیماری‌های عصبی متنوعی مثل آلزایمر [9]، افسردگی [۱۰]، نوروپاتی دیابتی [۱۱] و ناهنجاری عصبی عضلانی [۱۲] اثرات حفاظتی دارد. به نظر می‌رسد که اثر درمانی کورکومین در درد و التهاب از طریق تعدیل مسیرهای درد، از جمله مهار تعدادی از واسطه‌های پیش‌التهابی، مهار استرس اکسیداتیو و سیکلواکسیژناز-2 (COX-2)، کاهش  $Ca^{2+}$  / کالمودولین وابسته به پروتئین کیناز II (CaMKII $\alpha$ ) و کانال‌های کلسم پتانسیل گیرنده گذرا (TRP)، تعدیل گیرنده گلوآتامات متابوتروپیک (mGlu2)، تعدیل سیستم مونوآمین، مهار مسیر

از سوی دیگر با توجه به آن که اثر مثبت هر یک از این عوامل در کاهش درد نوروپاتی کامل نبوده است، فرض این که مجموع اثرات حاصل از کاربرد توأم 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 کورکومین 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

مقاله حاضر اقتباس از طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه می‌باشد که با تایید کمیته اخلاق به شماره IR.SEMUMS.REC.1398.004 مورخ ۲/۳۱/۹۸ انجام شد، از ۸۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی (Rat) نر از نژاد Wistar در محدوده‌ی وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده گردید. در این پژوهش نمونه‌ها به صورت تصادفی ساده از بین جمعیت کل حیوانات موجود در حیوان‌خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان انتخاب و به طور تصادفی در گروه‌های آزمایشی قرار داده شدند. آب و غذا به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار گرفت و سیکل ۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب و درجه حرارت ثابت  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد برای محیط نگهداری حیوانات رعایت شد.

گروه‌ها. هدف از انجام این آزمایش بررسی اثرات تجویز مزمن کورکومین توأم با ورزش اجباری بعد از ایجاد و ظهور علائم 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 کورکومین یا حامل آن از ۱۲ روز پس از عمل جراحی شروع شده و به مدت ۱۴ روز 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 ۳۶ تست‌های رفتاری انجام شد (شکل ۱).

گروه‌های آزمایشی Sham+Veh (شم+حامل): در این گروه، عضلات قسمت فوقانی فمور باز شده و بعد از رویت عصب سیاتیک عضله و پوست با نخ ۴/۰ بسته شد، عصب دست‌کاری نشد و فقط حامل کورکومین (Veh) دریافت کردند. Sham+Exercise (شم+ورزش): در این گروه، عضلات قسمت فوقانی فمور باز شده و بعد از رویت عصب سیاتیک عضله و پوست با نخ ۴/۰ بسته شد و عصب دست‌کاری نشد و ۳ هفته ورزش اجباری انجام دادند.

سیگنالینگ JAK2/STAT3، بازسازی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، مهار آپوپتوز، مهار مسیر سیگنالینگ JNK / MAPK و ERK / CREB و فعال‌سازی سیستم ایمنی است. روی هم رفته، بدیهی است که کورکومین یکی از مولکول‌های پلی‌فنولیک ایمن و طبیعی است، که به صورت امیدوارکننده‌ی مسیرهای مولکولی متعددی را که در ایجاد درد دخالت دارند، هدف قرار می‌دهد و می‌تواند در درمان و مدیریت درد و التهاب مفید باشد. هم‌چنین، بدیهی است که کورکومین یکی از مولکول‌های پلی‌فنولیک ایمن و طبیعی است، که به صورت امیدوارکننده‌ی مسیرهای مولکولی متعددی را در ایجاد درد دخالت دارند، هدف قرار می‌دهد و می‌تواند در درمان و مدیریت درد و التهاب مفید باشد [۳].

از سوی دیگر ورزش که مجموعه‌ای از حرکات فیزیکی بدنی تکرارشونده، سازمان‌دهی شده و هدفمند است [۱۳]، یک روش درمانی غیرتهاجمی محسوب می‌شود و دارای اثرات بالقوه درمانی مثبت در شرایط ضایعه نخاعی است. از جمله این اثرات می‌توان به القای تغییرات سلولی-مولکولی در نخاع، تقویت پلاستی سیتی و بازیابی عملکرد در مدل‌های حیوانی ضایعه نخاعی اشاره نمود. هدف اصلی از ورزش به دنبال 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 [۱۴]. ورزش به عنوان یک روش درمانی غیر دارویی در شرایط مختلف دارای اثرات مفیدی است.

به این ترتیب، فعالیت فیزیکی فواید بسیاری برای سلامتی جسم و روح به همراه دارد. ورزش موجب کاهش بروز بیماری [۱۵]، پیش‌برد محافظت و پلاستیسیته نرونی [۱۶] بهبود وضعیت شناختی [۱۷] گشته و نقش ضد افسردگی و ضد اضطرابی دارد [۱۸، ۱۵]. علاوه بر این مزایا، فعالیت ورزشی آستانه درک درد را تغییر می‌دهد [۱۹]. شواهد نشان می‌دهد که ورزش یک ابزار سودمند در اداره درد است [۲۰] هم‌چنین محققین متعدد گزارش کرده‌اند که ورزش حاد قادر به تغییر درک درد در طول ورزش و نیز پس از آن است [۲۱، ۲۲]. بنابراین، اگر چه فاکتورهای رشد برون‌زا (GFs) یک استراتژی درمانی نوظهور برای تقویت بازسازی عصب و بهبود عملکرد آن را ارائه می‌کند. به نظر می‌رسد که مطالعه ورزش و برخی مواد محافظت‌کننده عصبی نیز در کنار این پروژدهای درمانی مناسب باشد [۵].

به این ترتیب، علی‌رغم آن‌که هنوز درک کاملی از مکانیسم‌های اثر کورکومین یا ورزش بر کاهش درد نوروپاتی وجود ندارد، به نظر می‌رسد که از مسیرهای متفاوتی عمل کنند.

۱- آلودینیای مکانیکی (Von-frey). حیوانات را بر روی یک شبکه‌ی سیمی و در داخل یک محفظه‌ی پلاستیکی گلاس 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 ۶۰-۲۶-۱۵-۱۰-۸-۶-۲ 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. سپس نتایج جمع‌آوری و مورد آنالیز قرار گرفت [۲۴].

۲- هایپر آلتزیای حرارتی (Radiant heat). در این تست حیوان را در محفظه‌ی مخصوص دستگاه پلانتر 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 [۲۴].

روش انجام ورزش و ورزش اجباری بر اساس متد استفاده شده توسط نیکلا و همکارانش [۲۵] 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 [۲۴].

جهت درمان درد نوروپاتی، تزریق کورکومین (۶۰ mg/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 تردمیل با شدت متوسط شروع شده و به مدت ۳ هفته تا روز ۳۳ انجام گردید. در روز ۱۲ قبل از شروع تزریق کورکومین و ورزش و در روز ۳۴ بعد از انجام ورزش و تزریق کورکومین تست‌های رفتاری شامل آلودینیای مکانیکی و هایپر آلتزیای حرارتی انجام گرفت.

روش آماری. برای آنالیز داده‌های کمی این مطالعه از نرم‌افزارهای SPSS و graph pad perizm استفاده شد. ابتدا با استفاده از آزمون شاپیروویک 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

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

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

CCI+Exercise (فشرده‌گی مزمن عصب + ورزش): در این گروه آسیب مزمن ناشی از فشرده‌گی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفته و ۳ هفته ورزش اجباری انجام دادند.

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

CCI+Cur (فشرده‌گی مزمن عصب + کورکومین): در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشرده‌گی عصب سیاتیک (CCI) ایجاد و سپس کورکومین (۶۰ mg/kg) دریافت کردند.

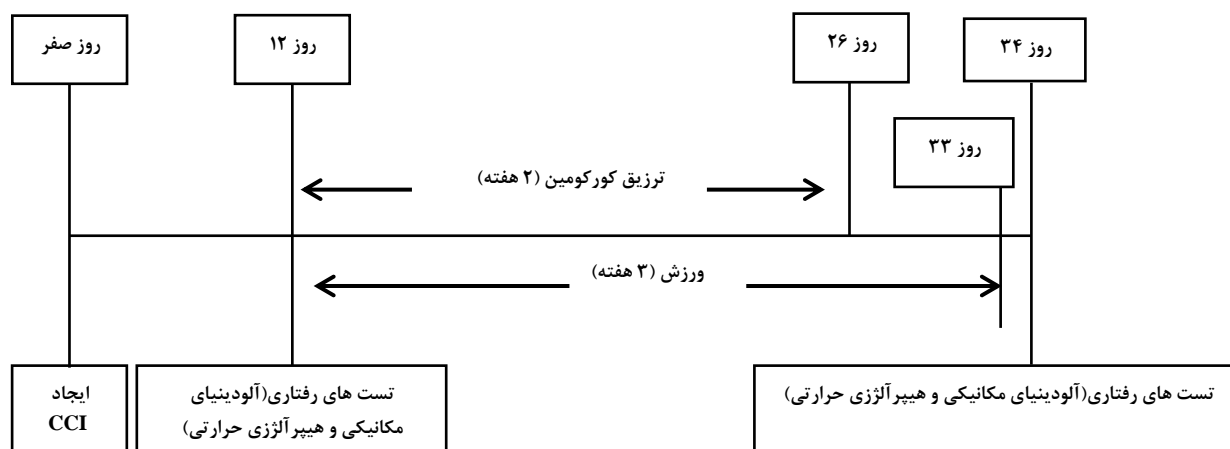
CCI+Cur+Exercise (فشرده‌گی مزمن عصب + کورکومین + ورزش): در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشرده‌گی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفت و سپس کورکومین (۶۰ mg/kg) دریافت و ورزش اجباری انجام دادند.

میزان و روش تزریق دارو. کورکومین از شرکت سیگما خریداری شده و برای تزریق در DMSO حل شد و با دوز ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به شکل روزانه و داخل صفاقی تزریق گردید. 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 Chronic Constriction injury (CCI) است که توسط Xie و Benne در سال ۱۹۹۸ ارایه شد [۲۳]. ابتدا موش‌ها توسط ترازوی دیجیتال وزن شدند و نیم ساعت قبل از عمل جراحی داروی ضد درد بوپرنورفین با دوز ۰/۰۱ mg/kg دریافت نمودند و سپس با مخلوط کتامین و رومپان به ترتیب با دوز ۶۰ و ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند و در صورت سبک بودن بی‌هوشی حیوان، از دوزهای اضافی ماده فوق استفاده شد. سپس به صورت قراردادی در پای چپ و در ناحیه مشترک اعصاب L4, L5 و L6 عصب سیاتیک، ۴ گره شل به وسیله نخ جراحی کرومیک ۰/۴ به فاصله یک میلی‌متر از هم زده شد [۲۴].

روش ارزیابی درد. جهت ارزیابی درد از دو تست Von-frey (ارزیابی آلودینیای مکانیکی) و پلانتر تست (ارزیابی هایپر آلتزیای حرارتی) استفاده شد.

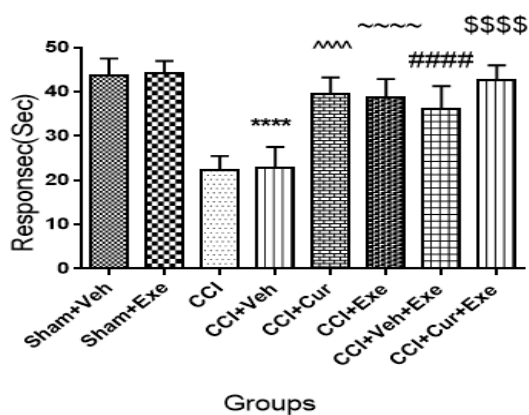
گردد. پس از معنی دار شدن آزمون ANOVA از آزمون توکی (Tukey-test) استفاده شد. تمام مقایسه‌ها به صورت

Mean+SEM نمایش داده شده و  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.



شکل ۱. زمان بندی انجام آزمایش‌ها

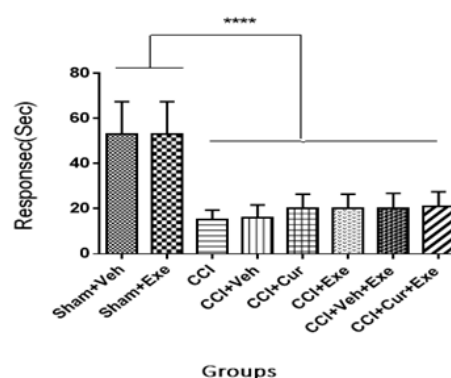
بررسی اثر درمانی ورزش و کورکومین مجزا و توأم آن‌ها بر هایپرالژیای حرارتی در روز ۱۲ آزمایش. نتایج آماری ANOVA یک طرفه در روز ۱۲ بعد از ایجاد CCI (قبل از تزریق وهیکل یا کورکومین یا انجام ورزش) نشان داد اختلاف معنی داری بین گروه‌های Sham+Veh (شم+حامل) و CCI+Veh (فشردگی مزمن عصب). نتایج نشان داد که اختلاف معنی داری وجود دارد  $[F(7,72)=5.0/23$  و  $(P < 0.0001)]$  در روز ۳۶ بعد از ایجاد CCI بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجاد CCI به شکل معنی دار در مقایسه با گروه‌های Sham+Veh (شم+حامل) باعث ایجاد هایپرالژیای حرارتی می‌گردد  $(P < 0.0001)$  (شکل ۳).



شکل ۲. مقایسه هایپرالژیای حرارتی حاصل از نورپاتی CCI (فشردگی مزمن عصب) بین حیوانات گروه های Sham و CCI، قبل از مداخله ی ورزش و کورکومین در روز ۱۲. در این شکل نام هر گروه بیانگر آن است که قرار است چه مداخله‌ای بر روی آن انجام شود.  $(P < 0.0001)$  در مقایسه با گروه Sham+Veh (شم+حامل)

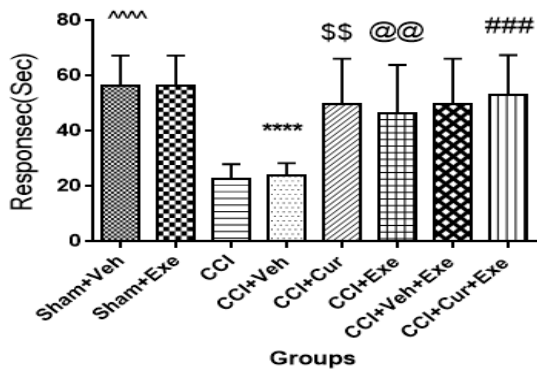
## نتایج

بررسی اثر CCI (فشردگی مزمن عصب) بر هایپرالژیای حرارتی در روز ۱۲ آزمایش. نتایج آماری ANOVA یک طرفه در روز ۱۲ بعد از ایجاد CCI (قبل از تزریق وهیکل یا کورکومین یا انجام ورزش) نشان داد اختلاف معنی داری بین گروه‌های Sham در مقایسه با گروه CCI وجود دارد  $[F(7,72)=32/60$  و  $(P < 0.0001)]$  بررسی آماری نشان داد که ایجاد CCI در مقایسه با گروه Sham به شکل معنی دار باعث ایجاد هایپرالژیای حرارتی می‌گردد  $(P < 0.0001)$  (شکل ۲).



شکل ۳. مقایسه اثرات درمانی ورزش و کورکومین مجزا و توأم آن‌ها بر هایپرالژیای حرارتی در گروه‌های آزمایشی بعد از CCI در روز ۳۶ آزمایش.  $(P < 0.0001)$  در مقایسه با گروه Sham+Veh (شم+حامل)

توأم کورکومین و ورزش با گروه کورکومین به تنهایی و ورزش به تنهایی مشاهده نگردید.



شکل ۵. مقایسه اثرات درمانی ورزش و کورکومین مجزا و توأم آنها بر آلودینیای مکانیکی در گروه‌های آزمایشی بعد از CCI در روز ۳۶ آزمایش. (0.0001 > P) \*\*\*\* در مقایسه با گروه Sham+Veh (شام+حامل) (P < 0.01) @@@ در مقایسه با گروه CCI. (P < 0.01) > P @@@@ در مقایسه با گروه CCI+Veh و (P < 0.0001) > P ^^^ در مقایسه با گروه CCI+Veh (فشرده‌گی مزمن عصب+حامل)

### بحث و نتیجه گیری

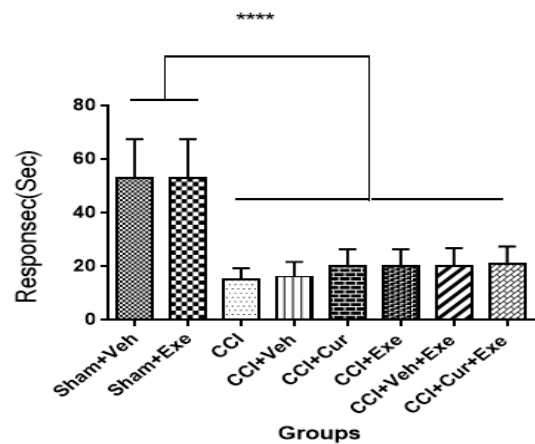
در این مطالعه پس از القاء درد نوروپاتی مدل CCI، اثرات درمانی تجویز مزمن کورکومین با دوز (۶۰ mg/kg) توأم با ورزش اجباری (با شدت متوسط به مدت سه هفته) بر پاسخ‌های رفتاری در مدل درد نوروپاتی در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.

کورکومین یک ترکیب مهم پلی فنولی است که دارای اثر محافظتی نورونی می‌باشد [۲۶]. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که کورکومین دارای اثرات ضد دردی می‌باشد [۲۷]. اثرات ضد التهابی کورکومین توسط مهار چندین فاکتور التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و COX2 و همچنین از طریق اثرات حفاظتی علیه استرس اکسیداتیو و القا آنزیم آنتی‌اکسیدان می‌باشد [۲۶]. کورکومین ساختار عصب محیطی را طی آسیب اعصاب محیطی حفظ می‌کند و باعث کاهش آپوپتوز سلول‌های شوان شده و همچنین باعث بازسازی آکسونی در عصب سیاتیک می‌شود [۲۸]. همچنین، کورکومین فعالیت TNF- $\alpha$ ، NFKB، و IL-1 $\beta$  را مهار نموده [۲۹] و تولید IL-1 $\beta$  در آستروسیت‌ها را تعدیل می‌کند [۳۰].

به این ترتیب معتقدند که ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانتی و ضد التهابی کورکومین باعث بهبود آسیب عصب سیاتیک می‌شود [۳۱]. اثر ضد درد کورکومین از طریق مهار کلسیم و کاهش استرس اکسیداتیو آن از طریق مهار تولید سیتوکین‌ها است. همچنین رها سازی مونوآمین‌ها در مغز را افزایش می‌دهد. تجمع کلسیم داخل سلولی در انواع نورپاتی مشاهده شده و

ورزش اجباری در مقایسه با گروه CCI (P < 0.0001) باعث کاهش هایپرالژیای حرارتی شد. همچنین تزریق کورکومین در مقایسه با گروه CCI باعث کاهش هایپرالژیای حرارتی شد (P < 0.0001). استفاده توأم کورکومین و ورزش در مقایسه با گروه CCI باعث کاهش هایپرالژیای حرارتی شد (P < 0.0001).

بررسی اثر CCI بر آلودینیای در روز ۱۲ آزمایش. نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [P < 0.0001] (P < 0.0001) و [F(7,72)=۳۲/۶۰]. بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد که بین گروه‌های CCI در مقایسه با گروه‌های Sham از نظر ایجاد آلودینیای مکانیکی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P < 0.0001) (شکل ۴).



شکل ۴. مقایسه آلودینیای مکانیکی حاصل از نورپاتی CCI بین حیوانات گروه Sham و CCI، قبل از مداخله ی ورزش و کورکومین در روز ۱۲. در این شکل نام هر گروه بیانگر آنست که قرار است چه مداخله ای بر روی آن انجام شود. \*\*\*\* (P < 0.0001) Cur: کورکومین، Veh: وهیکل، Exe ورزش

بررسی اثرات درمانی ورزش و کورکومین مجزا و توأم آن‌ها بر آلودینیای مکانیکی در روز ۳۶ آزمایش بعد از CCI نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [P < 0.0001] (P < 0.0001) و [F(7,72)=۱۱/۴۰]. 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 < 0.0001) (شکل ۵). ورزش اجباری در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد (P < 0.01) همچنین استفاده از کورکومین در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد (P < 0.0001) و استفاده توأم کورکومین و ورزش در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد (P < 0.0001). همچنین تفاوتی بین گروه

فعالیت ورزشی با شدت متوسط متعاقب ایجاد درد نورپاتی موجب کاهش آلودینیای مکانیکی و افزایش آستانه درد حرارتی 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 نشان داد ورزش هوازی موجب کاهش آلودینیای مکانیکی و هایپرالژزی حرارتی حاصل از صدمه عصب محیطی می‌شود [۳۷]. John و همکاران گزارش کردند که ورزش تردمیل منجر به کاهش آلودینیای مکانیکی و هایپرالژزی حرارتی ناشی از CCI در موش صحرایی می‌گردد [۳۸]. هم‌چنین Jubao و همکاران گزارش کردند که ورزش باعث کاهش آلودینیا و هایپرالژزی ناشی از درد نورپاتی با طریق کاهش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل  $TNF-\alpha$  می‌شود [۳۹]. Chen و همکاران [۴۰] نیز گزارش کردند که ورزش تردمیل منجر به کاهش آلودینیای مکانیکی و درد حرارتی ناشی از CCI در موش صحرایی می‌گردد. آن‌ها قبلاً نشان داده بودند که ۲ هفته پس از ضایعه نخاعی، هم‌زمان با ایجاد آلودینیای مکانیکی میزان نوروترانسمیتر گلوتامات در تالاموس افزایش پیدا می‌کند [۴۱]. 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 ایجاد شده باشد که با فعالیت ورزشی و کاهش میزان فاکتورهای التهابی، شدت درد کاهش یافته است. نتایج ما به نتایج مطالعه دیگری نیز شباهت دارد که بر اساس آن انجام ورزش هوازی متعاقب ضایعه نخاعی منجر به نرمال شدن سطح  $GDNF$  (Glial cell line-derived neurotrophic factor) در نخاع شده و به این ترتیب از جوانه زدن زیاد آوران‌های درد جلوگیری نموده و نهایتاً موجب کاهش شدت آلودینیای مکانیکی گردیده است [۴۲]. در سال ۲۰۱۸ Sumizono و همکاران نشان دادند که ورزش درد نورپاتی را از طریق تنظیم فعالیت سلول‌های گلیال و افزایش بیان  $BDNF$  در ریشه پشتی نخاع تسکین می‌دهد به طوری که با سرکوب فعالیت میکروگلیا در بهبود آلودینیای مکانیکی نقش دارد [۴۳]. بر اساس گزارش Stagg و Udina این احتمال وجود دارد که اگر در مطالعه آن‌ها از ورزش با شدت بالا به جای ورزش با شدت متوسط استفاده می‌شد و یا مدت زمان بیش‌تری قبل از ایجاد ضایعه، برنامه ورزشی اجرا می‌شد هایپرالژزی مکانیکی و حرارتی در روز تست به سطح معنی‌داری می‌رسید [۲۵]. مطالعات اخیر نشان داد که کاهش فعالیت گابارژیک در عصب سیاتیک آسیب‌دیده و افزایش درد از طریق ورزش تردمیل مهار می‌گردد. علاوه بر این، ورزش ظرفیت آنتی‌اکسیدان را تغییر

کوروکومین تجمع یون کلسیم در عصب سیاتیک را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، باعث کاهش  $NO$  شده و نفوذپذیری عروقی نسبت به سلول‌های ایمنی را کاهش می‌دهد [۳۲]. کوروکومین با کاهش فعالیت آستروسیت و میکروگلیا میزان  $TNF-\alpha$  طناب نخاعی را کاهش داده و درد نورپاتی را سرکوب می‌کند. کوروکومین به وسیله مهار استرس اکسیداتیو فعالیت  $Na/k$  ATP ase را تنظیم می‌کند.  $COX1$  و  $COX2$  نقش مهمی در مسیر متابولیک آراشیدونیک اسید دارد به این‌صورت که طی درمان با کوروکومین فعالیت سیکلواکسیژناز و پروستاگلاندین تضعیف می‌شود و در فعالیت ضد التهابی نقش مهمی دارد. درمان مزمن با کوروکومین باعث بهبودی درد بعد از عمل جراحی می‌شود [۳۳]. ژاو و همکاران نشان دادند که کوروکومین به وسیله سیستم مونوآمین و گیرنده اپیوید باعث بهبود هایپرالژزی می‌شود [۲۷]. متعاقباً، دیگران نشان دادند که کوروکومین هایپرالژزی و آلودینیا را کاهش می‌دهد [۳۴، ۳۵]. مطالعات نشان داده که کوروکومین با ترمیم نورون‌های آسیب‌دیده نخاع سرعت انتقال عصب حسی سوراخ و حرکتی تیپال را افزایش می‌دهد و طی آن  $SOD$  (سوپراکسیداز دسموتاز) و گلوکوتایون پراکسیداز و کاتالاز را نیز افزایش می‌دهد [۲۹]. در این مطالعه به منظور درمان درد نورپاتی از تجویز دوز مناسب کوروکومین (۶۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) و ورزش اجباری به موش‌های تحت القای نورپاتی مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی، استفاده شد. بر اساس نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر کاربرد توأم کوروکومین و ورزش توانست باعث کاهش درد نورپاتی در مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی شود. نتایج حاصل از مطالعه ما بیانگر درمان علائم درد نورپاتی، موسوم به هایپرالژزی و آلودینیا در محل آسیب بود که پس از تزریق روزانه کوروکومین و استفاده از ورزش اجباری و سپس انجام تست‌های رفتاری در روزهای ۱۲ و ۳۶ به‌دست آمد و دیده شد که کوروکومین باعث پیشگیری از ایجاد هایپرالژزی حرارتی و آلودینیای مکانیکی شده که این نتایج با نتایج زانگ و همکاران در سال ۲۰۱۸ [۲۷] و هم‌چنین نتایج Xuan zhang و همکاران در سال ۲۰۱۹ بر روی موش‌های CCI شده، هم‌خوانی داشت [۲۹].

ورزش به عنوان یک روش غیر تهاجمی و غیر دارویی در بهبود درد نورپاتی مورد ارزیابی قرار گرفته است که این عملکرد از طریق کاهش فاکتورهای التهابی  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  است [۳۶]. در این مطالعه نیز اثر ورزش به عنوان یک روش غیرتهاجمی و غیر دارویی در بهبود درد نورپاتی مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه حاضر تمرکز ما بر بازبازی عملکرد حسی به دنبال ضایعه عصب سیاتیک بوده است. نتایج ما نشان داد که

هدیه براتزاده و مرتضی جراحی: نگارش نسخه اول مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

### منابع

- [1] Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res* 2016; 9: 373. <https://doi.org/10.2147/JPR.S89061> PMID:27354823 PMCID:PMC4908933
- [2] Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Phys* 2010; 81: 887-892.
- [3] Uddin SJ, Hasan M, Afroz M, Sarker DK, Rouf R, Islam MT, et al. Curcumin and its multi-target function against pain and inflammation: an update of pre-clinical data. *Curr Drug Target* 2021; 22: 656-671. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200925150022> PMID:32981501
- [4] Ji RR, Suter MR. p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Mol Pain* 2007; 3: 10.1186/1744-8069-3-33. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-33> PMID:17974036 PMCID:PMC2186318
- [5] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Ann Rev Neurosci* 2009; 32: 1-32. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531> PMID:19400724 PMCID:PMC2768555
- [6] Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *CURRENT SCIENCE-BANGALORE* 2004; 87: 44-53.
- [7] Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23: 363-398.
- [8] Wang TY, Chen JX. Effects of curcumin on vessel formation insight into the pro-and antiangiogenesis of curcumin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 1390795. <https://doi.org/10.1155/2019/1390795> PMID:31320911 PMCID:PMC6607718
- [9] Chen M, Du ZY, Zheng X, Li DL, Zhou RP, Zhang K. Use of curcumin in diagnosis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* 2018; 13: 742. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.230303> PMID:29722330 PMCID:PMC5950688
- [10] Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, Vanella A, Concas I, Tinacci S, et al. Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 2643-2653. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260> PMID:31423805
- [11] Daugherty DJ, Marquez A, Calcutt NA, Schubert D. A novel curcumin derivative for the treatment of diabetic neuropathy. *Neuropharmacology* 2018; 129: 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.007> PMID:29122628 PMCID:PMC5841546
- [12] Perrone L, Squillaro T, Napolitano F, Terracciano C, Sampaolo S, Melone MA. The autophagy signaling pathway: a potential multifunctional therapeutic target of curcumin in neurological and neuromuscular diseases. *Nutrients* 2019; 11: 1881. <https://doi.org/10.3390/nu11081881> PMID:31412596 PMCID:PMC6723827
- [13] Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera M. 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> PMID:22486393 PMCID:PMC3448908
- [14] 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.

می‌دهد. همچنین، گزارش کردند که در افزایش استرس اکسیداتیو، طی ورزش با شدت بالا که در آن گلوکوتیون به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند و سلول‌ها را از رادیکال آزاد محافظت می‌کند، درد نوروپاتی با بهبود می‌یابد. به این ترتیب، ورزش تحت بعضی شرایط با جلوگیری از استرس اکسیداتیو و التهاب، درد را کاهش می‌دهد [۳۶] و با توجه به آن که ورزش به عنوان یک روش غیر دارویی بدون عوارض جانبی و ایمن توانسته است درد نوروپاتی را به تنهایی یا توأم با ترکیب دیگری [۴۴،۲۴] مهار نماید، در این مطالعه حاضر اثر آن در ترکیب با تجویز کورکومین مورد مطالعه قرار گرفت. به عنوان نتیجه‌گیری می‌توان گفت که ۱۲ روز بعد از عمل جراحی ایجاد CCI القای نوروپاتی صورت گرفت که با انجام آزمایشات رفتاری درد شامل آلودینیای مکانیکی و هایپرالژیای حرارتی تایید شد. سپس با تجویز مزمن و همزمان کورکومین و انجام ورزش اجباری پس از القای نوروپاتی، بهبود رفتارهای درد نوروپاتی شامل آلودینیای مکانیکی و هایپرالژیای حرارتی مشاهده شد. از این‌که بر خلاف انتظار ما اثرات هم‌افزایی (additive) یا تقویتی (synergism) بین اثر ورزش و کورکومین به دست نیامد ممکن است بتوان نتیجه گرفت که احتمالاً این دو روش درمانی ممکن است از مکانیسم‌های مشترکی برای کاهش درد استفاده کنند. لذا می‌توان گفت که پس از تثبیت درد نوروپاتی رفتارهای درد نوروپاتی این مطالعه شامل آلودینیای مکانیکی و هایپرالژیای حرارتی نشان داد که، تجویز کورکومین و انجام ورزش اجباری هر کدام جداگانه ممکن است شدت درد نوروپاتی را علی‌رغم نداشتن اثرات هم‌افزایی کاهش دهند. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه مدل مورد استفاده است که پس از ۳۵ روز از زمان جراحی فشردگی عصب دیگر حمایت نشده است و پژوهشگر را برای ورزش طولانی‌تر یا تجویز دارو به مدت بیش‌تر با محدودیت مواجه می‌نماید. برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود که یا با دوز متفاوت تجویز کورکومین یا شدت ورزش متفاوت و یا مدل‌های دیگری از نوروپاتی اثرات هم‌افزایی یا تقویتی بررسی گردد.

### تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان بابت حمایت مالی از این طرح تشکر و قدردانی می‌شود.

### مشارکت و نقش نویسندگان

مرتضی جراحی، علی رشیدی‌پور و حسینعلی صفاخواه: ایده و طراحی مطالعه، هدیه براتزاده و اطهر طالبی: جمع‌آوری داده‌ها، هدیه براتزاده و مرتضی جراحی: آنالیز و تفسیر نتایج،



- [29] Zhang X, Guan Z, Wang X, Sun D, Wang D, Li Y, et al. Curcumin alleviates oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain through inhibiting oxidative stress-mediated activation of NF- $\kappa$ B and mitigating inflammation. *Biol Pharm Bull* 2020; 43: 348-355.  
<https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00862>  
PMid:31776306
- [30] Liu S, Li Q, Zhang MT, Mao-Ying QL, Hu LY, Wu GC, et al. Curcumin ameliorates neuropathic pain by down-regulating spinal IL-1 $\beta$  via suppressing astroglial NALP1 inflammasome and JAK2-STAT3 signalling. *Sci Rep* 2016; 6: 1-14.  
<https://doi.org/10.1038/srep28956>  
PMid:27381056 PMCid:PMC4933926
- [31] Liu GM, Xu K, Li J, Luo YG. Curcumin upregulates S100 expression and improves regeneration of the sciatic nerve following its complete amputation in mice. *Neural Regen Res* 2016; 11: 1304.  
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.189196>  
PMid:27651779 PMCid:PMC5020830
- [32] Babu A, Prasanth K, Balaji B. Effect of curcumin in mice model of vincristine-induced neuropathy. *Pharm Biol* 2015; 53: 838-848.  
<https://doi.org/10.3109/13880209.2014.943247>  
PMid:25429779
- [33] Lee JH, Kim YD, Jung HC, Cheong YK. The effect of intrathecal curcumin on mechanical allodynia in rats after L5 spinal nerve ligation. *Korean J Anesthesiol* 2014; 67: S122.  
<https://doi.org/10.4097/kjae.2014.67.S.S122>  
PMid:25598884 PMCid:PMC4295958
- [34] Li Y, Zhang Y, Liu D-b, Liu HY, Hou WG, Dong YS. Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- $\alpha$  in a rat model. *Int J Med Sci* 2013; 10: 377.  
<https://doi.org/10.7150/ijms.5224>  
PMid:23471081 PMCid:PMC3590595
- [35] Jia T, Rao J, Zou L, Zhao S, Yi Z, Wu B, et al. Nanoparticle-encapsulated curcumin inhibits diabetic neuropathic pain involving the P2Y12 receptor in the dorsal root ganglia. *Front Neurosci* 2018; 11: 755.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00755>  
PMid:29422835 PMCid:PMC5788895
- [36] 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>  
PMid:28721088 PMCid:PMC5499951
- [37] Cobiauchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, Navarro X. Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 2013; 240: 157-167.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.11.023>  
PMid:23201096
- [38] Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 102.  
<https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00102>  
PMid:24772065 PMCid:PMC3983517
- [39] Guo JB, Chen BL, Wang Y, Zhu Y, Song G, Yang Z, et al. Meta-analysis of the effect of exercise on neuropathic pain induced by peripheral nerve injury in rat models. *Front Neurol* 2019; 10: 636.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00636>  
PMid:31258512 PMCid:PMC6587136
- [40] 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 Analg* 2012; 114: 1330-1337.  
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824c4ed4>  
PMid:22415536
- [41] 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. *Exp Brain Res* 2014; 232: 415-421.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awh160>  
PMid:15069022
- [15] 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>  
PMid:17765329
- [16] 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>  
PMid:18210137 PMCid:PMC2668645
- [17] 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>  
PMid:19138814
- [18] 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>  
PMid:18300002
- [19] 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.2014.01.412>  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.006>  
PMid:25261342 PMCid:PMC4302052
- [20] Smith BE, Hendrick P, Bateman M, Holden S, Littlewood C, Smith TO, Logan P. Musculoskeletal pain and exercise-challenging existing paradigms and introducing new. *Br J Sport Med* 2019; 53: 907-912.  
<https://doi.org/10.1136/bisports-2017-098983>  
PMid:29925503 PMCid:PMC6613745
- [21] Dannecker EA, Koltyn KF. Pain during and within hours after exercise in healthy adults. *Sport Med* 2014; 44: 921-942.  
<https://doi.org/10.1007/s40279-014-0172-z>  
PMid:24668291
- [22] 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.
- [23] 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](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6)
- [24] Jarahi M, Sheibani V, Safakhah H, Torkmandi H, Rashidy-Pour A. Effects of progesterone on neuropathic pain responses in an experimental animal model for peripheral neuropathy in the rat: a behavioral and electrophysiological study. *Neuroscience* 2014; 256: 403-411.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.043>  
PMid:24184116
- [25] Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, Philip Malan T. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *J Am Soc Anesth* 2011; 114: 940-948.  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318210f880>  
PMid:21386701 PMCid:PMC6345518
- [26] Pajardi G, Bortot P, Ponti V, Novelli C. Clinical usefulness of oral supplementation with alpha-lipoic acid, curcumin phytosome, and B-group vitamins in patients with carpal tunnel syndrome undergoing surgical treatment. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 891310.  
<https://doi.org/10.1155/2014/891310>  
PMid:24563654 PMCid:PMC3915925
- [27] Zhang L, Ding X, Wu Z, Wang M, Tian M. Curcumin alleviates pain and improves cognitive impairment in a rat model of cobra venom-induced trigeminal neuralgia. *J Pain Res* 2018; 11: 1095.  
<https://doi.org/10.2147/JPR.S162668>  
PMid:29950886 PMCid:PMC6016256
- [28] Kasmaie FM, Jahromi Z, Gazor R, Zaminy A. Comparison of melatonin and curcumin effect at the light and dark periods on regeneration of sciatic nerve crush injury in rats. *EXCLI J* 2019; 18: 653.

on neuropathic pain and pain-related cellular reactions in the spinal cord and midbrain in a rat sciatic nerve injury model. *J Pain Res* 2018; 11: 281.

<https://doi.org/10.2147/JPR.S156326>

PMid:29445295 PMCID:PMC5808703

[44] Jarrahi M, Rashidy-Pour A, Safakhah HA.

Preventive effects of progesterone against neuropathic pain responses in a rat model of chronic constriction injury.

*Koomesh* 2019; 21: 164-170. (Persian).

<https://doi.org/10.1007/s00221-013-3749-0>

PMid:24186197

[42] 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>

PMid:24560714 PMCID:PMC4036591

[43] Sumizono M, Sakakima H, Otsuka S, Terashi T, Nakanishi K, Ueda K, et al. The effect of exercise frequency

# Effects of co-administration of chronic curcumin and forced exercise on behavioral pain responses in the neuropathic pain model of chronic constriction injury in rats

Hedieh Baratzadeh (M.Sc), Hossein Ali Safakhah (M.Sc), Ali Rashidy-Pour (Ph.D), Athar Talebi (M.Sc), Morteza Jarrahi (Ph.D) \*

Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

\* Corresponding author. +98 9122312187 jarrahi44@yahoo.com

Received: 7 Feb 2021 ; Accepted: 6 Nov 2021

**Introduction:** Neuropathic pain is a chronic pain that results from damage to the central and peripheral nerves. According to the previous studies, curcumin and exercise can be effective treatments for alleviating sensory neuropathic pain individually. Now the combined effect of chronic curcumin (Cur) and forced exercise on behavioral pain responses in the neuropathic pain model of chronic constriction injury (CCI) in rats is considered.

**Materials and Methods:** 80 Male Wistar rats were randomly allocated to eight groups (n=10). These groups include Sham+ Vehicle (Veh), Sham+Exercise, CCI+Veh, CCI+Exercise, CCI+Veh+Exercise, Cur+CCI, Exercise+Cur+CCI. First, neuropathic pain was induced by CCI in the respective groups. For the treatment of neuropathic pain in the Cur+CCI group, animals received curcumin (60 mg/kg) started 12 days after the surgery until day 26. The exercise started 12 days after surgery until day 33 in the CCI+Veh+Exercise and CCI+Exercise groups. Thermal hyperalgesia and mechanical allodynia were performed on days 12 and 34.

**Results:** We found that CCI-induced neuropathy could produce thermal hyperalgesia and mechanical allodynia 12 days after CCI induction. In addition, co-administration of curcumin and moderate-intensity exercise in each of the treated groups individually could alleviate neuropathic pain compared with the nontreated CCI.

**Conclusion:** Our findings showed that co-administration of curcumin and exercise individually, could alleviate neuropathic pain compared with nontreated CCI. In addition, there was not any additive or synergistic effect between the treatment of exercise and curcumin.

**Keywords:** Neuralgia, Exercise Therapy, Hyperalgesi, Curcumin, Rats

