

اثرات ترکیبی پروژسترون مزمن و ورزش اجباری بر پاسخ‌های رفتاری درد در مدل درد نوروپاتیک فشرده‌گی 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

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

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

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 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 فشرده‌گی 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 می‌تواند 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، نوروهای حسی اولیه درد را که آستانه فعالیت بالایی دارند فعال کند اما در درد نوروپاتیک آستانه فعالیت نوروهای 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 نوروها 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 نوروفیزیولوژیک و پیشرفت نوروپاتی عصبی محیطی داشته

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 نورویاتی وجود ندارد به نظر می‌رسد که از مسیرهای متفاوتی عمل کنند. از سوی دیگر با توجه به آن‌که اثر مثبت هر یک از این عوامل در کاهش درد نورویاتی کامل نبوده است، فرض این‌که 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 پروژسترون را بر نورویاتی محیطی ناشی از اعمال فشار مزمن بر عصب سیاتیک که مدلی مشابه از درد نورویاتیک 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 22 ± 2 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 نورویاتی. مدل‌های تجربی مختلفی جهت ایجاد نورویاتی 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 Bennet و Xie در سال ۱۹۹۸ ارائه شد. ابتدا موش‌ها توسط ترازوی دیجیتال وزن می‌شوند و نیم ساعت قبل از عمل جراحی داروی ضد درد بوپرنورفین با دوز 0.1 mg/kg دریافت نمودند. سپس به صورت قراردادی دریای چپ و در ناحیه مشترک اعصاب L6, L5, L4 عصب سیاتیک، ۴ گره شل به وسیله نخ جراحی کرومیک $4/0$ به فاصله یک میلی‌متر از هم زده می‌شود. دو هفته بعد از ایجاد نورویاتی، تغییراتی نظیر پدیده‌های آلودینیا و هایپرآلژزیا در پوست و اندام‌هایی

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 نورویاتی 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 سیتورها نشان داده شده است [۶،۷].

پروژسترون و مشتقات آن در تحریک شروع میلیناسیون مجدد، ترمیم آکسونی و کاهش درد نورویاتی 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 [۸،۱۰]. 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 غیرتجاری 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 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 نورویاتیک 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 پلاستی سیتی 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

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 پلاتنار تست (ارزیابی هایپرآلژیای حرارتی) استفاده شد.

۱- آلودینیای مکانیکی (Von-frey). حیوانات را بر روی یک شبکه‌ی سیمی و در داخل یک محفظه‌ی پلاکسی‌گلاس به ابعاد ۳۰×۲۰ 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 ۲-۶۰ 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- هایپرآلژیای حرارتی (Radiant heat). در این تست حیوان را در محفظه‌ی مخصوص دستگاه پلاتنار 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 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 پروژسترون 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 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.

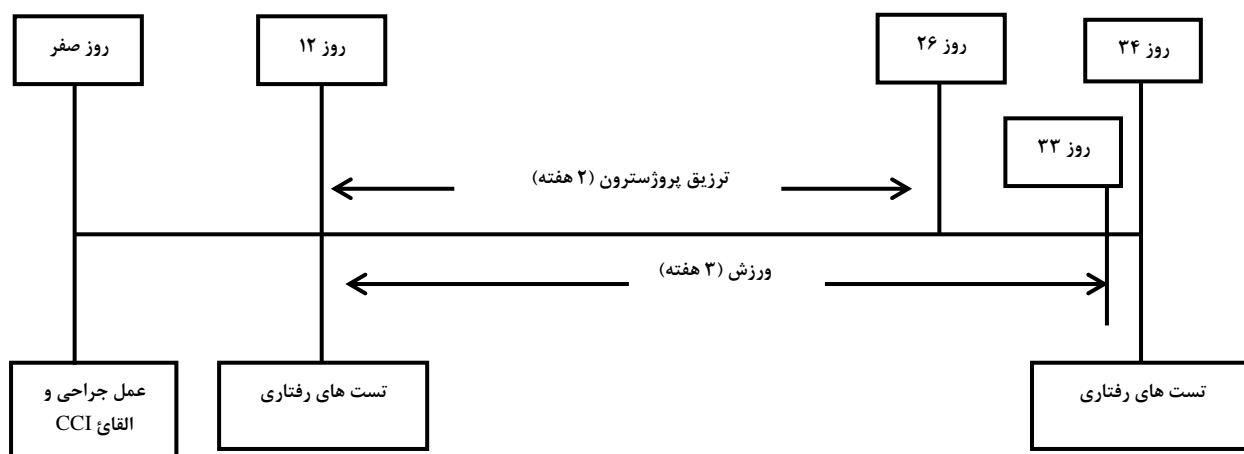
۸. CCI+Prog+Exercise: در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفت و سپس پروژسترون (۶mg/kg) دریافت و ورزش اجباری انجام دادند.

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 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 گردید. پس از معنی‌دار شدن آزمون ANOVA از آزمون توکی (Tukey-

نظر گرفته شد.

test) استفاده شد. تمام مقایسه‌ها به صورت Mean+SEM نمایش داده شده و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در

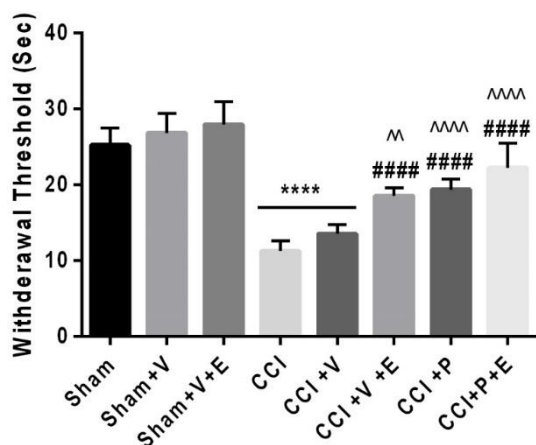


شکل ۱. پروتکل و زمان بندی انجام آزمایش‌ها

بررسی اثرات درمانی کاربرد توأم ورزش و تجویز پروژسترون بر هایپرالژیای 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 [$F(40.7) = 47/10$ و $(P < 0.0001)$]

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 هایپرالژیای حرارتی می‌گردد ($P < 0.0001$) (شکل ۳).



شکل ۳. مقایسه اثرات درمانی کاربرد انفرادی یا توأم ورزش و تجویز پروژسترون بر هایپرالژیای حرارتی در گره‌های آزمایشی بعد از القای نورویپاتی در روز ۳۴ آزمایش. تزریق پروژسترون (6mg/kg) یا حامل آن از روز 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.

Sham در مقایسه با گروه‌های Sham ($P < 0.0001$)

CCI در مقایسه با گروه CCI ($P < 0.0001$)

CCI+V در مقایسه با گروه CCI+V ($P < 0.01$) و ($P < 0.0001$)

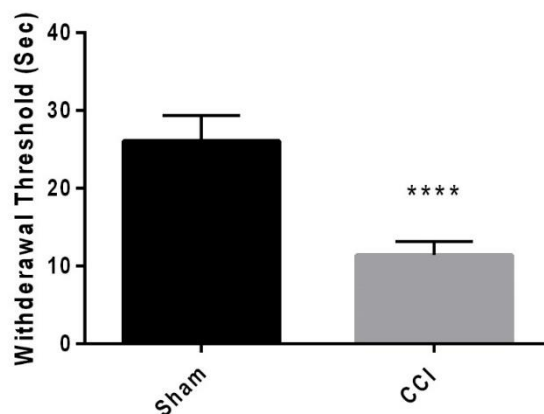
P: پروژسترون، V: وهیکل، E: ورزش

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 هایپرالژیای حرارتی) در روزهای ۱۲ و ۳۳ بعد از ایجاد CCI بود.

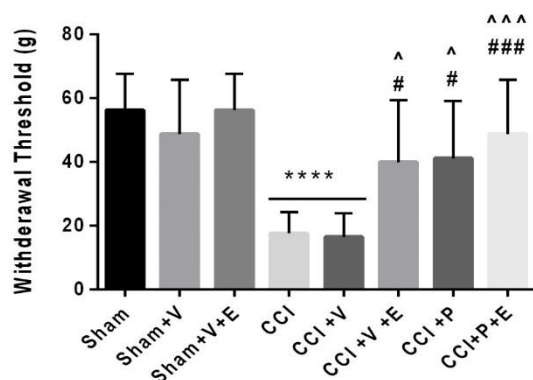
بررسی اثر CCI بر هایپرالژیای حرارتی در روز ۱۲ آزمایش

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 [$F(40.7) = 58/65$ و $(P < 0.0001)$] (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه اثر نورویپاتی حاصل از CCI بر هایپرالژیای حرارتی قبل از مداخله ی ورزش و پروژسترون در روز ۱۲ در حیوانات گروه‌های آزمایشی. ($P < 0.0001$) = ****.

هم‌چنین استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد ($P < 0.05$) و استفاده توأم پروژسترون و ورزش در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد ($P < 0.001$). هم‌چنین تفاوتی بین گروه توأم 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 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.

شکل ۴. 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 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.

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 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.

شکل ۴. 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 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.

شکل ۴. 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 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.

بحث و نتیجه‌گیری

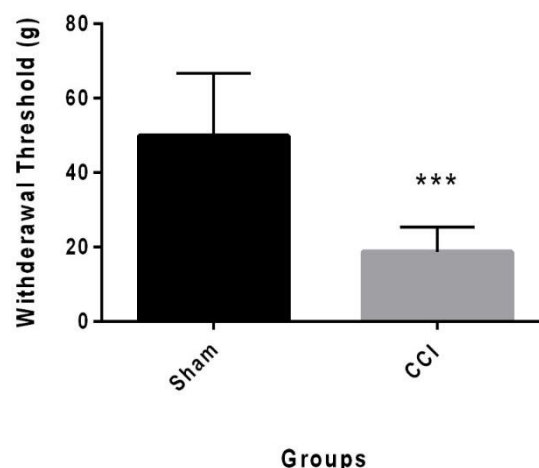
در این مطالعه اثرات درمانی توأم پروژسترون مزمن با دوز (6mg/kg) و ورزش اجباری (با شدت متوسط به مدت سه هفته) بر پاسخ‌های رفتاری در مدل درد نوروپاتیک در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی پس از القاء درد نوروپاتیک مدل CCI مورد بررسی قرار گرفت.

پروژسترون، تعدیل‌کننده قوی درک درد محسوب می‌شود [۲۳]. توسط نورون‌ها و سلول‌های گلیمال 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

ورزش اجباری در مقایسه با گروه CCI ($P < 0.001$) و CCI+V ($P < 0.01$) باعث کاهش هایپرالژیای حرارتی شد. هم‌چنین تزریق پروژسترون در مقایسه با گروه CCI و CCI+V باعث کاهش هایپرالژیای حرارتی شد ($P < 0.001$). استفاده توأم پروژسترون و ورزش در مقایسه با گروه CCI و CCI+V باعث کاهش هایپرالژیای حرارتی شد ($P < 0.001$).

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

بررسی اثر CCI بر آلودینیای مکانیکی در روز ۱۲ آزمایش نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [$P < 0.001$] و $F(4, 14) = 11.14$ [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 ($P < 0.001$) (شکل ۴).



شکل ۴. مقایسه اثرات درمانی کاربرد انفرادی یا توأم ورزش و تجویز پروژسترون بر آلودینیای مکانیکی در روز ۳۴ آزمایش. تزریق پروژسترون (6mg/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.

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 [$P < 0.001$] و $F(4, 14) = 10.93$ [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 ($P < 0.001$) (شکل ۵). ورزش اجباری در مقایسه با گروه CCI باعث بهبود آلودینیای مکانیکی شد ($P < 0.05$)

نماید [۳۵، ۲۴، ۱۹]. این اثرات مثبت آلورگنولون در ساخت مجدد میلین، ممکن است برای بهبود عملکرد سلول عصبی در مدل‌های نورویاتی محیطی نقش داشته باشد.

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر درمان علائم رفتاری درد نورویاتی، 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 آلودینیا 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 نورویاتی 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 نورویاتی موجب کاهش آلودینیا 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 نشان‌دهنده ورزش هوازی موجب کاهش آلودینیا مکانیکی حاصل از صدمه عصب محیطی می‌شود [۳۸]. Chen و همکاران [۳۸] گزارش کردند که ورزش تردمیل منجر به کاهش آلودینیا 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 آلودینیا 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 ایجاد شده 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 آلودینیا مکانیکی گردیده است [۴۲، ۴۱]. Sluka و همکاران

[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 نورویاتیک را سرکوب می‌کند [۳۵]. برای اولین بار اثرات مفید احتمالی استروئیدهای پروژسترون و پرگنولون (یک پیش‌ساز پروژسترون) برای درمان نورویاتی محیطی توسط کونینگ 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 نورویاتی 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 یک پارچگی 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 نورویاتی از تجویز دوز مناسب پروژسترون (۶ میلی‌گرم/کیلوگرم) و ورزش اجباری به موش‌های تحت القای نورویاتی مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی، استفاده شد. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر کاربرد توام پروژسترون و ورزش توانست باعث کاهش درد نورویاتی در مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی جلوگیری شود. این یافته با یافته‌های دیگران مبنی بر آن‌که این نورواستروئید عمده‌تاً از طریق گیرنده‌های گابا A نقش درمانی خود را ایفا می‌نماید هم‌خوانی دارد، به عنوان مثال آلورگنولون 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

- [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](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, Zorunski CF, et al. New evidence that both T-type calcium channels and GABA A channels are responsible for the potent peripheral analgesic effects of 5 α -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 3 α -hydroxysteroid oxidoreductase 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.yfme.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](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6)

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

علی‌رغم منابع فوق که بیانگر بهبود نسبی آلودینیا و هیپوآلژزی 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 هیپوآلژزی مشاهده نشد. در توضیح این تناقض ذکر این مطلب ضروری است که ورزش اجباری به‌ویژه شنا می‌تواند بر خلاف انتظار سبب افزایش هیپوآلژزی 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 هیپوآلژزی مشاهده نشد آن است که احتمالاً اثر ورزش اجباری در افزایش مقادیر CRF و هیپوآلژزی ایجاد شده توانسته است سایر اثرات مفید پروژسترون، ورزش یا ترکیب هر دو را بر هیپوآلژزی کاهش دهد و دیگر اثر این سه عامل در کاهش هیپوآلژزی 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 ذکر شده 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 فناوری 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](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(01)00010-8)

- 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](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 Analg* 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, Houlié 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/jappphysiol.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](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 neurotrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase-and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical

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 Vafae-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. Physiology Research Center, Semnan University of Medical Sciences, 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