

بررسی اثرات پیشگیری کننده تجویز مزمن پروژسترون توأم با ورزش اجباری بر پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک عصب سیاتیک و میزان سرمی فاکتور التهابی TNF- α در درد نوروپاتیک ناشی از فشردگی مزمن عصب در موش صحرایی

حسین علی صفاخواه (M.Sc)، مرتضی جراحی* (Ph.D)، علی رشیدی‌پور (Ph.D)، احمدرضا بندگی (Ph.D) فریا خزانی (M.Sc) مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۳/۲۱

jarrahi44@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۲۳۱۲۱۸۷

چکیده

هدف: درد نوروپاتیک فاقد درمان قطعی است و بیمار از نظر شخصیتی، اجتماعی و اقتصادی به شدت تحت تاثیر قرار می‌گیرد. با توجه به آن که انجام ورزش و تجویز پروژسترون هر یک به تنهایی در بهبود درد نوروپاتیک موثرند و بخشی از اتیولوژی درد نوروپاتیک نیز به ایجاد TNF- α نسبت داده شده است، در این مطالعه، اثرات پیش‌گیری‌کننده عوامل مذکور بر پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک عصب سیاتیک و میزان سرمی TNF- α در موش صحرایی در مدل آسیب ناشی از فشردگی مزمن Constriction (Chronic injury, CCI) مورد بررسی قرار گرفت.

بعد از هر گروهی در پایین، ویرگول قرار داده شود

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۵۰ سر رت نر نژاد ویستار در ۵ گروه استفاده شد. گروه‌های آزمایشی شامل: ۱- Sham -۲ - CCI+Vehicle -۳ - CCI+Vehicle+Exercise -۴ - CCI+Progestrone -۵ - CCI+Progestrone+Exercise بودند. ابتدا درد نوروپاتیک با روش CCI ایجاد شد. در گروه ۵، تزریق پروژسترون با دوز ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم یا حامل آن (VEH) از روز پس از عمل جراحی شروع شد و تا روز ۱۲ ادامه یافت و در گروه‌های ۳ و ۵ سه هفته ورزش انجام شد. در روز ۱۳ پس از عمل جراحی، تست‌های الکتروفیزیولوژیک شامل اندازه‌گیری سرعت هدایت اعصاب حسی سوراخ و حرکتی تیپال و خونگیری انجام گرفت. یافته‌ها: نتایج نشان داد تجویز توأم ۱۲ روز پروژسترون (۶ میلی‌گرم/کیلوگرم) و استفاده از ورزش اجباری به مدت ۳ هفته قبل از تثبیت نوروپاتی در گروه مربوطه در مقایسه با گروه CCI و در مقایسه با گروه‌های ورزش به تنهایی و پروژسترون به تنهایی به طور معنی‌داری از افزایش TNF- α و بروز اختلالات الکتروفیزیولوژیک شامل کاهش سرعت هدایت اعصاب حسی سوراخ و حرکتی تیپال پیشگیری نمود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد، که تجویز توأم پروژسترون و ورزش اجباری در زمانی که نوروپاتی در حال توسعه است می‌تواند از ایجاد و افزایش TNF- α جلوگیری نماید و همچنین اثرات تجویز توأم پروژسترون و ورزش اجباری در پیشگیری از توسعه اختلالات الکتروفیزیولوژیک ممکن است افزایشی باشد.

واژه‌های کلیدی: درد عصبی، ورزش، پروژسترون

مقدمه

متابولیک یافت می‌شود. از علل شایع نوروپاتی دردناک محیطی، عفونت هرپس زوستر، نوروپاتی مرتبط با HIV، کمبودهای تغذیه‌ای، مسمومیت، سرطان، اختلالات با واسطه سیستم ایمنی و ضربه فیزیکی به یک تنه عصب را می‌توان نام برد [۴]. سیاتیکا (Sciatica) که یکی از رایج‌ترین علل درد نوروپاتیک بالینی است به طور کلی به عنوان دردی تعریف می‌شود که به سمت پا و معمولاً زیر زانو و انگشتان انتشار می‌یابد [۵]. در حال حاضر درمان سیاتیک در کلینیک یک چالش محسوب می‌شود. بنابراین، استفاده از مدل‌های حیوانی مناسب برای ایجاد

درد نوروپاتیک، توسط انجمن بین‌المللی مطالعه درد به عنوان "درد ناشی از ضایعه یا بیماری سیستم حسی پیکری تعریف می‌شود [۱]. به عبارت دیگر درد نوروپاتیک، یک سندرم درد است که با مشخصات درد خود به خودی، هیپرالژی، آلودینیا، و اختلالات حسی همراه است [۲]. درد نوروپاتیک مرکزی در آسیب طناب نخاعی، مالتیپل اسکلروزیس [۳]، برخی از سکنه‌های مغزی، نوروپاتی دیابتی و سایر بیماری‌های

دارند. در این راستا، استفاده از یک روش بدون عوارض جانبی و یا با حداقل عوارض جانبی بسیار مهم است.

از سویی حضور استروئیدهای عصبی در اعصاب محیطی نظیر عصب سیاتیک (به‌ویژه 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 گیرنده‌های درد نشان داده شده است [۱۶،۴]. اعصاب محیطی و سلول‌های شوان نه تنها سنتز و متابولیسم استروئیدهای فعال عصبی را به عهده دارند بلکه گیرنده‌های استروئیدی کلاسیک و غیر کلاسیک را نیز بیان می‌نمایند [۲۷]. به نظر می‌رسد که پروژسترون و مشتقات آن در شروع میلیون‌دار شدن مجدد، تحریک ترمیم آکسونی و بهبود اعمال در نوروپاتی محیطی نقش داشته باشند [۲۸].

استروئیدهای فعال عصبی نه تنها بر بروز پروتئین‌های میلین توسط سلول‌های شوان موثراند بلکه اثر تحریکی پروژسترون بر تکثیر سلول‌های شوان در محیط آزمایشگاهی نیز به اثبات رسیده است [۲۹،۲۸]. بر اساس مطالعات منتشر شده اخیر، آسیب نورونی که به دلیل ضربه یا جراحی رخ می‌دهد عوامل التهابی را ایجاد می‌نماید که در دژنره شدن نورون‌ها نقش دارند و سیستم ایمنی تحریک شده و باعث تولید رایکال‌های آزاد و تولید (TNF) و (IL-1B) می‌شود و هم‌چنین باعث تحریک سنتز NO شده و نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد. پروژسترون آنتاگونیست رسپتور sigma-1 و آگونیست رسپتور GABAA است که باعث تنظیم کاهشی فرایند مسمومیت تحریکی می‌شود. علاوه بر این صدمات اکسیداتیو که نتیجه تحریک شدن سیستم ایمنی و تولید فاکتورهای التهابی رخ می‌دهد را مهار می‌نماید [۳۰].

در مطالعه قبلی اثرات پیشگیری‌کننده تجویز مزمن پروژسترون بر پاسخ‌های رفتاری عصب سیاتیک در مدل درد نوروپاتیک در موش صحرائی مورد بررسی قرار گرفته است. در این گزارش تجویز مزمن پروژسترون توانسته است از ایجاد آلودینیای مکانیکی و هیپرالژزی حرارتی به میزان قابل توجهی جلوگیری نماید [۳۱].

از سوی دیگر ب‌کارگیری روش‌های درمانی که دارای هیچ عارضه جانبی نباشد یا دارای حداقل عوارض جانبی باشد دارای اهمیت بسیاری است. درمان‌های متعددی که بیش‌تر مداخلات فیزیکی بوده‌اند برای بازسازی عصب محیطی مورد مطالعه قرار گرفته است. گزارش شده است که ورزش فیزیکی مانند کار بر روی تردمیل یا چرخ، می‌تواند افزایش بازسازی

گزینه‌های جدید درمان درد نوروپاتیک ضروری است [۶-۸]. در سال ۱۹۸۸ روشی برای ایجاد درد نوروپاتیک در مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی به عنوان CCI معرفی شد [۹]. وضعیت پاتولوژیک حاصل از این مدل کاملاً شبیه آسیب عصب محیطی و تظاهرات رفتاری آن در انسان است. بر اساس مدل CCI، تاکنون انواعی از مدل‌های حیوانی برای انواع مختلف اهداف تحقیقی توسعه یافته است که شامل مدل‌های انسداد نسبی عصب سیاتیک (PSNL) [۱۰]، انسداد عصب سیاتیک (SNL) [۱۱]، اسکوتومی عصب سیاتیک [۱۲]، فشردگی مزمن گانگلیون ریشه پشتی [۱۳،۱۴] و (SNI) است [۱۵]. مدل CCI می‌تواند یک ضایعه منتشر در ایفای عصبی و عضلات هدف عصب سیاتیک ایجاد نماید. در این مدل میزان سرمی فاکتورهای التهابی از جمله TNF- α نیز تغییر می‌یابد. علاوه بر این به دلیل آسیب به اعصاب حسی و حرکتی علاوه بر ایجاد درد نوروپاتیک، خصوصیات الکتروفیزیولوژیک آن‌ها از جمله سرعت هدایت اعصاب کاهش می‌یابد [۱۶،۴]. به دنبال آسیب اعصاب محیطی، مکانیزم‌های مختلفی نظیر افزایش بیان کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ در نورون‌های حسی اولیه آسیب دیده و نورون‌های مجاور طبیعی [۱۸،۱۷]، باعث افزایش حساسیت محیطی و مرکزی [۱۹]، تغییر ساختاری مانند ایجاد جوانه‌های عصبی [۱۷] و استرس اکسیداتیو [۲۰] شده و در نهایت به درد نوروپاتیک منجر می‌شود. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز شرایط مختلف از جمله اختلالات عصبی، آسیب نخاعی و درد نوروپاتی [۲۲،۲۱] دارد. ارتباط نزدیکی بین استرس اکسیداتیو و التهاب گزارش شده است به طوری که استرس اکسیداتیو پس از التهاب از طریق مسیرهای مختلف باعث التهاب بیش‌تر می‌شود و بالعکس [۲۴،۲۳]. استرس اکسیداتیو مانند اکسیداسیون پروتئین و پراکسیداسیون لیپید باعث آسیب به نورون می‌شود [۲۵]. علاوه بر این گزارش شده است که استرس اکسیداتیو در دیابت موجب تشدید تخریب عصبی توسط افزایش تولید سیتوکین‌های ضد التهابی مانند فاکتور نکروز تومور (TNF- α) و اینترلوکین 6 (IL-6) می‌شود [۲۶]. از سوی دیگر، TNF- α به نوبه خود با افزایش تحریک‌پذیری نورون‌های حسی مسیر درد منجر به ایجاد درد نوروپاتیک می‌شود. پیشنهاد شده که TNF- α باعث کاهش آستانه فعال شدن گیرنده‌های درد شده، تحریک‌پذیری نورونی را افزایش داده و درد پاتولوژیک را ایجاد می‌نماید. با توجه به آن که درمان‌های دارویی که تاکنون معرفی شده‌اند نمی‌توانند در درمان کامل درد نوروپاتی موثر باشند یا از گسترش آن جلوگیری کنند و هم‌چنین عوارض جانبی بسیاری نیز به همراه

بوپنورفین با دوز ۰/۱ mg/kg در یافت نمودند. سپس به صورت قراردادی در پای چپ و در ناحیه مشترک اعصاب L6, L5, L4 عصب سیاتیک، ۴ گره شل به وسیله نخ جراحی کرومیک ۴/۰ به فاصله یک میلی‌متر از هم زده شد. سپس لایه‌های عضلانی باز شده و پوست را توسط نخ بخیه سیلک ۴/۰ بخیه زدیم و شروع آزمایش حساسیت درد حداقل ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی بود. دو هفته بعد از ایجاد نوروپاتی، تغییراتی نظیر پدیده‌های آلودینیا و هایپرالژیا در پوست و اندام‌هایی که توسط این اعصاب عصب‌دهی می‌شود به حداکثر میزان خود رسید [۹].

پروتکل اجرای ورزش

روش انجام ورزش اجباری: این ورزش به مدت ۲۱ روز بر روی دستگاه تردمیل Rat با شدت متوسط انجام شد، به این ترتیب که موش‌های گروه ورزشی مجبور شدند در طول ۳ هفته و هر هفته ۵ روز و هر روز به مدت نیم ساعت با سرعت ۵ متر بر دقیقه برای ۵ دقیقه اول، برای ۵ دقیقه دوم با سرعت ۸ متر بر دقیقه و برای ۲۰ دقیقه آخر با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بر روی تردمیل دویدند. این رژیم تمرینی یک ورزش با شدت سبک محسوب می‌شود [۳۴].

گروه‌های مورد مطالعه

در هر یک از گروه‌های آزمایشی این تجربه $n=10$ بود. Sham -۱: در این گروه، عضلات قسمت فوقانی فمور باز شد. عصب دست‌کاری نشده و بعد از رویت عصب سیاتیک، عضله و پوست با نخ ۰/۴ بخیه شد.

CCI+VEH -۲: در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفت و فقط حامل پروژسترون (VEH) به مدت ۱۲ روز بعد از جراحی دریافت کردند.

CCI+VEH+E -۳: در این گروه، ۲ هفته قبل از جراحی ورزش اجباری انجام و در روز صفر آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفت و ضمن دریافت حامل پروژسترون (VEH) به مدت ۱۲ روز بعد از جراحی، پس از یک دوره ۵ روزه ریکاوری بعد از جراحی، ۱ هفته ورزش اجباری انجام شد.

CCI+P -۴: در این گروه، در روز صفر آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفت و پروژسترون (۶ mg/kg) به مدت ۱۲ روز بعد از جراحی دریافت کردند.

CCI+P+E -۵: در این گروه، ۲ هفته قبل از جراحی ورزش اجباری انجام و در روز صفر آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفته و بعد از آن ضمن دریافت پروژسترون (۶ mg/kg) به مدت ۱۲ روز بعد از جراحی، پس از یک دوره ۵ روزه ریکاوری بعد از جراحی، ۱ هفته ورزش اجباری انجام شد.

تایم لاین انجام آزمایش‌ها در شکل ۱ آمده است.

عصب محیطی را با افزایش تعداد فیبرهای بازسازی شده عصب، سرعت رشد آکسون و میزان بازسازی عضلات نشان دهد [۳۳،۳۲]. هم‌چنین ورزش موجب پیشبرد محافظت، پلاستیسیته نورونی [۳۴] و بهبود وضعیت شناختی شده [۳۵] و نقش ضد افسردگی و ضد اضطرابی دارد [۳۶،۹]. علاوه بر این، فعالیت ورزشی آستانه درد را تغییر می‌دهد [۳۷] و یک ابزار سودمند در اداره درد است [۳۸]. علاوه بر این برخی مطالعات بیانگر نقش مثبت ورزش در نوروپاتی به‌ویژه دیابت است [۴۰،۳۹]. اکنون با توجه به آن‌که هر یک از عوامل ورزش و پروژسترون به تنهایی بر درد نوروپاتی و اختلالات الکتروفیزیولوژیک ناشی از CCI مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و هر کدام جداگانه توانسته‌اند بر بهبود درد نوروپاتی و اختلالات الکتروفیزیولوژیک ناشی از CCI اثر مثبت بگذارند [۴۱،۳۱]، لذا بر آن شدیم تا اثرات پیشگیری‌کننده تجویز مزمن پروژسترون توأم با ورزش اجباری بر پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک عصب سیاتیک و میزان سرمی فاکتور التهابی TNF- α در موش صحرایی را در یک مدل مناسب درد نوروپاتیکی مورد بررسی جامع قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

مقاله حاضر اقتباس از طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه به شماره ۶۸۲ دارای تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان به شماره ۹۳/۵۰۳۷۷۶ مورخ ۹۳/۰۷/۰۶ می‌باشد. در این مطالعه از ۶۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم و محدوده سن ۱۱ هفته استفاده شد. موش‌ها از مرکز تکثیر و نگهداری دانشگاه علوم پزشکی سمنان تهیه و در قفس‌های انفرادی در یک اتاق کنترل شده از نظر حرارت و رطوبت در یک سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با درجه حرارت ثابت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. آب و غذای فشرده به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت.

میزان و روش تزریق دارو:

پروژسترون از شرکت سیگما خریداری شده و در پروپیلن گلیکول حل می‌شد و به شکل روزانه و داخل صفاقی با دوز ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم تزریق گردید. کیت ELISA نیز به منظور اندازه‌گیری TNF- α از شرکت (Eastbiopharm Co., Ltd, China)، خریداری شد.

روش ایجاد (Chronic Constriction injury) CCI:

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 است که توسط Bennet و Xie در سال ۱۹۹۸ ارایه شد. ابتدا موش‌ها توسط ترازوی دیجیتال وزن شدند و نیم ساعت قبل از عمل جراحی داروی ضد درد

روش اندازه‌گیری سرعت هدایت اعصاب:

جراحی و آماده‌سازی عصب برای اندازه‌گیری

برای تعیین سرعت هدایت عصب ابتدا حیوان را توزین نموده و سپس با مخلوط کتامین و رومپان به ترتیب با دوز ۶۰ و ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی بی‌هوش نموده و در صورت سبک بودن بی‌هوشی حیوان، از دوزهای اضافی ماده فوق استفاده شد. پس از بی‌هوشی حیوان را به شکم بر روی تخته تشریح بسته، سپس پوست پشت پا از ناحیه تاندون آشیل تا بالای لگن باز شد و بخش پروگزیمال عصب سیاتیک را تا ناحیه Sciatic notch از بافت‌های اطراف جدا شده و با برش غشای لیفی اطراف در بخش دیستال، اعصاب سورال و پرونتال و تیبیال را جدا نمودیم به طوری که اعصاب مذکور آزاد شده و به راحتی الکترودهای تحریکی پروگزیمال زیر تنه عصب سیاتیک و در مرحله بعد الکترودهای دیستال زیر عصب تیبیال قرار داده شد [۳۵].

روش اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حرکتی تیبیال:

تحریک روی تنه کامل عصب سیاتیک (بخش پروگزیمال) به صورت کاتدی انجام شد و پتانسیل‌های برانگیخته عمل عضلانی با استفاده از الکترودهای سوزنی دو قطبی که در عضله گاستروکنیمیوس قرار داشتند ثبت می‌شد. زمان بین شروع موج مربعی حاصل از تحریک و شروع اولین موج مثبت ثبت شده به عنوان زمان تاخیر در نظر گرفته می‌شد. به ازای هر سه بار تحریک، میانگین تاخیر برای تحریکات پروگزیمال و دیستال با استفاده از دستگاه پاورلب به‌طور جداگانه محاسبه و سپس با تفاضل میانگین‌ها، زمان طی شده بین الکترودهای تحریکی دیستال و پروگزیمال (Δt) محاسبه شد. فاصله طی شده (Δx)، با اندازه‌گیری فاصله بین الکترودهای کاتدی دیستال و پروگزیمال توسط کولیس محاسبه می‌شد. سرعت هدایت عصب حرکتی (MNCV) با تقسیم فاصله بین دو جفت الکترودهای تحریکی کاتدی بر میزان تاخیر در پتانسیل‌های عمل ایجاد شده توسط آن‌ها به دست می‌آمد [۳۵].

$$MNCV = \Delta x / \Delta t$$

سپس اعداد به دست آمده در فرم‌های از پیش تعیین شده ثبت می‌گردید و میانگین‌های سرعت هدایت عصب به دست آمده از گروه‌ها مورد بررسی و مقایسه قرار می‌گرفت.

روش اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حسی سورال:

اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حسی سورال به روشی مشابه اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حرکتی انجام شد [۳۶]، با این تفاوت که جفت الکترودهای ثبتي بر روی عصب حسی

سورال در ناحیه دیستال و جفت الکترودهای تحریکی، زیر تنه عصب سیاتیک در ناحیه Sciatic notch قرار می‌گرفت. زمان بین شروع موج مربعی حاصل از تحریک و شروع اولین موج مثبت ثبت شده در پاورلب به عنوان زمان تاخیر در نظر گرفته می‌شد. به ازای هر سه بار تحریک، میانگین زمان طی شده بین الکترودهای ثبتي دیستال و تحریکی پروگزیمال (t) محاسبه می‌شد. فاصله طی شده (x)، با اندازه‌گیری فاصله بین الکترودهای دیستال و پروگزیمال توسط کولیس محاسبه می‌شد. سرعت هدایت عصب حسی (Sensory Nerve Conduction Velocity)، با تقسیم فاصله بین دو جفت الکترودهای تحریکی کاتدی و جفت الکترودهای ثبتي بر زمان طی شده توسط پتانسیل عمل ایجاد شده به دست می‌آمد [۳۶]:

$$SNCV = x / t$$

سپس اعداد به دست آمده در فرم‌های از پیش تعیین شده ثبت می‌گردید و میانگین‌های سرعت هدایت عصب به دست آمده از گروه‌ها مورد بررسی و مقایسه قرار می‌گرفت.

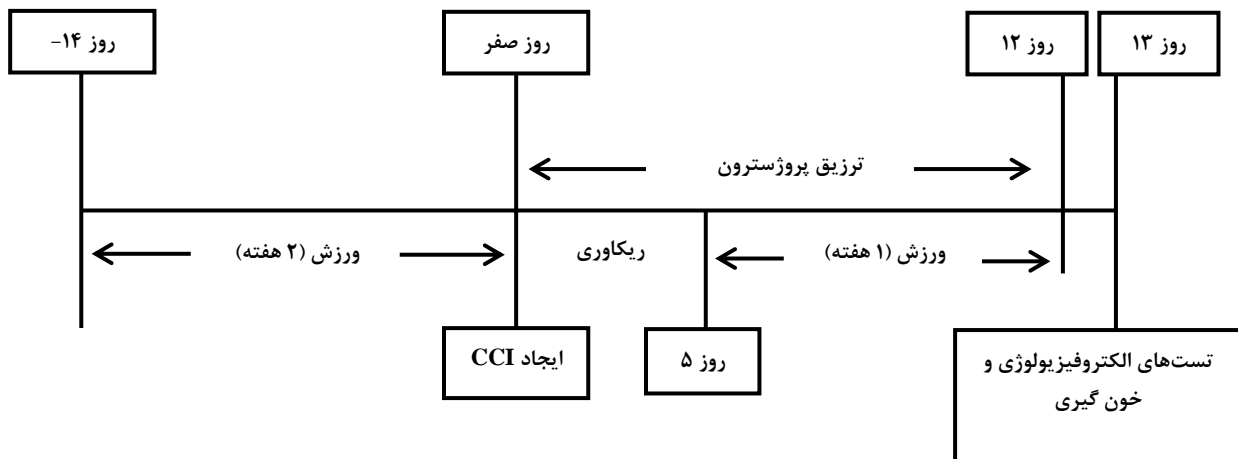
روش اندازه‌گیری $TNF-\alpha$:

در روز ۱۳ آزمایش از قلب هر یک از موش‌های هر گروه خونگیری به میزان حدود یک سی‌سی انجام گردید سپس نمونه‌های خون در ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده و از مایع فوقانی (Supernatant) آن با استفاده از کیت الیزای رت میزان سرمی فاکتور التهابی $TNF-\alpha$ اندازه‌گیری شد. عملیات مطابق با دستورالعمل سازنده کیت بود و حساسیت کیت ng / L ۵۱/۲ بود.

روش‌های آماری

برای آنالیز داده‌های کمی این مطالعه از نرم افزار آماری SPSS استفاده شد. در مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌های مستقل، به منظور بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویک استفاده شد.

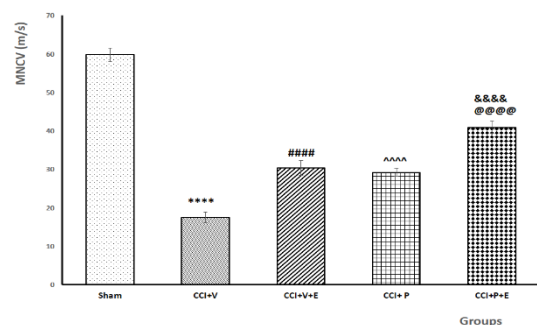
در مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌های مستقل متغیرهای سرعت‌های عصب حسی سورال و حرکتی تیبیال، به دلیل نرمال بودن داده‌ها از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. با توجه آن‌که فرض برابری واریانس‌ها رعایت شده بود، در ادامه، برای مقایسه تک تک گروه‌ها و بررسی سطح معنی‌داری بین دو متغیر مستقل در post hoc از آزمون Tukey استفاده شد. تمام مقایسه‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. رسم تمامی نمودارها و منحنی‌ها توسط برنامه Exel صورت گرفته است.



شکل ۱. تایم لاین انجام آزمایش‌ها

نتایج

بررسی اثر CCI بر پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک قبل از تثبیت نوروپاتی در روز ۱۳ آزمایش، به شرح ذیل است: بررسی نتایج حاصل از تحلیل آماری ANOVA یک طرفه اثرات پیشگیری‌کننده ورزش و تجویز پروژسترون و کاربرد توأم آن‌ها بر سرعت هدایت عصب حرکتی قبل از تثبیت نوروپاتی در روز ۱۳ آزمایش نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه sham و CCI+V این تجربه وجود دارد [F(۶۰,۵) = ۳۶/۹۵۸ و (P < ۰/۰۰۰۱)]. علاوه بر این بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجاد CCI به شکل معنی‌دار در مقایسه با گروه Sham باعث کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیبیال گردید (P < ۰/۰۰۰۱) شکل ۲.



شکل ۲. مقایسه اثرات پیشگیری‌کننده ورزش و تجویز پروژسترون و کاربرد توأم آنها بر سرعت هدایت عصب حرکتی قبل از القای کامل نوروپاتی در روز ۱۳ آزمایش. **** (P < ۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروه Sham. ##### (P < ۰/۰۰۰۱), ^^^^ (P < ۰/۰۰۰۱) و &&&& (P < ۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروه CCI+V. &&&& (P < ۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروه CCI+V+E و P. CCI+P و CCI+V+E: و هیکل E: ورزش MNCV: سرعت هدایت عصب حرکتی.

کاربرد ورزش اجباری در مقایسه با گروه CCI+V باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیبیال گردید (P < ۰/۰۰۰۱). استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI+V باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیبیال گردید (P < ۰/۰۰۰۱). کاربرد توأم پروژسترون و ورزش در مقایسه با گروه CCI+V نیز باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیبیال گردید (P < ۰/۰۰۰۱) با این تفاوت که اثرات افزایشی در پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیبیال نشان داد (P < ۰/۰۰۰۱).

بررسی نتایج حاصل از تحلیل آماری ANOVA یک طرفه اثرات پیشگیری‌کننده ورزش و تجویز پروژسترون و کاربرد توأم آن‌ها بر سرعت هدایت عصب حسی سوراخ قبل از تثبیت نوروپاتی در روز ۱۳ آزمایش نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های sham و CCI+V این تجربه وجود دارد [F(۶۰,۵) = ۱۱/۵۰ و (P < ۰/۰۰۰۱)]. علاوه بر این بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجاد CCI به شکل معنی‌دار در مقایسه با گروه Sham باعث کاهش سرعت هدایت عصب حسی سوراخ گردید (P < ۰/۰۰۰۱) شکل ۳.

علاوه بر این بررسی آماری نشان داد که استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI+V باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی سوراخ گردید (P < ۰/۰۰۰۱). کاربرد توأم پروژسترون و ورزش نیز در مقایسه با گروه CCI+V باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی سوراخ گردید (P < ۰/۰۰۰۱). کاربرد توأم پروژسترون و ورزش در مقایسه با گروه CCI+V+E باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی سوراخ گردید (P < ۰/۰۰۰۱). تفاوتی بین گروه ورزش به تنهایی در مقایسه با گروه CCI مشاهده

TNF- α شد ($P < 0.001$) اما این اثر افزایشی نبود به این معنا که اثر کاربرد توأم ورزش و تجویز پروژسترون در پیشگیری از افزایش میزان TNF- α از اثر هر یک از این عوامل در پیشگیری از افزایش میزان TNF- α تجاوز نمود. (شکل ۴).

بحث و نتیجه گیری

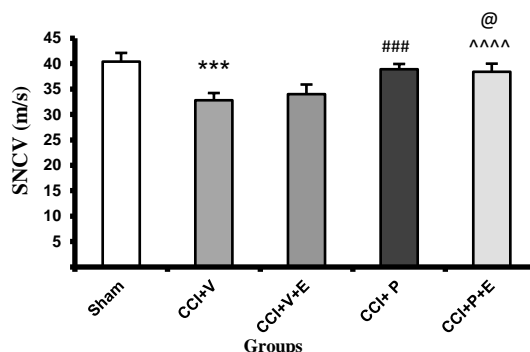
در این مطالعه اثرات پیشگیری کننده تجویز مزمن پروژسترون با دوز ۶ میلی گرم/کیلوگرم توأم با ورزش اجباری با شدت متوسط، به مدت سه هفته بر سرعت هدایت اعصاب حسی و حرکتی عصب سیاتیک در مدل درد نوروپاتی قبل از تثبیت کامل نوروپاتی مدل CCI در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج حاصل از مطالعه ما بیانگر پیشگیری از کاهش سرعت هدایت اعصاب حسی و حرکتی عصب سیاتیک در محل آسیب بود که پس از تزریق روزانه پروژسترون و استفاده از ورزش اجباری قبل از تثبیت کامل نوروپاتی در روز ۱۲ و سپس انجام تست های الکتروفیزیولوژیک در روز ۱۳ آزمایش مشاهده شد. نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که پروژسترون باعث بهبود کیفیت پارامترهای الکتروفیزیولوژیک می شود. پس از تزریق روزانه پروژسترون به مدت ۱۲ روز در گروه پیشگیری ثبت انجام شد که بر اساس آن سرعت هدایت اعصاب حرکتی تیپال و حسی سوراخ در گروه های CCI که پروژسترون و ورزش اجباری دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه های CCI دریافت کننده ویکل و هم چنین گروه ورزش به تنهایی و پروژسترون به تنهایی افزایش معنی داری نشان داد، که بیانگر یک اثر افزایشی در تاثیر توأم ورزش و پروژسترون می باشد.

قبلاً نیز مشاهداتی مبنی بر اثرات پیشگیرانه پروژسترون در توسعه درد نوروپاتی [۴۲-۴۴] وجود داشته است و نتایج حاصل از مطالعه ما با این نتایج هم خوانی دارد. علاوه بر این نتایج حاصل از مطالعه ما با مطالعات منتشر شده در سال ۲۰۱۴ و ۲۰۱۹ مبنی بر آن که پروژسترون باعث کاهش درد نوروپاتی و بهبود پارامترهای رفتاری و الکتروفیزیولوژیک می شود، مطابقت دارد [۳۱، ۳۴].

علی رغم آن که تغییرات MNCV پس از نوروپاتی CCI کم تر مورد مطالعه قرار گرفته است، تخریب الیاف اعصاب حرکتی پس از نوروپاتی CCI گزارش شده است [۴۵]. بازیابی عملکرد عصب محیطی پس از آسیب، عمدتاً به شدت آسیب عصب و دمیلینه شدن آن بستگی دارد که معمولاً توسط الکترونورمیوگرافی ارزیابی می شود. در مطالعه ما کاهش MNCV مشاهده شده در موش های گروه CCI-Vehicle نیز با مطالعات قبلی هم خوانی دارد [۴۶].

نشد. هم چنین، تفاوتی بین گروه توأم پروژسترون و ورزش با گروه پروژسترون به تنهایی مشاهده نگردید. شکل ۳. مقایسه اثرات پیشگیری کننده ی ورزش و تجویز پروژسترون و

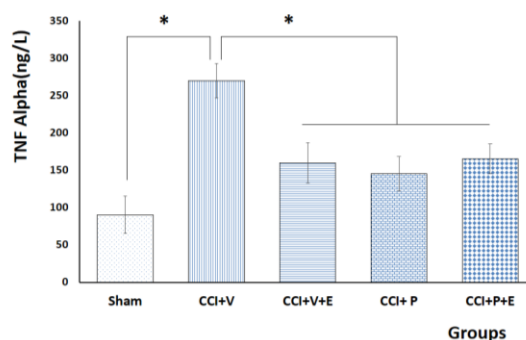


کاربرد توأم آنها بر سرعت هدایت عصب حسی سوراخ قبل از القای کامل نوروپاتی در روز ۱۳ آزمایش. *** ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه Sham. #### ($P < 0.001$)[^] در مقایسه با گروه CCI+V. @ ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه CCI+V+E: پروژسترون V: ویکل E: ورزش SNCV: سرعت هدایت عصب حسی

نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی داری بین گروه های این تجربه وجود دارد ($P < 0.001$) و $F(4,5)=71/411$.

بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجاد CCI به شکل معنی دار در مقایسه با گروه Sham باعث افزایش میزان TNF- α می گردد ($P < 0.001$) شکل ۴.

علاوه بر این استفاده از پروژسترون و ورزش در مقایسه با گروه V+CCI باعث پیشگیری از افزایش میزان TNF- α شد ($P < 0.001$) شکل ۴.



شکل ۴. مقایسه اثرات پیشگیری کننده ی ورزش و تجویز پروژسترون و کاربرد توأم آنها بر میزان TNF- α قبل از القای کامل نوروپاتی. * ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه Sham و گروه های CCI+V+ECCI+P, CCI+P+E و CCI+V: پروژسترون V: ویکل E: ورزش

هم چنین کاربرد توأم ورزش و تجویز پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث پیشگیری از افزایش میزان

اگرچه تا کنون مطالعه‌ای در خصوص اثرات پیشگیری‌کننده تجویز مزمن پروژسترون توأم با ورزش اجباری بر پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک عصب سیاتیک در مدل درد نوروپاتیک صورت نگرفته است، اطلاعات موجود درباره اثرات هر یک از این عوامل به شرح ذیل است:

مطالعات نشان داده است که بازتوانی توسط ورزش شنا کردن با شدت متوسط می‌تواند به طور قابل توجهی بهبود بازسازی عصب را در رت پس از آسیب حاد عصب بهبود بخشد. در این رابطه، مدت و نوع تمرین ورزشی مهم‌ترین عوامل در مدل‌های ورزش شنا کردن است. Oguz و Sarikcioglu بررسی رابطه بین تمرینات ورزشی و بازسازی عصب محیطی بعد از آسیب له شدگی عصب را مورد مطالعه قرار داده و نشان دادند که ورزش در چهارمین هفته ترمیم اثر خود را نشان می‌دهد [۴۷]. علاوه بر این مطالعات گذشته نشان داده است که مداخلات ورزشی برای ترمیم عصب صدمه دیده موثر است [۴۸]. روش‌های مرتبط با فعالیت مانند ورزش می‌تواند به طور گسترده‌ای برای تقویت بهبود عملکرد پس از آسیب‌های عصبی محیطی مورد استفاده قرار گیرند [۴۹].

از سوی دیگر، برای اولین بار اثرات مفید احتمالی استروئیدهای پروژسترون و پرگنولون (یک پیش‌ساز پروژسترون) برای درمان نوروپاتی محیطی توسط Koenig و همکارانش (۱۹۹۵) پیشنهاد شد. آن‌ها نشان دادند که تزریق موضعی هر دو استروئید پس از آسیب عصب سیاتیک، باعث افزایش تشکیل غلاف میلین و بازسازی عصب می‌شود [۵۰]. متعاقباً، دیگران نشان دادند که استروئیدهای فعال عصبی که 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 [۳۸]. اثرات مفید احتمالی استروئید پروژسترون برای درمان نوروپاتی محیطی توسط جراحی و همکارانش [۴۱] پیشنهاد شد. آن‌ها نشان دادند که تزریق مزمن پروژسترون باعث درمان علائم رفتاری درد و اختلالات الکتروفیزیولوژیک پس از آسیب عصب سیاتیک می‌شود.

مکانیسم‌های عمل

مکانیسم‌های اثرات ورزش. ماکروفاژها قابل توجه‌ترین سلول‌های ایمنی بدن هستند که در آسیب و ترمیم دستگاه عصبی محیطی (PNS) نقش کلیدی بازی می‌کنند و ورزش شنا ممکن است در مدولاسیون التهاب بافت‌های هدف نقش داشته باشد. پس از آسیب عصبی، ماکروفاژها به محل‌های آسیب‌دیده نفوذ می‌کنند و به بازسازی آکسون کمک می‌کند [۵۱]. جدای از نقش آن‌ها در از بین بردن باقی‌مانده‌های میلین ناشی از فرآیند

دژنراسیون، ماکروفاژها و اینترلوکین ($IL-1\beta$) آزاد شده از آن‌ها ترشح عوامل رشد مختلف از بخش‌های صدمه‌دیده عصب را نیز تحریک می‌کند [۵۲]، که می‌تواند اثرات نوروتروفیک بر بازسازی فیبرهای عصبی اعمال نماید [۵۳،۵۴]. این مکانیسم‌های درگیر در ورزش شنا کردن با شدت متوسط می‌تواند به طور بالقوه فرایند بازسازی عصب را تسریع کرده و با افزایش عوامل نوروتروفیک، منجر به افزایش پاسخ بازسازی شود [۵۵]. پروژسترون که توسط نورون‌ها و سلول‌های گلیال در سیستم عصبی مرکزی و محیطی ساخته می‌شود و اعمال نوروفیزیولوژیک متعددی را تنظیم می‌کند [۵۶]، یک تعدیل‌کننده قوی درک درد محسوب می‌شود [۵۷]. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که نورواستروئیدها نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کنند. پروژسترون در شروع میلین‌سازی 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 نیز به اثبات رسیده است [۵۸،۵۹]. این ماده یک محافظت‌کننده عصبی می‌باشد و باعث بازسازی میلین در نورون‌های آسیب دیده شده و به دنبال ترمیم میلین در نورون‌های آسیب دیده 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 [۶۰]. پروژسترون با کاهش فعالیت آستروسیت‌ها و میکروگلیاها میزان TNF- α را در طناب نخاعی کاهش داده و درد نوروپاتیک را سرکوب می‌کند [۶۱].

نتایج حاصل از مطالعه‌ی ما بیانگر تاثیر ورزش اجباری در پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی و حرکتی قبل از تثبیت کامل نوروپاتی در تجربه‌ی پیشگیری‌کننده بود که با نتایج پژوهش دباغ و همکاران در سال ۲۰۱۷ از جهت تاثیر مثبت ورزش بر نوروپاتی هم‌خوانی دارد [۶۱]. اگر چه تاکنون مطالعه‌ای که بیانگر تاثیر ورزش اجباری در پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی و حرکتی قبل از تثبیت کامل نوروپاتی به چاپ نرسیده است اما گزارش‌هایی از اثرات درمانی ورزش بر سرعت هدایت عصب حسی و حرکتی در مبتلایان به نوروپاتی محیطی وجود دارد. به عنوان مثال، دباغ و همکاران در پژوهش خود تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر هدایت عصبی مردان دیابتی نوع دو مبتلا به نوروپاتی محیطی را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که میانگین سرعت هدایت عصب پرونتال و تیبیال و آپیلی تود پتانسیل عمل

ورزش و تجویز پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث پیشگیری از افزایش میزان TNF- α می‌شود. این اثر یک اثر افزایشی (additive) محسوب نمی‌شود (شکل ۴). دلیلی که ممکن است سبب شده باشد که این پاسخ افزایشی نباشد آن است که احتمالاً اثر کاربرد توأم ورزش و تجویز پروژسترون علاوه بر TNF- α ممکن است از طریق فاکتورهای دیگری نظیر، Interleukin 6 [۲۶]، Interleukin 1 beta [۳۰] یا [۲۶] مسیره‌های دیگری صورت پذیرفته باشد.

علاوه بر تعداد زیاد نظرات همسو، اندک نتایج متناقضی نیز در مورد اثرات پروژسترون در مدل‌های آسیب عصبی مشاهده شده است. به عنوان مثال نشان داده شده است که متعاقب بستن گره به ریشه عصب L5، موش‌های ماده نسبت به موش‌های نر حساسیت بالاتری به درد نشان دادند. متعاقباً با استفاده از هورمون‌های جایگزین در موش‌های سفید آزمایشگاهی تخمدان برداری شده، مشخص شد که پروژسترون مسئول این حساسیت بالاتر به درد بوده است [۵۷]. یکی از توجیهاات احتمالی برای تناقض مشاهده شده، استفاده از دوز فیزیولوژیک پروژسترون است در حالی که برخی از نویسندگان معتقدند که اثرات ضد درد با استفاده از دوزهای فوق فیزیولوژیک پروژسترون ایجاد می‌شود. علاوه بر این، تفاوت بین مدل‌های آزمایشی، سویه موش‌ها یا تنوع سایر متغیرها نیز ممکن است مطرح شود.

به عنوان نتیجه‌گیری می‌توان گفت که به دنبال القای نوروپاتی علاوه بر ایجاد درد هم‌زمان تغییرات ساختمانی نیز در ساختمان اعصاب محیطی به‌وجود می‌آید که منجر به کاهش سرعت هدایت اعصاب حسی و حرکتی می‌شود. به نظر می‌رسد که تجویز پروژسترون و ورزش به تنهایی یا به‌صورت توأم علاوه بر درد قادر به پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب می‌باشند. هم‌چنین کاهش میزان TNF- α به دنبال تجویز پروژسترون و ورزش بیانگر آن است که بخشی از مکانیسم اختلال الکتروفیزیولوژیک در اعصاب محیطی به دنبال القای نوروپاتی، ممکن است ناشی از افزایش TNF- α باشد.

در خاتمه پیشنهاد می‌شود که اثرات ضد دردی پروژسترون برای روزهای طولانی‌تر دنبال شود و هم‌چنین مکانیسم اثر دقیق آن در مطالعات بعدی بررسی شود. این نتایج باید الهام بخش مطالعات جدید در کلینیک برای درمان صدمات عصبی در انسان باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی با عنوان مشابه است. نویسندگان از همکاری اعضای محترم مرکز

عصب سوراخ و تیپبال در گروه تمرینی به طور معنی‌داری افزایش یافت. علاوه بر این مشاهده شد که دامنه تغییرات سرعت هدایت عصب سوراخ و تیپبال در دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت [۶۲].

هم‌چنین DAMIRCHI و همکاران در پژوهش خود تحت عنوان اثر تمرینات قدرتی ایزوتونیک بر پارامترهای الکترونوروگرافی و حداکثر انقباض ارادی در ورزشکاران به این نتیجه رسیدند که سرعت هدایت عصبی و آمپلی‌تود پتانسیل عمل عصب به دنبال هشت هفته تمرین افزایش معنی‌داری می‌یابد [۶۲].

یافته‌های الکتروفیزیولوژیک ما تا حدودی با این مشاهدات همسو است. نتایج حاصل از مطالعه ما بیانگر پیشگیری از ایجاد اختلالات الکتروفیزیولوژیک شامل سرعت هدایت اعصاب حسی و حرکتی قبل از تثبیت کامل نوروپاتی توسط تجویز مزمن پروژسترون توأم با ورزش اجباری است. این یافته‌ها با مطالعه‌ای که اخیراً انتشار یافته نیز هم‌خوانی دارد [۳۱]. در مطالعه مذکور اثرات پیشگیری‌کننده تجویز مزمن پروژسترون توأم با ورزش اجباری بر رفتارهای درد عصب سیاتیک در مدل درد نوروپاتیک مورد بررسی قرار گرفته بود و نشان داده شد که اثر مثبت دارد. علاوه بر این نتایج ما با یافته‌های مطالعه سال ۲۰۱۷ که بر روی موش‌های بارداری انجام شده بود نیز مطابقت دارد [۶۱].

نتایج حاصل از مطالعه ما بیانگر آن است که استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث جلوگیری از افزایش میزان سرمی TNF- α شده است. این نتایج نیز با مطالعات قبل هم‌خوانی دارد [۶۱، ۶۰]. علاوه بر این در مطالعات منتشر شده در سال ۲۰۱۷ که بر روی موش‌های بارداری که CCI در روز سوم بارداری انجام شده بود مشاهده شد که بارداری باعث القاء آنالژزی شده و بیان TNF- α در طناب نخاعی کاهش یافت [۶۱]. نتایج حاصل از مطالعه ما با نتایج این مطالعه نیز هم‌خوانی داشت. به نظر می‌رسد که TNF- α از سلول‌های گلیال نخاعی نیز ترشح می‌شود [۶۱] و بر روی این سلول‌ها گیرنده‌های GABAA حضور دارند که در تعامل با پروژسترون، TNF- α را کاهش می‌دهند. هم‌چنین بر اساس مطالعات انجام شده، درد نوروپاتیک میزان سرمی TNF- α را افزایش می‌دهد و پروژسترون سبب کاهش سطح سرمی TNF- α می‌گردد [۶۱]، که نتایج ما با آن همسو می‌باشد.

نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که استفاده از پروژسترون و ورزش هر یک به تنهایی در مقایسه با گروه CCI باعث پیشگیری از افزایش میزان TNF- α می‌شود ولی این پیشگیری کامل نبوده است. هم‌چنین علی‌رغم آن‌که کاربرد توأم

[23] Flohé L, Brigelius-Flohé R, Saliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 1115-1126.

[24] Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Natur Rev Nephrol* 2006; 2: 582.

[25] Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 963520.

[26] Prabhakar O. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. *Naunyn Schmiedeberg's Archiv Pharmacol* 2013; 386: 705-710.

[27] Roglio I, Giatti S, Pesaresi M, Bianchi R, Cavaletti G, Lauria G, et al. Neuroactive steroids and peripheral neuropathy. *Brain Res Rev* 2008; 57: 460-469.

[28] Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1121-1127.

[29] 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 neuroendocrinol* 2009; 30: 173-187.

[30] De-Sheng P, Liu W, Yang XF, Cao F. Inhibitory effect of progesterone on inflammatory factors after experimental traumatic brain injury. *Biomed Environ Sci* 2007; 20: 432-438.

[31] Jarrahi MH, 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).

[32] Chou LW, Hsieh YL, Kuan TS, Hong CZ. Needling therapy for myofascial pain: recommended technique with multiple rapid needle insertion. *Biomedicine* 2014; 4: 13.

[33] Li TC, Li CI, Liao LN, Liu CS, Yang CW, Lin CH, et al. Associations of EDNRA and EDN1 polymorphisms with carotid intima media thickness through interactions with gender, regular exercise, and obesity in subjects in Taiwan: Taichung Community Health Study (TCHS). *Biomedicine* 2015; 5: 8.

[34] Mokhtari-Zaer A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Akhavan MM, Bandegi AR, Rashidy-Pour A. Effects of voluntary and treadmill exercise on spontaneous withdrawal signs, cognitive deficits and alterations in apoptosis-associated proteins in morphine-dependent rats. *Behav Brain Res* 2014; 271: 160-170. (Persian).

[35] Julu P. Essential fatty acids prevent slowed nerve conduction in streptozotocin diabetic rats. *J Diabet Complications* 1988; 2: 185-188.

[36] DeJesus C, Towfighi J, Snyder D. Sural nerve conduction study in the rat: a new technique for studying experimental neuropathies. *Muscle Nerve* 1978; 1: 162-167.

[37] 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.

[38] Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura LM, et al. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience* 2007; 144: 1293-1304.

[39] Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2012; 26: 424-429.

[40] Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014; 44: 1289-1304.

[41] Jarrahi 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.

[42] Coronel MF, Labombarda F, Villar MJ, De Nicola AF, González SL. Progesterone prevents allodynia after experimental spinal cord injury. *J Pain* 2011; 12: 71-83.

[43] Dableh LJ, Henry JL. Progesterone prevents development of neuropathic pain in a rat model: Timing and duration of treatment are critical. *J Pain Res* 2011; 4: 91.

[44] Coronel MF, Labombarda F, Roig P, Villar MJ, De Nicola AF, González SL. Progesterone prevents nerve injury-induced allodynia and spinal NMDA receptor upregulation in rats. *Pain Med* 2011; 12: 1249-1261.

تحقیقات فیزیولوژی و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان به جهت حمایت مالی تشکر می‌نمایند.

منابع

[1] Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14-27.

[2] Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011; 152: 2204-2205.

[3] Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154: 632-642.

[4] Pathirathna S, Brimelow BC, Jagodic MM, Krishnan K, Jiang X, Zorumski CF, et al. New evidence that both T-type calcium channels and GABAA channels are responsible for the potent peripheral analgesic effects of 5 α -reduced neuroactive steroids. *Pain* 2005; 114: 429-443.

[5] Konstantinou K, Dunn KM. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine* 2008; 33: 2464-2472.

[6] Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 949-965.

[7] Kim KJ, Chung JM. Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp Brain Res* 1997; 113: 200-206.

[8] Challa SR. Surgical animal models of neuropathic pain: Pros and Cons. *Int J Neurosci* 2015; 125: 170-174.

[9] 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.

[10] Seltzer Ze, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-218.

[11] Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-363.

[12] Wall P, Devor M, Inbal R, Scadding J, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz M. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979; 7: 103-113.

[13] Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain* 1998; 77: 15-23.

[14] Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, Zhang JM, LaMotte RH. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiology* 1999; 82: 3347-3358.

[15] Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000; 87: 149-158.

[16] Carlton S, Zhou S, Coggeshall R. Peripheral GABAA receptors: evidence for peripheral primary afferent depolarization. *Neuroscience* 1999; 93: 713-722.

[17] Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet* 1999; 353: 1959-1964.

[18] Boucher TJ, Okuse K, Bennett DL, Munson JB, Wood JN, McMahon SB. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science* 2000; 290: 124-127.

[19] Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, Cockayne DA, Kwan J, Mata HP, et al. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10529-10533.

[20] Negi G, Kumar A, Joshi RP, Sharma SS. Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: old perspective with a new angle. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408: 1-5.

[21] Varija D, Kumar K, Reddy K, Reddy V. Prolonged constriction of sciatic nerve affecting oxidative stressors & antioxidant enzymes in rat. *Indian J Med Res* 2009; 129: 587.

[22] Little JW, Doyle T, Salvemini D. Reactive nitroxidative species and nociceptive processing: determining the roles for nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in pain. *Amino Acids* 2012; 42: 75-94.

- [54] Knöferle J, Ramljak S, Koch JC, Tönges L, Asif AR, Michel U, et al. TGF- β 1 enhances neurite outgrowth via regulation of proteasome function and EFABP. *Neurobiol Dis* 2010; 38: 395-404.
- [55] Liao CF, Yang TY, Chen YH, Yao CH, Way TD, Chen YS. Effects of swimming exercise on nerve regeneration in a rat sciatic nerve transection model. *Biomedicine* 2017; 7: 3.
- [56] Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrin Met* 2002; 13: 35-43.
- [57] Gintzler AR, Liu NH. The maternal spinal cord: biochemical and physiological correlates of steroid-activated antinociceptive processes. *Prog Brain Res* 2001; 133: 83-97.
- [58] Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesth Scand* 2001; 45: 1121-1127.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Dabbagh Nikokheslat S, Sari Sarraf V, Salek Zamani Y, Abdollahpour Alni M, Fatholahi S. Effect of 12 weeks resistance training on neural conduction in type 2 diabetes men with peripheral neuropathy. *Urmia Med J* 2016; 28: 353-362. (Persian).
- [45] Wang H, Sorenson EJ, Spinner RJ, Windebank AJ. Electrophysiologic findings and grip strength after nerve injuries in the rat forelimb. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1254-1265.
- [46] Daemen M, Kurvers H, Bullens P, Slaaf D, Freling G, Kitslaar P, Van den Wildenberg F. Motor denervation induces altered muscle fibre type densities and atrophy in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1998; 247: 204-208.
- [47] Sarikcioglu L, Oguz N. Exercise training and axonal regeneration after sciatic nerve injury. *Int J Neurosci* 2001; 109: 173-177.
- [48] Kavlak E, Belge F, Ünsal C, Üner AG, Cavlak U, Çömlekçi S. Effects of pulsed electromagnetic field and swimming exercise on rats with experimental sciatic nerve injury. *J Phys Ther Sci* 2014; 26: 1355-1361.
- [49] English AW, Wilhelm JC, Ward PJ. Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS. *Physiology (Bethesda)* 2014; 29: 437-445.
- [50] 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.
- [51] Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta Neuropathol* 2015; 130: 605-618.
- [52] Kao CH, Chen JJ, Hsu YM, Bau DT, Yao CH, Chen YS. High-frequency electrical stimulation can be a complementary therapy to promote nerve regeneration in diabetic rats. *PLoS One* 2013; 8: e79078.
- [53] Chang YJ, Hsu CM, Lin CH, Lu MS, Chen L. Electrical stimulation promotes nerve growth factor-induced neurite outgrowth and signaling. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 4130-4136.

Combined effect of chronic progesterone administration with compulsive exercise on prevention of TNF- α production and abnormal electrophysiological responses of sciatic nerve in Chronic Constriction injury pain model in rat

Hossein Ali Safakhah (M.Sc), Morteza Jarrahi (Ph.D)*, Ali Rashidy-Pour (Ph.D), Ahmad Reza Babndegi (Ph.D), Fariba Khazani (M.Sc)

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

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

Received: 17 Apr 2019; Accepted: 20 Jun 2020

Introduction: Neuropathic pain has no definitive treatment and the socio-economic status and personality of patient is severely affected. Since the exercise and/or progesterone effect on Chronic Constriction injury (CCI) neuropathic pain has been studied and each individually have been able to improve neuropathic pain and as a part of its etiology is related to TNF- α production, we tried to test these factors on TNF- α production and electrophysiologic responses of sciatic nerve in neuropathic pain model in rat.

Materials and Methods: 50 male Wistar rats were used in 5 groups. Experimental groups were including: 1- Sham, 2- CCI + Vehicle (VEH), 3- CCI + VEH + Exercise, 4- CCI + Progesterone and 5- CCI + Progesterone + Exercise. The sciatic nerve CCI model of rat was used to induce chronic neuropathic pain in the respective groups. Some groups of animals treated by progesterone injections (6 mg/kg) or its vehicle from day 1 to day 12 after surgery. The exercise was started two weeks before surgery and again, one-week after that and lasted to day 12. Electrophysiological tests and blood sampling were done on day 13.

Results: The results showed that co administration of progesterone for 12 days and moderate intensity exercise for 3 weeks before complete neuropathic pain evolution could prevent significantly TNF- α production and electrophysiologic (Tibial and sural nerve conduction velocity) abnormality compared to the CCI group as well as compared to the exercise or progesterone group alone.

Conclusion: The findings of this study showed that co-administration of progesterone and forced exercise before neuropathy development may prevent TNF- α production and neuropathic disease. Also, the results showed that the effects of co-administration of progesterone and forced exercise in preventing electrophysiologic abnormality may be additive.

Keywords: Neuralgia, Exercise, Progesterone.