

اثرات تجویز هم‌زمان تزریق کورکومین و ورزش اجباری بر پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک در مدل درد نوروپاتیک فشرده‌گی مزمن اعصاب محیطی در موش صحرایی

هدیه برات‌زاده (M.Sc)، حسین علی صفاخواه (M.Sc)، علی رشیدی‌پور (Ph.D)، مرتضی جراحی* (Ph.D)

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۲۳۱۲۱۸۷ - jarahi44@yahoo.com - تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۴/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۲/۲۰

چکیده

هدف: درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که باعث تشدید پاسخ به محرک‌های دردزا و غیر دردزا می‌شود. کورکومین یکی از موادی است که دارای خواص ضد دردی و ضد التهابی است. ورزش نیز به عنوان یک روش رفتاری و غیردارویی اثرات مفیدی در سلامت عمومی افراد در بسیاری از بیماری‌های نوروپاتیک دارد. همچنین تاثیر توام این دو عامل بر سرعت هدایت عصب محیطی عصب سیاتیک بیماران و حیوانات کم‌تر مورد مطالعه قرار گرفته است. لذا در این مطالعه، اثرات پیشگیری‌کننده کورکومین و ورزش به صورت توام و مجزا بر سرعت هدایت عصب سیاتیک در مدل درد نوروپاتیک فشرده‌گی مزمن عصب سیاتیک در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۸۰ سررت نژاد ویستار، به صورت تصادفی تخصیصی در ۸ گروه (n=۱۰) استفاده شد. ابتدا درد نوروپاتیک با روش آسیب مزمن ناشی از فشرده‌گی (CCI) عصب در گروه‌های CCI مربوطه ایجاد شد. برای آن که اثر پیشگیری‌کننده ورزش را بیازماییم، در گروه‌های ورزش، از دو هفته قبل، ورزش اجباری شروع و تا روز عمل جراحی (در روز صفر) ادامه یافت سپس بعد از طی یک دوره ۵ روزه ریکاوری مجدداً از روز ۵ تا روز ۱۴ آزمایش ورزش انجام شد و در گروه‌های کورکومین یا حامل آن پس از عمل جراحی CCI، تزریق کورکومین میزان (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) یا حامل آن تا روز ۱۴ صورت گرفت و در روز ۱۵ تست‌های الکتروفیزیولوژیک اعصاب سوراخ و تیپال انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز توام کورکومین به میزان ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و استفاده از ورزش اجباری قبل از تثبیت درد نوروپاتی در روز ۱۴ آزمایش در گروه مربوطه در مقایسه با گروه CCI به طور معنی‌داری باعث پیشگیری از کاهش سرعت‌های اعصاب حسی سوراخ و حرکتی تیپال گردید.

نتیجه‌گیری: تجویز توام کورکومین و ورزش اجباری در زمانی که نوروپاتی محیطی حاصل از CCI کاملاً تثبیت نشده است، ممکن است بتواند از ایجاد نوروپاتی و اختلالات الکتروفیزیولوژیک عصب سیاتیک جلوگیری نماید.

واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتیک، عصب سیاتیک، ورزش اجباری، الکتروفیزیولوژی، کورکومین، موش صحرایی

مقدمه

نوروپاتی محیطی (PN) درد نوروپاتیک یک سندرم شایع جهانی محسوب می‌شود که سیستم حسی پیکری را تحت تاثیر قرار می‌دهد و یکی از دشوارترین چالش‌ها در درمان درد است [۱]. ضایعه اعصاب محیطی و مرکزی علاوه بر ناتوانی حرکتی، موجب درد مزمن نوروپاتیک در بسیاری از افراد مصدوم می‌گردد [۲]. درد نوروپاتیک به دنبال آسیب به اعصاب مرکزی و محیطی به وجود می‌آید و باعث تشدید پاسخ

به محرک‌های دردزا (Hyperalgesia) و غیر دردزای مکانیکی (Allodynia) می‌شود [۳، ۴].

مکانیسم‌هایی که در ایجاد و تداوم درد نوروپاتی دخالت دارند دقیقاً مشخص نیست و درمان‌های موجود دارای مزایای محدودی بوده و با معایب قابل توجهی همراه است [۵]. از این رو، روشن کردن مکانیسم‌های زیربنایی این اختلالات رایج و شگفت‌آور و شناسایی استراتژی‌های جدید برای توسعه درمان‌های مؤثر از اهمیت خاصی برخوردار است [۶]. مطالعات نشان داده‌اند که سیتوکین‌های پیش التهابی از قبیل فاکتور نکروزدهنده بافتی TNF- α و برخی از اینترلوکین‌ها

مقاله حاضر اقتباس از طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه می‌باشد که با تایید کمیته اخلاق به شماره IR.SEMUMS.REC.1398.004 مورخ ۹۸/۲/۳۱ انجام شد. در این مطالعه تجربی از ۸۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده گردید. 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 قرار گرفته و با درجه حرارت ثابت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. در این پژوهش نمونه‌ها به صورت تصادفی تخصیصی 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 غذای فشرده به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت. تمام مداخلات تجربی بر روی حیوانات در تمام طول مدت انجام این پروژه بر طبق مقررات کمیته اخلاقی مرکز تحقیقات فیزیولوژی سمنان و معاهدات بین‌المللی مربوطه انجام شد.

گروه‌های آزمایشی. در حیوانات گروه‌های دریافت‌کننده دارو، تزریق کورکومین یا حامل آن از روز صفر پس از عمل جراحی شروع شده و به مدت ۱۴ روز ادامه می‌یافت و در روز ۱۵ تست‌های الکتروفیزیولوژیک اعصاب حسی سورال و حرکتی تیپال انجام می‌گرفت. در گروه‌های ورزش، دو هفته قبل از عمل جراحی، ورزش اجباری شروع و سپس بعد از طی یک دوره ۵ روزه ریکاوری، مجدداً یک هفته ورزش می‌نمودند و در روز ۱۵ تست‌های الکتروفیزیولوژیک اعصاب حسی سورال و حرکتی تیپال انجام می‌گرفت. گروه‌های مورد مطالعه در این پژوهش شامل موارد ذیل بوده است.

Sham+Veh-1 (شام+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-2 (شام+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، عصب دست‌کاری نشد و ۳ هفته ورزش اجباری انجام دادند.

CCI-3 (فشردگی مزمن عصب): در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفته و هیچ دارویی دریافت نکردند و ورزش نیز انجام ندادند.

نقش مهمی در ایجاد، گسترش، تداوم و شدت درد نوروپاتی دارند. از سوی دیگر 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 [۷،۴]. مطالعات نشان می‌دهد که کورکومین قادر است میزان TNF- α را که یکی از کاندیدهای ایجاد درد نوروپاتیک است را کاهش دهد [۸].

کورکومین، یک پودر نارنجی رنگ است که جزء فعال ادویه زردچوبه است و دارای خواص ضد التهابی می‌باشد [۹]. کورکومین یک آنتی‌اکسیدان قوی است [۱۰] و در طب سنتی از زردچوبه‌ی خوراکی برای رفع سوء هاضمه، درمان درد شکم، اسهال، نفخ شکم، زردی، مشکلات کبد و کیسه صفرا، درمان سردرد، برونشیت، سرماخوردگی، تب، کاهش حملات صرع، و درمان اختلالات قاعدگی و سرطان‌ها استفاده می‌شود. مصارف دیگر آن عبارت از درمان افسردگی، ادم، انگل‌های روده‌ای، عفونت مثانه و کلیه است [۱۱].

ورزش نیز قادر به تعدیل التهاب عصبی به‌ویژه به هنگام افزایش سن است [۱۲]. مطالعات نشان می‌دهد که به دنبال ورزش هوازی آستانه درد مکانیکی [۱۳] و حرارتی [۱۴] افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که ورزش به عنوان یک روش غیر تهاجمی، موجب افزایش میزان فاکتورهای نوروتروفیک در نخاع به دنبال ضایعه عصبی می‌شود [۱۶،۱۵]. مطالعات نشان داده است که میزان اندورفین پلاسمایی ۴۵ دقیقه بعد از ورزش شدید هوازی، به‌طور معناداری نسبت به قبل از آن افزایش می‌یابد [۱۷].

در مطالعه قبلی اثرات پیشگیری‌کننده تجویز همزمان تزریق مزمن کورکومین و ورزش اجباری بر پاسخ‌های رفتاری عصب سیاتیک در مدل درد نوروپاتیک فشردگی مزمن عصب در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۸] و به دلیل آن‌که درد نوروپاتی ایجاد شده، هنوز مطالعه‌ای در خصوص اثر کورکومین یا ورزش بر پیشگیری از ایجاد صدمات عصبی به‌ویژه در ارزیابی‌های الکتروفیزیولوژیک عصب انجام نشده است، لذا بر آن شدیم تا اثر تجویز توأم ورزش و کورکومین را بر پاسخ الکتروفیزیولوژیک مدل درد نوروپاتی و نوروپاتی محیطی ناشی از اعمال فشار مزمن بر عصب سیاتیک که مدلی مشابه درد نوروپاتیک انسانی است را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

کرومیک ۴/۰ به فاصله یک میلی‌متر از هم در ناحیه مشترک اعصاب L4، L5 و L6 عصب سیاتیک، زده شد [۶].

روش اندازه‌گیری پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک به منظور ارزیابی پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک نوروباتی از روش‌های اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال و اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حسی سورال استفاده شد. ۱- روش اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال:

در این روش، تحریک کاتدیک روی تنه کامل عصب سیاتیک (بخش پروگزیمال) صورت گرفت و با استفاده از الکترودهای سوزنی دو قطبی که در عضله گاستروکنیمیوس قرار داشتند، پتانسیل‌های برانگیخته عمل عضلانی ثبت شد. در این حالت، زمان بین آغاز موج مربعی حاصل از تحریک و شروع اولین موج مثبت ثبت شده به عنوان زمان تاخیر در نظر گرفته شد. سپس میانگین تاخیر برای تحریکات پروگزیمال و دیستال به ازای هر سه بار تحریک، به‌طور جداگانه محاسبه و سپس با تفاضل میانگین‌ها، زمان طی شده بین الکترودهای تحریکی دیستال و پروگزیمال ($t\Delta$) محاسبه شد. فاصله طی شده توسط سیگنال‌های عصبی ($x\Delta$)، توسط کولیس و با اندازه‌گیری فاصله بین الکترودهای کاتدی دیستال و پروگزیمال محاسبه شد. در این حالت، سرعت هدایت عصب حرکتی (Motor Nerve Conduction Velocity) با تقسیم فاصله بین دو جفت الکترودهای تحریکی کاتدی بر میزان تاخیر در پتانسیل‌های عمل ایجاد شده توسط آن‌ها به‌دست آمد [۱۹].

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

۲- روش اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حسی سورال: روش اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حسی سورال تا حدودی مشابه اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حرکتی است [۲۰]. با این تفاوت که در ناحیه دیستال عصب حسی سورال، جفت الکترودهای ثبتي، و الکترودهای تحریکی را زیر تنه عصب سیاتیک در ناحیه Sciatic notch قرار دادیم. زمان بین شروع اولین موج مثبت ثبت شده در اسیلوسکوپ و شروع موج مربعی حاصل از تحریک، به عنوان زمان تاخیر در نظر گرفته شد. سپس، میانگین زمان طی شده بین الکترودهای ثبتي دیستال و تحریکی پروگزیمال (t) به ازای هر سه بار تحریک، محاسبه شد. با اندازه‌گیری فاصله بین الکترودهای دیستال و پروگزیمال توسط کولیس، فاصله طی شده (x)، محاسبه شد و سرعت هدایت عصب حسی (Sensory Nerve Conduction Velocity)، با تقسیم فاصله بین دو جفت

CCI+Veh-4 (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-5+Exercise (فشرده‌گی مزمن عصب+ورزش): در این گروه، ۲ هفته قبل از جراحی ورزش اجباری انجام گرفت و در روز صفر آسیب مزمن ناشی از فشرده‌گی عصب سیاتیک (CCI) صورت گرفت بعد از ۵ روز ریکاوری به مدت یک هفته ورزش اجباری صورت گرفت.

CCI+Veh+Exercise-6 (فشرده‌گی مزمن عصب+حامل+ورزش): در این گروه، ۲ هفته قبل از عمل جراحی CCI در روز صفر، ورزش اجباری انجام گرفت و پس از عمل جراحی CCI ضمن دریافت حامل کورکومین (Veh) و یک دوره ۵ روزه استراحت به مدت ۱ هفته دیگر تا روز ۱۲ مجدداً ورزش اجباری انجام دادند.

CCI-7+Cur (فشرده‌گی مزمن عصب+کورکومین): در این گروه، آسیب مزمن ناشی از فشرده‌گی عصب سیاتیک (CCI) ایجاد و سپس کورکومین (60 mg/kg) دریافت کردند.

CCI-8+Cur+Exercise (فشرده‌گی مزمن عصب+کورکومین+ورزش): در این گروه، ۲ هفته قبل از عمل جراحی CCI در روز صفر، ورزش اجباری انجام گرفت و پس از عمل جراحی CCI، ضمن دریافت کورکومین (60 mg/kg) به مدت ۱ هفته دیگر تا روز ۱۲ مجدداً 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 نوروباتی. با توجه به آن‌که برای بررسی اثر دارو، ورزش یا هر دو بر نوروباتی محیطی که یکی از مهم‌ترین شاخص‌های آن سرعت هدایت عصب است، لازم است از یک مدل حیوانی استفاده شود. در این مطالعه از مدل فشرده‌گی مزمن عصب (CCI) Chronic Constriction injury استفاده شد، که توسط Bennet و Xie در سال ۱۹۹۸ ارایه شد و نتایج آن با مشاهدات بالینی قابل مقایسه است. در این روش، پس از توزین و نیم ساعت قبل از عمل جراحی، داروی ضد درد بوپروپرفین با دوز 0.1 mg/kg تزریق شد و سپس با مخلوط کتامین و رومیپان (به ترتیب با دوزهای ۶۰ و ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند. پس از باز کردن پوست ناحیه ران پای چپ و برش عضله فمور، ۴ گره شل به‌وسیله نخ جراحی

دوره ۵ روزه ریکاوری مجدداً یک هفته ورزش انجام شد و در روز ۱۵ تست‌های الکتروفیزیولوژیک اعصاب حسی سوراخ و حرکتی تیپال انجام گرفت.

روش آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌های کمی این مطالعه از نرم‌افزار آماری SPSS استفاده شد. به منظور بررسی نرمال بودن داده‌های سرعت هدایت عصب حرکتی و حسی و مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌های مستقل، از آزمون شاپیروویک استفاده شد و به دلیل نرمال بودن داده‌ها، در مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌های مستقل مربوط به متغیرهای سرعت هدایت عصب حسی سوراخ و حرکتی تیپال، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. با توجه به آنکه فرض برابری واریانس‌ها رعایت شده بود، در ادامه، برای مقایسه تک تک گروه‌ها و بررسی سطح معنی‌داری بین دو متغیر مستقل از آزمون Tukey در post hoc استفاده شد. تمام مقایسه‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است. رسم تمامی نمودارها و منحنی‌ها توسط برنامه prism صورت گرفته است.

الکتروود تحریکی کاتدی و جفت الکتروود ثبتي بر زمان طی شده توسط پتانسیل عمل ایجاد شده به دست آمد:

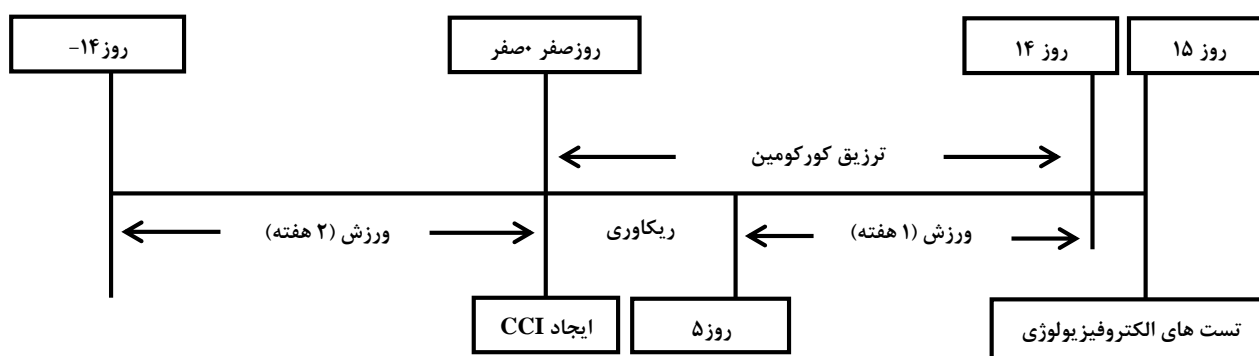
$$SNCV = x / t$$

سپس اعداد به دست آمده در فرم‌های از پیش تعیین شده ثبت گردید و میانگین‌های سرعت هدایت عصب به دست آمده از گروه‌ها مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت [۲۰].

۳- روش انجام ورزش:

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

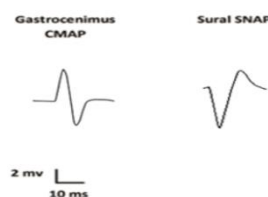
در حیوانات گروه‌های دریافت‌کننده دارو، تزریق کورکومین یا حامل آن پس از روز صفر (عمل جراحی ایجاد CCI) شروع شده و به مدت ۱۴ روز ادامه یافت و در روز ۱۵ تست‌های الکتروفیزیولوژیک اعصاب حسی سوراخ و حرکتی تیپال انجام گرفت. در گروه‌های ورزش، دو هفته قبل از عمل جراحی، ورزش اجباری شروع شده و سپس بعد از طی یک



شکل ۱. زمان بندی انجام آزمایش‌ها

نتایج

دو نمونه از ثبت الکتروفیزیولوژی به دست آمده از عضله گاستروکینیمیوس و عصب سوراخ موش صحرائی در شکل ۱ نشان داده شده است.

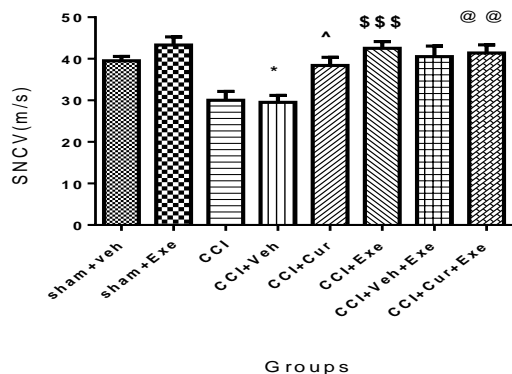


شکل ۱. دو نمونه از ثبت بدست آمده طی اندازه گیری سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال (سمت چپ) و سرعت هدایت عصب حسی سوراخ (سمت راست).

نتایج آماری ANOVA یک طرفه در بررسی اثرات پیشگیری‌کننده‌ی تجویز ورزش و کورکومین به تنهایی و کاربرد توأم آن‌ها بر سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال قبل از القای نوروپاتی در روز ۱۴ آزمایش نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های sham+Veh و گروه CCI+Veh وجود داشت ($P < 0.0001$) و $[F(7,72) = 81/32]$.

همچنین، به دنبال القا CCI، سرعت هدایت عصب حسی و حرکتی به شدت و به صورت معنی‌دار کاهش یافت آنالیزهای متعاقب نشان داد که کلاً بین گروه‌های sham و CCI این آزمایش معنی‌داری مشاهده شد (شکل ۲) و کاربرد ورزش

ورزش در مقایسه با گروه CCI+Veh باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی سوراخ گردید ($P < 0.01$). تفاوتی بین گروه توأم کورکومین و ورزش با گروه کورکومین به تنهایی مشاهده نگردید، اگر چه آنالیزهای متعاقب نشان داد که کلاً بین گروه‌های sham و CCI این آزمایش معنی‌داری مشاهده شد.



شکل ۳. مقایسه اثرات پیشگیری کننده ی تجویز کورکومین و ورزش به تنهایی و کاربرد توأم آنها بر سرعت هدایت عصب حسی سوراخ قبل از القا نوروپاتی در روز ۱۴ آزمایش.

Sham در مقایسه با گروه Sham ($P < 0.05$) *

CCI+Veh در مقایسه با گروه CCI+Veh ($P < 0.05$) ^

CCI+Veh در مقایسه با گروه CCI+Veh (\$\$\$)

Cur: کورکومین Veh: وهیکل E xe: ورزش SNCV: سرعت هدایت عصب حسی

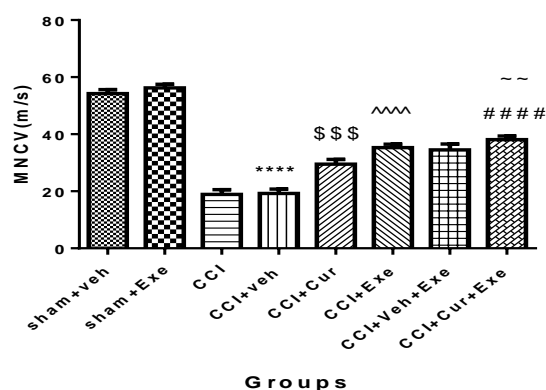
بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، اثرات پیشگیری کننده تجویز کورکومین مزمن با دوز (۶۰ mg/kg) و ورزش اجباری (با شدت متوسط به مدت سه هفته) به تنهایی و به صورت توأم بر پارامترهای الکتروفیزیولوژیک عصب سیاتیک در مدل درد نوروپاتیک در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی قبل از القاء درد نوروپاتیک مدل CCI 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 کورکومین و استفاده از ورزش اجباری قبل از تثبیت کامل نوروپاتی تا روز ۱۲ و سپس انجام تست‌های الکتروفیزیولوژیک در روز ۱۵ آزمایش مشاهده شد.

به طور کلی سیستم‌های اپیوئیدی و غیراپیوئیدی از مکانیسم‌های محتمل برای پیشگیری از ایجاد درد متعاقب ورزش محسوب می‌شوند. شایع‌ترین مکانیسم پیشنهادی این است که ورزش آزادسازی اپیوئید آندوژن را در نواحی تعدیل‌کننده درد مغزی و نخاعی القا می‌کند [۲۲] و گزارشات حاکی از آن است که سیستم‌های غیراپیوئیدی درد

اجباری در مقایسه با گروه CCI باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال گردید ($P < 0.0001$).



شکل ۲. مقایسه اثرات پیشگیری کننده ی تجویز کورکومین و ورزش به تنهایی و کاربرد توأم آنها بر سرعت هدایت عصب حرکتی قبل از القا نوروپاتی در روز ۱۴ در حیوانات گروه های آزمایش. Sham در مقایسه با گروه‌های Sham (\$\$\$\$) ($P < 0.0001$) در مقایسه با گروه CCI+Veh (\$\$\$\$) ($P < 0.0001$) در مقایسه با گروه CCI+Veh (^^^). CCI+Cur در مقایسه با گروه CCI+Cur (\$\$\$) ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه CCI+Exe در مقایسه با گروه CCI+Exe (^^^) ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه CCI+Cur+Exe در مقایسه با گروه CCI+Cur+Exe (###) ($P < 0.01$) ~.

Cur: کورکومین Veh: وهیکل Exe: ورزش MNCV: سرعت هدایت عصب حرکتی

علاوه بر این، استفاده از کورکومین در مقایسه با گروه CCI+Veh باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال گردید ($P < 0.0001$) و کاربرد توأم کورکومین و ورزش در مقایسه با گروه CCI+Veh باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال گردید ($P < 0.0001$).

همچنین، نتایج بررسی اثرات پیشگیری کننده ی تجویز ورزش و کورکومین به تنهایی و کاربرد توأم آنها بر سرعت هدایت عصب حسی سوراخ قبل از القای نوروپاتی در روز ۱۴ آزمایش نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های sham+Veh و CCI+Veh این تجربه وجود داشت. ($P < 0.0001$) و [$F(7,72) = 7/9.05$].

بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد که سرعت هدایت عصب حسی سوراخ به دنبال القا CCI به شدت و به صورت معنی‌دار کاهش یافت ($P < 0.0001$). (شکل ۳).

استفاده از کورکومین در مقایسه با گروه CCI+Veh باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی سوراخ گردید ($P < 0.05$) و کاربرد ورزش به تنهایی در مقایسه با گروه CCI باعث پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب حسی سوراخ گردید ($P < 0.0001$). علاوه بر این، کاربرد توأم کورکومین و

[۳۰] نیز به نوعی مطالعه ما با آن همخوانی دارد. شایان ذکر است که اثرات کورکومین بر تغییرات سرعت هدایت اعصاب محیطی اخیراً در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است در این مطالعات کورکومین توانسته است سرعت‌های هدایت اعصاب محیطی حسی و حرکتی را عمدتاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو بهبود بخشد [۳۱،۳۲] و به نظر می‌رسد که اگر چه جنبه درمانی مورد نظر بوده است اما از جهت تاثیر مثبت بین نتایج ما و گزارشات مذکور همخوانی وجود دارد. در موردی که ظاهراً تناقض به نظر می‌رسد، درمان با کورکومین حل شده در روغن کنجد توانسته است با تقویت تمایز سلول‌های شوان، نوروپاتی محیطی را بهبود بخشد، علی‌رغم آن‌که در مطالعه الکتروفیزیولوژی آن تغییری در سرعت هدایت عصب محیطی به وجود نیامد [۳۳]. در توضیح این مورد باید ادعان نمود که سویه حیوان، مدل آزمایش، دوز دارو دوره درمان همگی متفاوت بوده‌اند و ممکن است از عوامل ایجادکننده تفاوت در نتایج باشند.

با وجود آن‌که تغییرات سرعت هدایت اعصاب قبل از ایجاد نوروپاتی CCI کم‌تر مورد مطالعه قرار گرفته است، تخریب الیاف اعصاب حرکتی پس از نوروپاتی CCI نیز گزارش شده است [۳۴]. در کلینیک ارزیابی و بازیابی عملکردی اعصاب محیطی قبل از توسعه کامل نوروپاتی، عمدتاً به شدت آسیب عصب و دمیلینه شدن آن بستگی دارد که معمولاً توسط الکترومیوگرافی ارزیابی می‌شود و در مطالعه حاضر از روش‌های الکتروفیزیولوژیک استفاده شده است و بر اساس آن، کاهش MNCV مشاهده شده در موش‌های گروه CCI-Vehicle مورد مطالعه ما با مطالعات قبلی مبتنی بر تخریب الیاف اعصاب حرکتی پس از نوروپاتی CCI همخوانی دارد [۳۵]. همچنین آن‌ها نشان دادند که مهم‌ترین تغییرات الکتروفیزیولوژیک پس از آسیب مزمن ناشی از فشردگی عصب، از دست دادن توانایی هدایت الیاف عصبی سریع در ناحیه محل آسیب است. با این حال، توانایی هدایت در الیاف با هدایت آهسته کماکان حفظ می‌شود [۳۶]. نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که اعمال ورزش قبل از تثبیت کامل نوروپاتی بیانگر جلوگیری از کاهش سرعت هدایت اعصاب حسی و حرکتی در تجربه‌ی پیشگیری‌کننده بود و با نتایج پژوهش غلامی و همکاران در سال ۲۰۱۸ از جهت تأثیر مثبت ورزش بر نوروپاتی همخوانی دارد [۳۷،۳۸]. این پژوهشگران در مطالعات خود تاثیر ورزش هوازی بر روی تردمیل را بر سرعت هدایت عصبی مردان دیابتی نوع دو مبتلا به نوروپاتی محیطی را مورد بررسی قرار دادند و بدین نتیجه رسیدند که علاوه بر آن‌که میانگین سرعت هدایت عصب

را از طریق راه‌های سروتونرژیک و کاهش نروتروفین‌ها تعدیل می‌کنند. سروتونین از طریق آزادسازی گابا از مسیرهای نزولی درد، حساسیت درد را تعدیل می‌کند [۲۳].

ورزش هوازی سبب افزایش GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor) و ATP در عضله اسکلتی می‌شود. حین ایجاد ایسکمی، ATP به آدنوزین می‌شکند و آدنوزین بیان GDNF را القا می‌کند. فعالیت مکانیکی در شکل کشش نیز تولید فاکتورهای تروفیک را شدیداً تحریک می‌کند [۲۴]. سیستم‌های غیراپیوئیدی مؤثر در تعدیل درد شامل مجموعه‌ای از نوروتروفین‌ها از جمله NT3، NGF و BDNF می‌باشد که یک خانواده از نوروتروفین‌ها می‌باشند که بیان آن‌ها در انواع ورزش هوازی، اجباری و اختیاری افزایش می‌یابد [۲۳]. به این ترتیب، فاکتورهای رشد نوروتروفینی مانند BDNF، NT3 و NT4 وضعیت درد را تغییر می‌دهند و در طول رشد و نمو، نورون‌های حسی را حمایت کرده و عملکرد آن‌ها را به‌خصوص از نظر هدایت پیام‌های درد در دوران بلوغ تعدیل می‌کنند [۲۵]. ورزش نیز به عنوان یک روش مفید غیرتهاجمی، موجب افزایش میزان فاکتورهای نوروتروفیک در نخاع پس از ایجاد ضایعه عصبی می‌شود [۱۵،۱۶]. علاوه بر این با توجه به این‌که تمرین ورزشی موجب افزایش القای نوروتروفین‌ها در مغز می‌شود از آن به عنوان یک ابزار پیشگیری و درمانی برای اختلالاتی ذکر شده است که در آن، نوروتروفین‌ها کاهش می‌یابند [۲۶،۲۷]. تمرین ورزشی پله‌ای (۵ روز در هفته و ۱۵ دقیقه روزانه) در موش‌های صحرایی که دچار آسیب نخاعی هستند، موجب افزایش سطوح GDNF طناب نخاعی می‌شود [۱۶]. مطالعات نشان داده است که افزایش فاکتورهای نوروتروفیک مثل GDNF یکی از مکانیسم‌های محتمل برای کاهش درد نوروپاتی است [۲۳]. یک شکل معمول فعالیت فیزیکی که در تحقیقات به‌کار گرفته می‌شود دویدن روی تردمیل است. این نوع فعالیت موجب بهبود عملکرد حسی می‌شود و بخشی از اثراتش بر روی سیستم مولکولی انتقال سیناپسی و عملکرد آن اعمال می‌گردد [۲۸]. نتایج کلیه پژوهش‌های فوق‌الذکر هم‌راستای نتایج حاصل از مطالعه حاضر است و با آن همخوانی دارد.

مطالعات پیشین در خصوص تجویز کورکومین، بیانگر اثرات کورکومین بر توسعه درد نوروپاتیک است [۲۹] و نتایج حاصل از مطالعه ما، از این جهت که در نوروپاتی محیطی، درد با اختلال الکتروفیزیولوژیک به‌ویژه در اعصاب حسی همراه است با این مطالعات همخوانی دارد. علاوه بر این معدود مطالعاتی که در حوزه الکتروفیزیولوژیک درد انجام شده است

سلول‌ها ایجاد می‌کند. تماس هم‌زمان با کورکومین و H2O2 نیز اثر مشابه داشته است [۴۳]. کورکومین موجود در زردچوبه ماده مؤثری است که پلاک‌های مغزی را از بین می‌برد [۴۴] و در صورتی که بتواند وارد سلول‌های سرطانی شود می‌تواند باعث راه‌اندازی مسیرهای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی شود. کورکومین می‌تواند با اثرگذاری بر روی آنزیم رونوشت بردار معکوس تلومراز انسانی (hTERT) سبب کوتاه شدن تلومرها در سلول‌های سرطانی شود که سبب کاهش توانایی تقسیم سلول‌های آن رده خواهد شد. [۴۵] علاوه بر این کورکومین ممکن است عملکرد اندوتلیال یا غشای نازکی که داخل قلب و عروق خونی را می‌پوشاند، بهبود بخشد. این غشا در تنظیم فشار خون و محافظت از قلب نقش اساسی دارد [۴۶].

در خصوص مکانیسم‌های احتمالی عملکرد کورکومین در بهبود نورویاتی محیطی و سرعت هدایت عصب، همان‌طور که قبلاً در بحث اشاره شد کورکومین توانسته است سرعت‌های هدایت اعصاب محیطی حسی و حرکتی را عمدتاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو بهبود بخشد و اثربخشی بیولوژیک این ترکیب در بهبود سرعت هدایت عصب طی نورویاتی محیطی توسط ظرفیت آن در کاهش فعالیت TNF_ALPHA و چندین مارکر دیگر التهاب عصبی در سیستم عصبی مرکزی مشخص شده است [۴۷]. به این ترتیب احتمال می‌رود که کاهش التهاب عصبی از عوامل موثر باشد. در حالی‌که در خصوص عملکرد ورزش در بهبود نورویاتی محیطی و سرعت هدایت عصب علی‌رغم آن‌که، مکانیسم‌های دقیق آن هنوز ناشناخته مانده است [۳۷]، عده‌ای معتقدند که یک ارتباط قوی بین بیان نوروٹروفین‌هایی نظیر NT-3 و اجزاء اسکلتی و نوروفیلانتی اکسون وجود دارد و این عامل به‌نوبه خود تعیین‌کننده قطر اکسون بوده و بر روی سرعت هدایت عصب موثر است. از سوی دیگر ورزش سطح بیان فاکتورهای رشد نوروٹروفینی مانند NT-3 را در اعصاب محیطی رت‌های مبتلا به نورویاتی دیابتیک افزایش می‌دهد [۴۸، ۴۹]. به این ترتیب کورکومین و ورزش از مسیرهای نسبتاً متفاوتی در بهبود سرعت هدایت عصب طی نورویاتی محیطی عمل می‌کنند.

به عنوان نتیجه‌گیری می‌توان گفت که به دنبال القای نورویاتی، منجر به کاهش سرعت هدایت اعصاب حسی و حرکتی می‌شود. با توجه به نتایج به‌دست آمده، به نظر می‌رسد که تجویز کورکومین و ورزش به تنهایی یا به صورت توأم، قادر به پیشگیری از کاهش سرعت هدایت عصب می‌باشد.

در خاتمه پیشنهاد می‌شود که اثرات الکتروفیزیولوژیک ایجاد شده مت در بهبود سرعت هدایت عصب درد نورویاتی، به دنبال تجویز کورکومین و ورزش برای روزهای طولانی‌تر

سورال در گروه ورزش به طور معنی‌داری افزایش یافت کیفیت زندگی این افراد نیز بهبودی معنی‌داری نشان داد. همچنین مطالعه دیگری نیز بیانگر افزایش معنی‌دار میانگین‌های سرعت هدایت اعصاب پروتال، تیپال و دامنه پتانسیل‌های عمل اعصاب سورال و تیپال در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل بود [۳۹]. علاوه بر این دیمرچی 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 دامنه پتانسیل عمل عصب به دنبال هشت هفته تمرین، افزایش معنی‌داری می‌یابد [۴۰]. مشاهدات ما در خصوص اثرات ورزش بر سرعت هدایت اعصاب حسی و حرکتی محیطی با یافته‌های الکتروفیزیولوژیک پژوهشگران فوق‌الذکر همسو است و هم‌خوانی دارد. تنها مورد تناقض که بین یافته‌های ما و بخشی از مطالعه دیگران مشاهده شد علی‌رغم آن‌که در خصوص بهبود سرعت هدایت عصب حسی سورال به دنبال ورزش هم‌خوانی وجود داشت، مربوط به گزارش غلامی و همکاران است که در آن سرعت هدایت اعصاب حرکتی به دنبال ورزش تغییری نکرده بود [۳۷]. یکی از توجیحات احتمالی برای تناقض مشاهده شده، تفاوت بین مدل‌های آزمایشی نوع نورویاتی، نوع ورزش و مدت زمان ورزش یا تنوع سایر متغیرها نیز ممکن است مطرح شود. در خصوص اثرات کورکومین بر سیستم عصبی مطالعات نشان می‌دهد که کورکومین می‌تواند ضمن تعدیل میکروگلیاها و آستروسیت‌های نخاع، با سرکوب التهاب عصبی، درمان درد مزمن را تضمین کند [۴۱]. همچنین مشخص شده است که کورکومین از طریق تقویت نوروژنز هیپوکامپ در عصب سیاتیک، درد مزمن را بهبود می‌بخشد [۴۲]. در یک مطالعه الکتروفیزیولوژیک نیز مشخص شده که درمان موضعی با کورکومین، توانسته است سبب بهبود عملکرد و میلین‌سازی مجدد در مدل عصب سیاتیک له شده موش صحرايي شود. در این مطالعه نیز به‌نظر می‌رسد که کورکومین سرعت‌های هدایت اعصاب محیطی حسی و حرکتی را عمدتاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو بهبود می‌بخشد [۳۲، ۲۹].

همچنین کورکومین در بیماری‌های عصبی متنوعی مثل آلزایمر، افسردگی شدید، نورویاتی دیابتی و ناهنجاری عصبی عضلانی اثرات حفاظتی دارد. Siddiqui و همکاران در سال ۲۰۱۰ در هند اثر درمانی کورکومین در سلول‌های PC12 در مقابل پراکسید هیدروژن (H2O2) را بررسی کردند و نشان دادند که درمان با کورکومین در دوزهای مختلف ۲۴ ساعت قبل از تماس با H2O2 افزایش معنی‌داری در قابلیت حیات

antihyperalgesic and anti-inflammatory response achieved through potential prodrug of curcumin, curcumin diethyl diglutarate in a mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2021; 899: 174008.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174008>

PMid:33705800

[9] Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J, Sharifi-Rad M, Kumar NV, et al. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem* 2019; 163: 527-545.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.016>

PMid:30553144

[10] Abrahams S, Haylett WL, Johnson G, Carr JA, Barden S. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. *Neuroscience* 2019; 406: 1-21.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.020>

PMid:30825584

[11] Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci* 2004; 44-53.

[12] Barad Z, Augusto J, Kelly ÁM. Exercise-induced modulation of neuroinflammation in aging. *J Physiol* 2022.

<https://doi.org/10.1113/JP282894>

PMid:36479905

[13] MK HB, Dicapo J, Rasiarimos R, Hunter SK. Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1880-1889.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31817eeec>

PMid:18845975

[14] Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2005; 118: 176-184.

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.007>

PMid:16154700

[15] Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2187-2195.

<https://doi.org/10.1152/jn.00152.2002>

PMid:12424260

[16] Côté M-P, Azzam GA, Lemay MA, Zhukareva V, Houlié JD. Activity-dependent increase in neurotrophic factors is associated with an enhanced modulation of spinal reflexes after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 299-309.

<https://doi.org/10.1089/neu.2010.1594>

PMid:21083432 PMCID:PMC3037803

[17] Pierce EE, Eastman NW, Tripathi HL, Olson KG, Dewey WL. β -Endorphin response to endurance exercise: relationship to exercise dependence. *Percept Mot Skills* 1993; 77: 767-770.

<https://doi.org/10.2466/pms.1993.77.3.767>

PMid:8284151

[18] Baratzadeh H, Safakhah HA, Rashidy-Pour A, Talebi A, Jarrahi M. 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. *Koomesh* 2022; 24: 366-375. (Persian).

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

[https://doi.org/10.1016/S0891-6632\(88\)80006-0](https://doi.org/10.1016/S0891-6632(88)80006-0)

PMid:2853165

[20] 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.

<https://doi.org/10.1002/mus.880010210>

PMid:220531

[21] 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.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.061>

PMid:24906198

[22] Leitzelar BN, Koltyn KF. Exercise and neuropathic pain: A general overview of preclinical and clinical research.

دنبال شود و همچنین مکانیسم اثر دقیق آن در مطالعات بعدی بررسی شود. این نتایج باید الهامبخش مطالعات جدید در کلینیک برای درمان صدمات عصبی در انسان باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی با عنوان مشابه است. نویسندگان از همکاری اعضای محترم مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان و به جهت حمایت مالی از معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان تشکر می نمایند.

مشارکت و نقش نویسندگان

نقش هر یک از نویسندگان این مقاله به شرح زیر می باشد: مرتضی جراحی، علی رشیدی پور و حسینعلی صفاخواه: ایده و طراحی مطالعه، هدیه برات زاده: جمع آوری داده ها، هدیه برات زاده و مرتضی جراحی: آنالیز و تفسیر نتایج، همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

[1] Smith BH, Hébert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain* 2020; 161: S127-S137.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001824>

PMid:33090746

[2] Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Mika J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Przekłasa-Muszyńska A. Peripheral mechanisms of neuropathic pain-the role of neuronal and non-neuronal interactions and their implications for topical treatment of neuropathic pain. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 77.

<https://doi.org/10.3390/ph14020077>

PMid:33498496 PMCID:PMC7909513

[3] Liu J, Feng X, Yu M, Xie W, Zhao X, Li W, et al. Pentoxifylline attenuates the development of hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2007; 412: 268-272.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.022>

PMid:17140731

[4] Deleo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist* 2004; 10: 40-52.

<https://doi.org/10.1177/1073858403259950>

PMid:14987447

[5] Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs* 2007; 67: 2121-2133.

<https://doi.org/10.2165/00003495-200767150-00002>

PMid:17927280

[6] 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)

PMid:2837713

[7] Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 973-985.

<https://doi.org/10.1038/nrd1251>

PMid:14654796

[8] Limcharoen T, Muangnoi C, Wasana PW, Vajragupta O, Rojsitthisak P, Towiwat P. Improved antiallodynic,

208.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00304-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00304-8)
PMid:9655629
- [36] Jou IM, Chang PJ, Wu HH, Wang PJ, Chu KS, Lin RM, Tsai YC. A long-term analysis of the spinal somatosensory evoked potential of rats with sciatic constriction injury. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2004; 42: 69-76.
- [37] Gholami F, Nikookheslat S, Salekzamani Y, Boule N, Jafari A. Effect of aerobic training on nerve conduction in men with type 2 diabetes and peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurophysiol Clin* 2018; 48: 195-202.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.03.001>
PMid:29606547
- [38] Jen-Wen Hung MD, Chia-Wei Liou MD, Pei-Wen Wang MD, Shu-Hui Yeh RN. Effect of 12-week tai chi chuan exercise on peripheral nerve modulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Rehabil Med* 2009; 41: 924-929.
<https://doi.org/10.2340/16501977-0445>
PMid:19841845
- [39] Dabbagh NS, Sari SV, Salek ZY, Abdollahpour AM, Fathollahi S. Effect of 12 weeks resistance training on neural conduction in type 2 diabetes men with peripheral neuropathy. 2017.
- [40] Damirchi A, Mohebi H, Hosseini SA. The effects of isotonic strength training on electronorography and maximal voluntary contraction parameters in athletes. 2007. (Persian).
- [41] Dasuni Wasana PW, Vajragupta O, Rojsitthisak P, Towiwat P. Mechanistic insight into the effects of curcumin on neuroinflammation-driven chronic pain. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 777.
<https://doi.org/10.3390/ph14080777>
PMid:34451874 PMCID:PMC8397941
- [42] Du J, Deng Y, Qiu Z, Sun G, Guo Y, Hei Z, Li X. Curcumin alleviates chronic pain and improves cognitive impairment via enhancing hippocampal neurogenesis in sciatic nerve constriction rats. *J Pain Res* 2021; 14: 1061.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S299604>
PMid:33907454 PMCID:PMC8069680
- [43] Siddiqui M, Kashyap M, Kumar V, Tripathi V, Khanna V, Yadav S, Pant A. Differential protection of pre-, co-and post-treatment of curcumin against hydrogen peroxide in PC12 cells. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 192-198.
<https://doi.org/10.1177/0960327110371696>
PMid:20488840
- [44] Askarizadeh A, Barreto GE, Henney NC, Majeed M, Sahebkar A. Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *Int J Pharm* 2020; 585: 119476.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119476>
PMid:32473377
- [45] Wang Y, Yu J, Cui R, Lin J, Ding X. Curcumin in treating breast cancer: A review. *J Lab Autom* 2016; 21: 723-731.
<https://doi.org/10.1177/2211068216655524>
PMid:27325106
- [46] Liu S, Liu J, He L, Liu L, Cheng B, Zhou F, et al. A comprehensive review on the benefits and problems of curcumin with respect to human health. *Molecules* 2022; 27: 4400.
<https://doi.org/10.3390/molecules27144400>
PMid:35889273 PMCID:PMC9319031
- [47] 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
- [48] Li H, Shen Z, Lu Y, Lin F, Wu Y, Jiang Z. Muscle NT-3 levels increased by exercise training contribute to the improvement in caudal nerve conduction velocity in diabetic rats. *Mol Med Rep* 2012; 6: 69-74.
- [49] Mizisin AP, Kaichman MW, Bache M, Dines KC, DiStefano PS. NT-3 attenuates functional and structural disorders in sensory nerves of galactose-fed rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 803-813.
<https://doi.org/10.1097/00005072-199809000-00001>
PMid:973754
- Sports Med Open* 2021; 7: 1-16.
<https://doi.org/10.1186/s40798-021-00307-9>
PMid:33751253 PMCID:PMC7984211
- [23] Farmer K. The effect of voluntary exercise on neuropathic pain. University of Kansas 2010.
- [24] Yamagata K, Hakata K, Maeda A, Mochizuki C, Matsufuji H, Chino M, Yamori Y. Adenosine induces expression of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in primary rat astrocytes. *Neurosci Res* 2007; 59: 467-474.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.08.016>
PMid:17920149
- [25] Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 507-538.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929>
PMid:16776595
- [26] Adlard P, Cotman C. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience* 2004; 124: 985-992.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.12.039>
PMid:15026138
- [27] Berchtold N, Chinn G, Chou M, Kesslak J, Cotman C. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 133: 853-861.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.026>
PMid:15896913
- [28] Apfel SC, Wright DE, Wiideman AM, Dormia C, Snider WD, Kessler JA. Nerve growth factor regulates the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the peripheral nervous system. *Mol Cell Neurosci* 1996; 7: 134-142.
<https://doi.org/10.1006/mcne.1996.0010>
PMid:8731481
- [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-κB and mitigating inflammation. *Biol Pharm Bull* 2020; 43: 348-355.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00862>
PMid:31776306
- [30] Meng B, Shen L, Shi X, Gong Y, Fan X, Li J, Cao H. Effects of curcumin on sodium currents of dorsal root ganglion neurons in type 2 diabetic neuropathic pain rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2015; 31: 541-548.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.011>
- [31] Zhang WX, Lin ZQ, Sun AL, Shi YY, Hong QX, Zhao GF. Curcumin ameliorates the experimental diabetic peripheral neuropathy through promotion of NGF expression in rats. *Chem Biodivers* 2022; 19: e202200029.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.202200029>
PMid:35538560
- [32] Caillaud M, Chantemargue B, Richard L, Vignaud L, Favreau F, Faye PA, et al. Local low dose curcumin treatment improves functional recovery and remyelination in a rat model of sciatic nerve crush through inhibition of oxidative stress. *Neuropharmacology* 2018; 139: 98-116.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.001>
PMid:30018000
- [33] Patzko A, Bai Y, Saporta MA, Katona I, Wu X, Vizzuso D, et al. Curcumin derivatives promote Schwann cell differentiation and improve neuropathy in R98C CMT1B mice. *Brain* 2012; 135: 3551-3566.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws299>
PMid:23250879 PMCID:PMC3577101
- [34] 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.
<https://doi.org/10.1002/mus.20971>
PMid:18671290
- [35] 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-

The effects of co-administration of curcumin and forced exercise on electrophysiological responses in the neuropathic pain model of chronic constriction injury of peripheral nerves in rats

Hedyeh Baratzadeh (M.Sc), Hossein Ali Safakhah (M.Sc), Ali Rashidy_pour (Ph.D), Morteza Jarrahi (Ph.D)*
- Laboratory of Neuropathic Pain and Electrophysiology, Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

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

Received: 9 Jul 2022; Accepted: 10 May 2023

Introduction: Neuropathic pain intensifies the response to painful and non-painful stimuli. Curcumin is one of the substances that have analgesic and anti-inflammatory properties. Also, exercise as a behavioral and non-pharmacological method has beneficial effects on general health under many neuropathic diseases. Also, the combined effect of these two factors on peripheral nerve conduction velocity of the sciatic nerve in patients and animals has been less studied. So, we suggested the study of the preventive effects of combined curcumin and exercise on electrophysiological parameters of the sciatic nerve in the neuropathic pain model of chronic sciatic nerve compression in rats.

Materials and Methods: 80 Male Wistar rats were randomly allocated to 8 groups (n=10). First, neuropathic pain was induced by the chronic constriction injury (CCI) method in the respective groups. To prevent neuropathic pain, two weeks before surgery, forced exercise was started in the exercise group, and after a 5-day recovery period, was performed again for one week until the 14th day of the experiment. After CCI surgery, 60mg/kg curcumin or its vehicle injection was performed in the curcumin and vehicle groups until day 14, and electrophysiological tests of the sural and tibial nerve were performed on day 15.

Results: The results showed that before stabilizing neuropathic pain on day 14 of the experiment, co-administration of curcumin and forced exercise could prevent sural and tibial nerve conduction velocity (SNCV and MNCV) loss compared to the CCI group.

Conclusion: The findings of this study suggest that co-administration of curcumin and forced exercise may prevent electrophysiological disorders of the sciatic nerve, before the complete stabilizing of peripheral neuropathy.

Keywords: Neuropathic Pain, sciatic nerve, Forced Exercise, Electrophysiology, Curcumin, Rat