Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

Volume 21, Issue 1 (Winr 2019), 1-204

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:
Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

اثرات پیش‌گیری‌کننده پروژسترون بر پاسخ‌های رفتاری درد در مدل درد نوروپاتیک فشردگی مزمن عصب سیاتیک در موش صحرایی

مرتضی جراحی[۱،۲](Ph.D) ، رویا حسنی[۱](M.Sc) ، علی رشیدی‌پور[۱،۲](Ph.D)، حسین‌علی صفاخواه[۱،۲*](M.Sc)

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

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

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

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۲/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۹

چکیده

هدف:درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که به دنبال آسیب به اعصاب مرکزی و محیطی به‌وجود می‌آید. درد نوروپاتی از نظر سلامت عمومی حائز اهمیت می‌باشد. علی‌رغم وجود انتخاب‌های درمانی،درمان درد نوروپاتی با چالش‌هایی روبرو است. زیرا دلایل و مکانیسم‌های متفاوتی باعث بروز این بیماری می‌شود. یکی از مدل‌های تجربی که به مدل نوروپاتیک ایجاد شده در انسان بسیار نزدیک است، مدل CCI (Chronic Constriction Injury) یا آسیب مزمن منتج از فشردگی عصب است. پروژسترون یکی از نورواستروئیدهایی است که دارای خواص ضد دردی و ضد التهابی می‌باشد و گیرنده های گابا-A نقش مهمی در وساطت اثر پروژسترون دارند. در این مطالعه اثرات پیش‌گیری‌کننده پروژسترون بر پاسخ‌های رفتاری درد و نقش گیرنده های گیرنده های گابا-A در اثرات احتمالی آن در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۷۰ سر رت نر نژاد ویستار در ۷ گروه (n=۱۰) استفاده شد. ابتدا درد نوروپاتیک با روش CCI در گروه‌های مربوطه ایجاد شد. پس از ایجاد CCI، از روزدوم تا روز ۱۳ داروها تزریق شدند. داروها شامل پروژسترون (۶ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم) و بیکوکولین (انتاگونیست گیرنده گابا-A در دوزهای نیم یا ۲ میلی گرم به ازای یک گیلوگرم) تزریق شدند. در روز ۱۴ و ۲۷ بعد ازCCI تست‌های رفتاری شامل آلودینیای مکانیکی، هایپرآلژزیای حرارتی انجام شد.

یافته‌ها: تزریق روزانه پروژسترون به مدت ۱۲ روز در موش‌هایCCI شده از ایجاد پدیده آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی جلوگیری نمود و این اثر بیکوکولین مهار شد.

نتیجه‌گیری:یافته‌های این تحقیق پیشنهاد می‌کند که درمان با پروژسترون در زمانی‌که نوروپاتی محیطی حاصل از CCI در حال توسعه و تثبیت است، از ایجاد نوروپاتی (حداقل تا اندازه‌ای از طریق گیرنده های گابا-A) جلوگیری نماید.

واژه‌های کلیدی:درد نوروپاتیک، بیکوکولین، CCI، پروژسترون

مقدمه

درد یک نقش حمایتی برای تداوم حیات موجودات زنده از جمله انسان دارد. به این ترتیب که موجود زنده را ازآسیب‌های بافتی آگاه می‌کند و باعث بروز رفلکس‌های هماهنگ و پاسخ‌های رفتاری می‌شود که آسیب را برای او به حداقل برساند. اگر آسیب اجتناب ناپذیری در حال وقوع باشد، مجموعه‌ای از تغییرات در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی روی می‌دهد و یک پروسه برگشت پذیر اما عمیق را در اطراف بافت ملتهب ایجاد می‌کند. این پروسه به بهبود درد کمک می‌کند. درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که به دنبال آسیب به اعصاب مرکزی و محیطی به‌وجود می‌آید [۱]. درد نوروپاتی از نظر سلامت عمومی حایز اهمیت می باشد که تقریباً ۶٪ از جمعیت بزرگ سال در سراسر جهان مبتلا می‌باشند. علی‌رغم وجود انتخاب‌های درمانی، درمان درد نوروپاتی با چالش‌هایی روبرو است. زیرا علت‌ها و مکانیسم‌های متفاوتی باعث بروز این بیماری می‌شود. آسیب عصب، حوادث پاتولوژیک پیچیده‌ای را ایجاد می‌کند از قبیل تحریک بیش از حد نورونی، تغییرات هموستاتیک نورون‌های اطراف و تغییرات در بیان ژنی والقاء پاسخ‌های ایمنی قوی و این مکانیسم‌ها با هم باعث به‌وجود آمدن و توسعه شرایط دردزا می‌شود [۲].

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

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

نورواستروئیدها، توسط نورون‌ها و سلول‌های گلیال و شوان در سیستم عصبی مرکزی و محیطی نیز ساخته می‌شوند واعمال نوروفیزیولوژیک متعددی را تنظیم می‌کنند [۳]. این حقیقت که تولید نورواستروئیدها طی فرآیندهای تکاملی در شاخه‌ی مهره‌داران حفظ شده است، نشان‌دهنده آن است که به احتمال بالا باید نقش‌های موثری در پیشگیری نوروبیولوژیک ایجاد و پیش‌رفت نوروپاتی عصبی محیطی داشته باشند [۱۶]. حضور نورواستروئیدها 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 نوسیسپتورها نشان داده شده است [۵،۴]. هم‌چنین حضور برخی نورواستروئیدها و گیرنده‌های مربوطه نیز در آکسون عصب محیطی نشان داده شده است. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که نورواستروییدها نقش‌های مهمی در سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کنند. به نظر می‌رسد که پروژسترون و مشتقات آن در شروع میلیناسیون مجدد، تحریک ترمیم آکسونی و بهبود اعمال در نوروپاتی محیطی نقش داشته باشند. 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 [۶]. پروژسترون قادر است از توسعه‌ی آلودینیای مکانیکی جلوگیری نماید و پاسخ‌های دردناک به تحریک سرما را کاهش دهد [۷]. علاوه بر پروژسترون و مشتقات آن، آندروژن نیز در تعدیل سنتز پروتئین‌های میلین در اعصاب سیاتیک موش صحرایی نقش دارد [۹،۸].

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]. حضور برخی نورواستروئیدها و گیرنده‌های مربوطه نیز در آکسون عصب محیطی نشان داده شده است نورواستروییدِ پروژسترون، فعال‌کننده گیرنده‌های پروژسترون است، این گیرنده‌ها بر روی سلول‌های گلیال سیستم عصبی مرکزی و محیطی بیان می‌شوند[۱۲،۱۱].

اعصاب محیطی و سلول‌های شوان نه تنها سنتز و متابولیسم استروئیدهای نورواکتیو را به عهده دارند بلکه گیرنده‌های استروئیدی کلاسیک و غیر کلاسیک را نیز بیان می‌نمایند که به عنوان مثال از گروه کلاسیک، حضور گیرنده‌های پروژسترون، استروژن، گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها در سلول‌های شوان عصب سیاتیک موش صحرایی به اثبات رسیده است [۱۳].

با توجه به مطالعات انجام شده و وجود تناقض در نتایج مربوط به نقش احتمالی نورواستروئیدها از جمله پروژسترون بر درد نوروپاتیک در این مطالعه به بررسی اثرات پیشگیری‌کننده پروژسترون بر پاسخ‌های رفتاری درد نوروپاتیک در موش صحرایی پرداخته‌ایم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که با تائیدیه کمیته اخلاق به شماره ۹۳/۵۰۳۷۷۶ انجام شد، از ۷۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰–۲۰۰ گرم ومحدوده سن ۸– ۱۰ هفته استفاده گردید. موش‌ها از مرکز تکثیر و نگهداری دانشگاه علوم پزشکی سمنان تهیه و درقفس‌های انفرادی در یک اطاق کنترل شده از نظر حرارت و رطوبت در یک سیکل۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفته و با درجه حرارت ثابت ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. آب و غذای فشرده به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت.

روش ایجادCCI. مدل‌های تجربی مختلفی جهت ایجاد نوروپاتی در حیوانات وجود دارد که نتایج آن‌ها با مشاهدات بالینی قابل مقایسه است. یکی از این مدل‌ها، مدل Chronic Constriction injury (CCI) است که توسط Xie وBenne در سال ۱۹۹۸ ارایه شد. ابتدا موش‌ها توسط مخلوط کتامین و رومپان بی‌هوش شده و پوست و عضله ناحیه پشت و بالای ران برش داده شده و سپس 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. دو هفته بعداز ایجاد نوروپاتی، تغییراتی نظیر پدیده‌های آلودینیا و هایپرآلژزیا در پوست و اندام‌هایی که توسط این اعصاب عصب‌دهی می‌شود به حداکثر میزان خود می‌رسد. حیوان انگشتان پای آسیب‌دیده را جمع و به سمت کف پا خم می‌نماید. معمولاً حیوان از قرار دادن وزن خود روی پای آسیب‌دیده خودداری می‌نماید این مدل هم‌چنین علائم رفتاری درد خودبه‌خودی نظیر اتوتومی خفیف تا متوسط، گاردینگ، لیسیدن شدید ولنگیدن (limping) پنجه‌ی پای همان طرف و اجتناب از انداختن وزن در سمت آسیب‌دیده را شامل می‌شود [۱۴].

گروه‌های آزمایش. در این گروه‌ها پس از ایجادCCI، تزریق داروها، پروژسترون ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم یا وهیکل آن

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

(پروپیلن گلیکول) یا بیکوکولین با ۲ دوز ۰/۵ و ۲ میلی‌گرم بر کیلورم یا وهیکل آن (نرمال سالین) به صورت روزانه تا روز ۱۳ صورت گرفت و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد هدف از انجام تست در روز ۲۷ به این دلیل بودکه اثر قطع دارو بعد از ۱۴ روز بر تست‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گیرد (شکل ۱).

گروه ۱: گروهSham (پوست وعضله باز می‌شود و عصب سیاتیک دیده می‌شود و بدون ایجاد گره بر روی عصب پوست وعضله دوخته می‌شود) در این گروه ابتدا وهیکل بیکوکولین (نرمال سالین) و ۳۰ دقیقه بعد وهیکل پروژسترون (پروپیلن گلیکول) روزانه تزریق شد و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد.

گروه۲: گروهCCI، در این گروه ابتدا وهیکل بیکوکولین (نرمال سالین) و ۳۰ دقیقه بعد وهیکل پروژسترون (پروپیلن گلیکول) روزانه تزریق شد و و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد.

گروه ۳: گروهCCI، در این گروه ابتدا ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم بیکوکولین و ۳۰ دقیقه بعد وهیکل پروژسترون (پروپیلن گلیکول) روزانه تزریق شد و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد.

گروه۴:گروهCCI، در این گروه ابتدا ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم بیکوکولین و۳۰ دقیقه بعد وهیکل پروژسترون (پروپیلن گلیکول) روزانه تزریق شد و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد.

گروه۵: گروهCCI، در این گروه ابتدا وهیکل بیکوکولین (نرمال سالین) و ۳۰ دقیقه بعد پروژسترون ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم روزانه تزریق شد و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد.

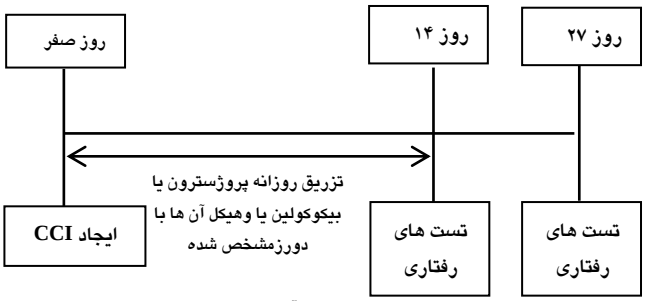
گروه۶: گروهCCI، در این گروه ابتدا ۲میلی‌گرم/کیلوگرم بیکوکولین و ۳۰ دقیقه بعد پروژسترون۶ میلی‌گرم/کیلوگرم روزانه تزریق شد و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد.

گروه۷:گروهCCI، در این گروه ابتدا ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم بیکوکولین و۳۰ دقیقه بعد ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم پروژسترون روزانه تزریق شد و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری انجام شد.

روش ارزیابی درد. جهت ارزیابی درد از دو تست Von frey (ارزیابی آلودینیای مکانیکی) و پلانتار تست (ارزیابی هایپرآلژزیای حرارتی) استفاده شد. پس از ایجاد CCI تزریق داروها (پروژسترون یا وهیکل یا بیکوکولین) به صورت روزانه تا روز ۱۳ صورت گرفت و در روز ۱۴ و ۲۷ تست‌های رفتاری آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی انجام شد.

آلودینیای مکانیکی(Von- frey). بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید، از تارهای مختلفVon-frey جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده شد. دراین آزمایش از تارهای ۶۰-۲ گرم ساخت شرکتstolting آمریکا استفاده شد. این تارها درمحدوده ۶۰-۲۶-۱۵-۱۰-۸-۶-۴-۲ گرم می‌باشند 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 فاصله ۵ ثانیه وهر بار به مدت۳ ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار داده اگر ۲ بار متوالی پاسخ بدهد (به این شکل که پای خود را بلند کند) به عنوان پاسخ بوده و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی‌که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به عنوان پاسخ در نظر گرفته شد. نتایج جمع‌آوری و مورد آنالیز قراگرفت [۱۵].

هایپرآلژزیای حرارتی (Radiant heat). دراین تست حیوان را درمحفظه‌ی مخصوص دستگاه پلانتار تست قرارداده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید منبع تابش اشعه مادون قرمز را در زیر پای حیوان قرارداده وتابش 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 فاصله ۵ دقیقه اشعه تابانده شد. زمان قطع آزمایش ۶۰ ثانیه درنظر گرفته شد [۱۶].



شکل ۱. تایم لاین انجام آزمایش ها

روش‌های آماری. برای آنالیز داده‌های کمی این مطالعه از نرم‌افزار آماری SPSS استفاده شد. تمامی داده‌ها به‌صورت Mean±SDمشخص شد و برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه و در بین چند گروه مستقل به ترتیب از آزمون‌های One-way ANOVA استفاده شد. درصورتی‌که آزمون ANOVA معنی‌دار می‌شد، ازآزمون توکی (Tukey-test) برای مقایسه تک تک گروه‌ها (Multiple comparison) استفاده شد.

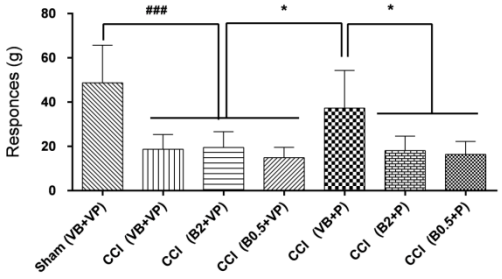
[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

نتایج

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر پروژسترون بر پاسخ‌های رفتاری (آلودینیا و هایپر آلژزی) در روزهای ۱۴ و۲۷ بود. همه تجربه‌ها شامل ۷ گروه می‌باشد (Sham و CCI وبیکوکولین ۲ میلی‌گرم+پروژسترون(B۲+Pro) وبیکوکولین۰/۵+پروژسترون (B۰/۵+Pro) و B۰/۵ و۲ Bو Pro می‌باشد. در کلیه نتایج وهیکل بیکوکولین با VB وهیکل پروژسترون با VP نشان داده شده است.

بررسی اثر پروژسترون بر آلودینیای مکانیکی در روز ۱۴ بعد از انجام CCI:

نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [(P<۰/۰۰۰۱) و F(6,62)=۸/۲۴۰]. بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجاد CCI به شکل معنی‌دار در مقایسه با گروه Sham باعث ایجاد آلودینیای مکانیکی گردید (P<۰/۰۰۱) (شکل ۲). استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث کاهش آلودینیای مکانیکی شد (P<۰/۰۵). استفاده ۰/۵ Bو۲ در مقایسه با CCI تغییری در میزان آلودینیا ایجاد نکرد. همچنین تجویزپروژسترون پس ازتزریق ۰/۵ Bو۲ در مقایسه با گروه CCI که صرفاً تحت درمان با پروژسترون قرار گرفت توانست تفاوت معنی‌داری در میزان آلودینیای مکانیکی ایجاد نماید.

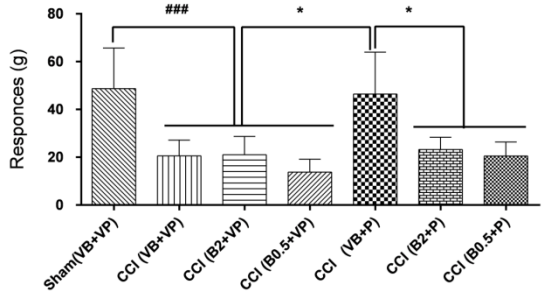


شکل ۲. بررسی اثر پروژسترون بر آلودینیای مکانیکی در روز ۱۴ بعد از انجام CCI

بررسی اثر پروژسترون بر آلودینیای مکانیکی در روز ۲۷ بعد از انجام CCI:

نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد[(P<۰/۰۰۰۱)و F(6,34)=۸/۶۲۸]. بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجاد CCI به شکل معنی‌دار در مقایسه با گروه Sham باعث ایجاد آلودینیای مکانیکی گردید (P<۰/۰۱) (شکل ۳).

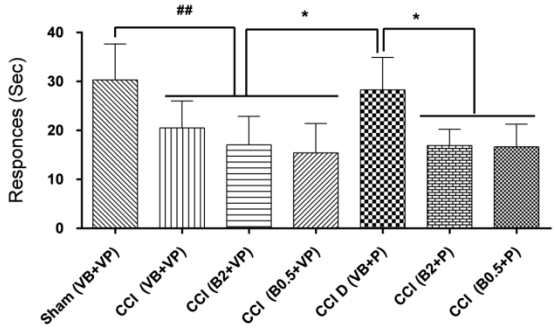
استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث کاهش آلودینیای مکانیکی شد (P<۰/۰۱). همچنین تزریق پروژسترون سپس نیم ساعت بعد تزریق B۰/۵ یاB۲ در مقایسه با CCI نتوانست سبب اصلاح آلودینیای مکانیکی شود.



شکل ۳. بررسی اثر پروژسترون بر آلودینیای مکانیکی در روز ۲۷ بعد از انجام CCI

بررسی اثر پروژسترون بر هایپرآلژزیای حرارتی در روز ۱۴ بعد از انجام CCI:

نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [(P<۰/۰۰۰۱) و F(6,74)=۱۳/۲۴]. بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجادCCI به شکل معنی‌دار در مقایسه با گروه Sham باعث ایجاد هایپرآلژزیای حرارتی گردید (P<۰/۰۱) (شکل ۴). استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث کاهش هایپرآلژزیای حرارتی شد (P<۰/۰۵). همچنین تزریق پروژسترون سپس نیم ساعت بعد تزریق ۰/۵ Bیا B۲ در مقایسه با CCIتوانست سبب اصلاح هایپرآلژزیای حرارتی شود. همچنین تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌هایی که بیکوکولین خالی و بیکوکولین به همراه پروژسترون دریافت کرده بودند دیده نشد.

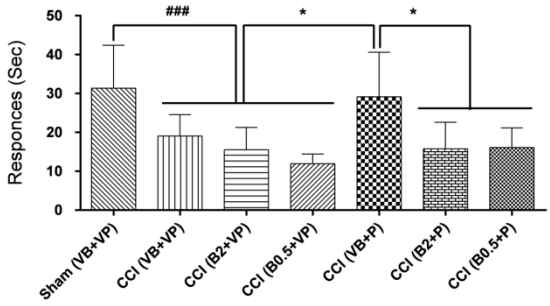


شکل ۴. بررسی اثر پروژسترون بر هایپرآلژزیای حرارتی در روز ۱۴ بعد از انجام CCI

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

بررسی اثر پروژسترون بر هایپرآلژزیای حرارتی در روز ۲۷ بعد از انجام CCI:

نتایج آماری ANOVA یک طرفه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های این تجربه وجود دارد [(P<۰/۰۰۰۱) و F (6,42)=۱۳/۳۵]. بررسی آماری با (Tukey-post test) نشان داد ایجادCCI به شکل معنی‌دار در مقایسه با گروه Sham باعث ایجاد هایپرآلژزیای حرارتی گردید (P<۰/۰۰۱) (شکل ۵). استفاده از پروژسترون در مقایسه با گروه CCI باعث کاهش هایپرآلژزیای حرارتی شد (P<۰/۰۵). هم‌چنین تزریق پروژسترون نیم ساعت بعد تزریق ۰/۵ Bیا ۲ Bدر مقایسه با CCI نتوانست سبب اصلاح هایپرآلژزیای حرارتی شود.



شکل ۵. بررسی اثر پروژسترون بر هایپرآلژزیای حرارتی در روز ۲۷ بعد از انجام CCI

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثرات پروژسترون با دوز (6mg/kg) و بیکوکولین به عنوان آنتاگونیست پروژسترون در دو دوز (۰/۵ mg/kg) و (2mg/kg) بر علائم درد نوروپاتیک شامل هایپرآلژزیای حرارتی، آلودینیای مکانیکی، در روز ۱۴ و ۲۷ پس از القاء درد نوروپاتی مدل CCI مورد برررسی قرار گرفت.

پروژسترون، تعدیل‌کننده قوی درک درد محسوب می‌شود [۱۰] و توسط نورون‌ها و سلول‌های گلیال در سیستم عصبی مرکزی و محیطی نیز ساخته می‌شوند واعمال نوروفیزیولوژیک متعددی را تنظیم می‌کند [۳]. 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 [۱۸،۱۷]. پروژسترون نه تنها بر بروز پروتئین‌های میلین توسط سلول‌های شوان موثراست بلکه اثر تحریکی آن بر تکثیر سلول‌های شوان به اثبات رسیده است [۱۹،۱۱]. پروژسترون یک محافظت‌کننده عصبی می‌باشد و باعث بازسازی میلین در نورون‌های آسیب‌دیده شده و به دنبال ترمیم میلین در نورون‌های آسیب‌دیده تولید فاکتورهای التهابی از قبیل TNF-αرا کاهش داده وطبق 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 [۱۲]. پروژسترون با کاهش فعالیت آستروسیت‌ها و میکروگلیاها میزان TNF-α را در طناب نخاعی کاهش داده و درد نوروپاتیک را سرکوب می‌کند [۲۰]. به احتمال زیاد اثرات محافظتی پروژسترون مکانیسم‌های عملکردی متعددی دارد. پروژسترون توسط نورون‌ها و سلول‌های گلیال سیستم عصبی تولید می‌شود [۲۱]. پروژسترون و مشتقات آن ممکن است دارای اثرات حفاظتی برای نورون‌ها، اثرات ضد التهابی ویا اثرات ضد درد باشد [۲۲]. 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 [۲۳] و در تنظیم بیان نوروتروفین که به نوبه خود درگیر بقای سلول است [۲۴]، نقش داشته باشد.

در این مطالعه به‌دنبال تجویز دوز درمانی مناسب پروژسترون (۶ میلی‌گرم/کیلوگرم) و جلوگیری از توسعه نوروپاتی، از تزریق سیستمیک بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده گابا A) در دوز ۰/۵و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه پروژسترون (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به موش‌های تحت القای نوروپاتی مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی، استفاده شد. بر اساس نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیکوکولین توانست به‌طور تقریباً کاملی اثرات پروژسترون (۶میلی‌گرم برکیلوگرم) را در جلوگیری از ایجاد علائم رفتاری مدل آسیب مزمن ناشی از فشردگی بلوک نماید. این یافته با یافته‌های دیگران مبنی بر آن‌که این نورواستروئید عمدتاً از طریق گیرنده‌های گابا A نقش درمانی خود را ایفا می‌نماید هم‌خوانی دارد، به عنوان مثال آلوپرگنولولون که یک متابولیت مهم پروژسترون است، به عنوان یک مدولاتور آلوستریک مثبت گیرنده گابا A، از طریق یک مکانیسم ژنومی می‌تواند در تنظیم افزایشی پروتئین میلین ۲۲ محیطی که به نوبه خود برای ساخت میلین بحرانی است، عمل نماید [۲۳]. مطالعات نشان داده است که کاربرد آگونیست قوی گیرنده گابا A یعنی موسیمول درDRG، پس ازآسیب له‌شدگی عصب سیاتیک درموش سفید بزرگ آزمایشگاهی، مانع از توسعه هیپرآلژزی حرارتی و آلودینیای مکانیکی می‌شود در نتیجه ظاهر مورفولوژیکی عصب آسیب کم‌تری را نشان می‌دهد (و یا بازسازی فیبرعصبی سریع‌تر می‌شود) [۲۵]. این یافته‌ها بینش ما، به عنوان یک روش درمانی باهدف حفاظتی ترمیم غشای پایه میلین افزایش می‌دهد که دلیل دیگری برای طراحی مطالعه ما بوده است. پیشنهاد شده است که پس از آسیب‌های له‌شدگی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

عصب محیطی، DRG یک هدف درمانی بالقوه در بازسازی عصبی وکاهش درد است. درآسیب عصب محیطی، انفجارهای تکراری فعالیت آوران بافرکانس بالا ممکن است منجر به افزایش طولانی‌مدت قدرت سیناپسی وتغییرات سیناپسی درشاخ پشتی نخاع گردیده که به نوبه خود منجربه توسعه درد نوروپاتیک می‌شود [۲۶].

برای اولین بار اثرات مفید احتمالی استروئیدهای پروژسترون برای درمان نوروپاتی محیطی توسط کونیگ و همکارانش (۱۹۹۵) پیشنهاد شد. آن‌ها نشان دادند که تزریق موضعی قادر است روند کاهش مقدار غشاهای میلین عصب سیاتیک موش سوری ناشی از را معکوس نماید [۲۷]. متعاقباً، دیگران نشان دادند که استروئیدهای فعال عصبی که دارای خواص اصلاح بیماری و اثرات مثبت بر پاسخ‌های رفتاری و آن را دارند، ممکن است بیانگر ترمیم یا بهبود عملکرد نورونی در نوروپاتی محیطی باشند [۲۸].

نتایج حاصل از این مطالعه بیان‌گر پیش‌گیری از ایجاد علائم درد نوروپاتی، موسوم به هایپرآلژزیا و آلودینیا درمحل آسیب شدکه پس از تزریق روزانه پروژسترون به مدت دوازده روز از شروع آزمایش انجام شد و سپس تست‌های رفتاری در روز ۲۷ و ۱۴ انجام گردید و دیده شد که پروژسترون باعث پیشگیری از ایجاد هایپرآلژزی حرارتی و آلودینیای مکانیکی شده که این نتایج با یافته‌های مطالعه سال ۲۰۱۷ که بر روی موش‌های باردار انجام شده مطابقت دارد [۲۰]. هم‌چنین بر اساس مطالعات سال ۲۰۰۳ مشاهدات زیادی اثرات پیشگیرانه پروژسترون در توسعه درد نوروپاتیک را نشان داده‌اند اما اثرات درمانی آن به خوبی روشن نیست [۲۹]. هم‌چنین نتایج متناقضی در مورد اثرات پروژسترون در مدل‌های آسیب عصبی مشاهده شده است. به عنوان مثال، نشان داده شده است که متعاقب گره بستن 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 تخمدان‌برداری شده، مشخص شد که پروژسترون مسئول این حساسیت بالاتر به درد بوده است [۳۰]. یکی از توجیهات احتمالی برای تناقض 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 مدل‌ها، سویه موش‌های استفاده شده، و تنوع سایر متغیرها نیز ممکن است مطرح شود.

اندازه‌گیری میزان درد در روز ۱۴ بلافاصله در روز بعد از قطع پروژسترون و در روز ۲۷بعد CCIیعنی ۱۳ روز بعد از قطع پروژسترون، نشان داد نه تنها تزریق پروژسترون باعث کاهش القای درد می‌شود بلکه این کاهش در القای درد تا روز ۲۷ پس از CCI باقی می‌ماند و اثرات پروژسترون می‌تواند مانگار باشد، این مطالعه با یافته‌های صفاخواه و همکاران که اثر ضد دردی کروسین را بعد قطع کروسین بررسی کرده بودند هم‌خوانی دارد [۳۱] البته پیشنهاد می‌شود اثرات ضد دردی پروژسترون برای روزهای طولانی‌تر و هم‌چنین مکانیسم اثر دقیق آن در مطالعات بعدی بررسی شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم رویا حسنی می‌باشد. نویسندگان از همکاری اعضای محترم مرکز تحقیقات فیزیولوژی و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان به جهت حمایت مالی تشکر می‌نمایند.

منابع

[1] Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? ActaAnaesthesioloScand 2001; 45: 1121-1127.

[2] Geis C, Geuss E, Sommer C, Schmidt HH, Kleinschnitz C. NOX4 is an early initiator of neuropathic pain. ExpNeurol 2017; 288: 94-103.

[3] Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. Trends EndocrinolMetab2002; 13: 35-43.

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

[5] Carlton SM, Hargett GL, Coggeshall RE. Plasticity in α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor subunits in the rat dorsal horn followingdeafferentation.NeurLett 1998; 242: 21-24.

[6] 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 Neuroendocrinol2009; 30: 173-187.

[7] 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.

[8] Azcoitia I, Leonelli E, Magnaghi V, Veiga S, Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Progesterone and its derivatives dihydroprogesterone and tetrahydroprogesterone reduce myelin fiber morphological abnormalities and myelin fiber loss in the sciatic nerve of aged rats. Neurobiol Aging 2003; 24: 853-860.

[9] Krause Neto W, Silva WdA, Ciena AP, Nucci RAB, Anaruma CA, Gama EF. Effects of strength training and anabolic steroid in the peripheral nerve and skeletal muscle morphology of aged rats.Front Aging Neurosci2017; 9: 205.

[10] Gintzler AR, Liu NH. The maternal spinal cord: biochemical and physiological correlates of steroid-activated antinociceptive processes. Prog Brain Res2001;133: 83-97.

[11] Guennoun R, Labombarda F, Deniselle MG, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection. J Steroid BiochemMolBiol 2015; 146: 48-61.

[12] De Nicola AF, Deniselle G, Garay L, Meyer M, Gargiulo- Monachelli G, Guennoun R, Schumacher M, Carreras MC, Poderoso JJ. Progesterone protective effects in neurodegeneration and neuroinflammation.J Neuroendocrinol2013; 25: 1095-1103.

[13] Lee JCT. Neuroprotectiveeffect of fluocinoloneacetonide on mitochondria in paclitaxel-induced peripheral neuropathy: National University of Singapore (Singapore); 2017.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

[14] 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.

[15] Safakhah HA, Taghavi T, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Sokhanvar M, Mohebbi N, Rezaei-Tavirani M. Effects of saffron (Crocus sativus L.) stigma extract and its active constituent crocin on neuropathic pain responses in a rat model of chronic constriction injury. Iran J Pharm Res 2016; 15: 253. (Persian).

[16] 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. (Persian).

[17] Castelnovo LF, Magnaghi V, Thomas P. Expression of membrane progesterone receptors (mPRs) in rat peripheral glial cell membranes and their potential role in the modulation of cell migration and protein expression. Steroids 2017.

[18] Castelnovo L. Molecular basis for the development of innovative therapies for peripheral neuropathies treatment: role and cross-regulation of the GABAergic system and neuroactive steroids. 2017.

[19] Melcangi RC, GiattiS, Calabrese D, Pesaresi M, Cermenati G, Mitro N, et al. Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. ProgNeurobiol2014; 113: 56-69.

[20] 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-α. J Pain Res 2017; 10: 567.

[21] 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.

[22] Melcangi RC, Garcia-Segura LM. Therapeutic approaches to peripheral neuropathy based on neuroactive steroids. Expert Rev Neurother 2006; 6: 1121-1125.

[23] Lambert JJ, Cooper MA, Simmons RD, Weir CJ, Belelli D. Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABAA receptors. Psychoneuroendocrinology 2009; 34: S48-S58.

[24] Kaur P, Jodhka PK, Underwood WA, Bowles CA, de Fiebre NC, de Fiebre CM, Singh M. Progesterone increases brain- derived neuroptrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen- activated protein kinase- and phosphoinositide- 3 kinase- dependent manner in cerebral cortical explants. J Neurosci Res2007; 85: 2441-2449.

[25] Naik AK, Latham JR, Obradovic A, Jevtovic-Todorovic V. Dorsal root ganglion application of muscimol prevents hyperalgesia and stimulates myelin protein expression after sciatic nerve injury in rats. AnesthAnalg2012; 114: 674-682.

[26] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001; 413: 203.

[27] 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.

[28] 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.

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

[30] LaCroix-Fralish ML, Tawfik VL, DeLeo JA. The organizational and activational effects of sex hormones on tactile and thermal hypersensitivity following lumbar nerve root injury in male and female rats. Pain 2005; 114: 71-80.

[31] Safakhah HA, Taghavi T, Rashidy-Pour A, et al. Effects of saffron (Crocus sativus L.) stigma extract and its active constituent crocin on neuropathic pain responses in a rat model of chronic constriction injury. Iran J Pharm Res 2016;15: 253-261.(Persian).

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]

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

Morteza Jarrahi (Ph.D)[1,2], Roya Hasani (M.Sc)[1], Ali Rashidy-Pour (Ph.D) [1,2], Hossein Ali Safakhah (M.Sc) [1,2*]
Laboratory of Neuropathic Pain, Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
Dept. of Physiology, , Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
* Corresponding author. +98 *9123321640* Safakhah@yahoo.com
Received: 7 May 2018; Accepted: 1 oct 2018

Introduction*:* Neuropathic pain is a chronic pain that results from damage to the central nervous system and also environment. Neuropathic pain is important for general health and approximately 6% of the adult population is affected worldwide. Despite the therapeutic choices, treatment for neuropathic pain is facing challenges. An experimental model that is very close to human neuropathic model is the chronic constriction injury (CCI) model. Progesterone (PROG) is one of the most potent anti-inflammatory and anti-inflammatory neurostimulants, and GABA-A receptor palys an important role in mediating the biological effects of PROG. In this study, the effects of PROG on behavioral responses of pain in the neuropathic pain model of CCI, and the possible role of GABA-A receptor in its effect were investigated in rats.

Materials and Methods*:* 70 male Wistar rats were used in 7 groups (n = 10). First, neuropathic pain was induced by the CCI method in the respective groups. Following CCI, PROG (6 mg/kg) and or the GABA-A receptor antagonist bicuculin (0.5 or 2 mg/kg) or vehicle were administered daily until day 13 post-CCI. On days 14 and 27, the behavioural tests including mechanical allodynia and thermal hyperalgesia were done.

Results: Daily injections of PROG PROG for 12 days prevented the mechanical allodynia and thermal hyperalgesia following CCI and this effect was blocked the bicuculin pretreatment.

Conclusion: The findings of this study showed that treatment with progesterone may prevent the development of peripheral neuropathy, at least in part, via GABA-A receptors.

Keywords*:* Neuropathic Pain, Progesterone, CCI, Beicukulin

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-03-28]