IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۴۵-۳۲

مقاله پژوهشی

نقش گیرنده‌های اپیوئیدی و کانابینوئیدی نوع ۱ مرکزی در اثر ضددردی کورکومین در درد عضلانی ناشی از فرمالین در موش‌های صحرایی

نبات نقش‌بندی، اسماعیل تمدن‌فرد*، امیر عرفان‌پرست، فرهاد سلطانعلی‌نژاد تقی‌آباد

بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

دریافت: ۴ تیر ۱۴۰۲ پذیرش: ۲ مرداد ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: کورکومین، ماده فعال بیولوژیکی زردچوبه (کورکوما لونگا یا *Curcuma longa*)، بر پردازش درد در سطوح مختلف تأثیر می‌گذارد. مکانیسم‌های موضعی اثر کورکومین تا حدودی شناخته شده است اما اثرات مرکزی در سطوح نخاعی و فوق‌نخاعی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه، تأثیر مصرف خوراکی کورکومین بر درد عضلانی ناشی از فرمالین مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، نالوکسان (آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های اپیوئیدی) و آ ام۲۵۱ (آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۱) برای روشن‌کردن مکانیسم مرکزی احتمالی عمل کورکومین استفاده شد.

روش‌ها: به‌منظور تزریقات داخل بطن مغزی، یک عددکانول راهنما در بطن جانبی سمت چپ مغز در موش‌های صحرایی بیهوش شده قرار داده شد. درد فرمالینی عضلانی با تزریق زیر جلدی فرمالین (۲/۵ درصد، ۵۰ میکرولیتر) به عضله گاستروکنمیوس حیوان ایجاد شد و رفتارهای درد شامل تعداد لرزش‌ها و مدت زمان لیسیدن پنجه پای خلفی در فواصل زمانی پنج دقیقه‌ای به مدت یک ساعت ثبت شد.

یافته‌ها: به‌دنبال تزریق عضلانی فرمالین یک درد دو مرحله‌ای ایجاد شد. تجویز خوراکی ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن کورکومین موجب کاهش معنی‌دار (به ترتیب$p < ۰/۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$) شاخص‌های درد هر دو مرحله درد عضلانی شد. تزریق داخل بطن مغزی نالوکسان و آ ام۲۵۱ به‌تنهایی اثر معنی‌داری بر شدت درد نگذاشت ($p > ۰/۰۵$)، اما تزریق آن‌ها از کاهش درد ایجاد شده توسط تجویز خوراکی کورکومین جلوگیری کرد ($p < ۰/۰۰۱$). همه درمان‌های ذکر شده در بالا فعالیت حرکتی را تغییر ندادند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر اثر تخفیف‌دهندگی درد عضلانی توسط کورکومین را نشان دادند. گیرنده‌های اپیوئیدی و کانابینوئیدی مرکزی ممکن است در اثر ضددردی کورکومین نقش داشته باشند.

واژه‌های کلیدی: بطن جانبی، درد عضلانی، کورکومین، گیرنده‌های اپیوئیدی، گیرنده‌های کانابینوئیدی

مقدمه

درد یک مشکل بهداشت عمومی جهانی است که بر کیفیت زندگی و مسائل اقتصادی اثرات زیانباری بر جای می‌گذارد و به یکی از مهمترین مسائل پزشکی مدرن تبدیل شده است [۱]. داروهای ضددرد از جمله اپیوئیدها، داروهای ضدالتهابی استروئیدی و غیراستروئیدی، داروهای ضدصرع و ضداضطراب از جمله مواردی هستند که معمولاً برای درمان انواع درد استفاده می‌شوند. اثرات جانبی این داروها مثل اعتیاد، عوارض گوارشی و قلبی عروقی استفاده بالینی از آن ها را محدود می‌کند [۲]. با توجه به موارد فوق، جستجوی عوامل درمانی جدید با افزایش کارایی، عوارض جانبی و هزینه کمتر توأم با بهبود کیفیت زندگی، یکی از اهداف اصلی در مدیریت درمان درد می‌باشد [۲].

از مواد موثر گیاهان دارویی به کرات در درمان انواع مختلف درد استفاده می‌شود. یکی از این مواد کورکومین است که ماده فعال زردچوبه[1] می‌باشد و خواص بسیار گسترده‌ای از جمله اثرات آنتی اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد التهابی،

[1] Turmeric

* نویسندگان مسئول مکاتبات: e.tamaddonfard@urmia.ac.com, e.tamaddonfard@gmail.com (ORCID: 0000-0001-8240-5885)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

ضدتوموری، ضددیابتی، حفاظت از کبد و سیستم عصبی دارد [۳]. به‌طور متعدد نشان داده شده است که کورکومین در مدل‌های حیوانی و در آزمایشات بالینی اثرات ضددرد و ضدالتهابی ایجاد می‌کند و به‌نظر می‌رسد اثرات جانبی جدی کمتری نسبت به بسیاری از ضددردهای فعلی داشته باشد [۳].

سیستم‌های اپیوئیدی و کانابینوئیدی درونزاد نقش مهمی در تنظیم درد، خلق و خوی، پاداش و اعتیاد بازی می‌کنند. سیستم‌های مذکور در تنظیم روندهای درد و التهاب در سطوح محیطی و مرکزی سیستم عصبی درگیر هستند [۴]. دراین‌زمینه، اثرات ضددردی ناشی از فعال‌شدن گیرنده‌های مذکور در نواحی مختلف از مسیرهای پردازش‌کننده درد از جمله ماده خاکستری دور قنات[2] که بخشی از سیستم نزولی تنظیم‌کننده درد است، گزارش شده است [۵]. ازآنجاکه هر دو سیستم اپیوئیدی و کانابینوئیدی در کنترل مهاری درد نقش دارند، این سیستم‌ها می‌توانند به‌عنوان هدف برای یافتن راهکارهای موثری برای درمان درد باشند [۴].

درد مزمن اسکلتی- عضلانی ناتوان‌کننده است، درمان آن دشوار بوده و هر دو جز التهابی و غیرالتهابی را شامل می‌شود [۶]. بیماری‌های خودایمنی (نظیر لوپوس)، عفونت‌ها، جراحت‌ها و بیماری‌های عصبی-عضلانی (مثل دیستروفی عضلانی) همگی می‌توانند سبب بروز دردهای عضلانی شوند [۷]. برای مطالعه در حیوانات آزمایشگاهی، از تزریق سالین هیپرتونیک، سالین اسیدی و فرمالین به عضلات اسکلتی یا ایجاد خستگی عضلانی برای القای دردهای عضلانی استفاده شده است و رفتارهای مربوط به درد مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند [۸].

در مطالعه حاضر، اثر تجویز خوراکی کورکومین بر درد عضلانی ناشی از تزریق فرمالین در موش‌های صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفته است. همچنین، برای بررسی نقش گیرنده‌های اپیوئیدی و کانابینوئیدی نوع ۱، از تزریق داخل بطن مغزی نالوکسان (آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های اپیوئیدی) و آ ام۲۵۱[3] (آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۱) پس از تجویز خوراکی کورکومین و قبل از تزریق فرمالین استفاده شد. لازم به ذکر است که تا کنون اثر کورکومین بر درد عضلانی فرمالینی و نقش گیرنده‌های مرکزی اپیوئیدی و کانابینوئیدی در اثرات ضد دردی این ماده بررسی نشده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات استفاده شده

حیوانات مورد استفاده در این مطالعه موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن بین ۲۲۰ تا ۲۵۰ گرم بودند که در گروه‌های ۶تایی در در قفس‌های پلی‌اتیلن در اتاق نگه‌داری موش‌های صحرایی آزمایشگاه فیزیولوژی در دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، با درجه حرارت بین ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری می‌شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. تمامی آزمایش‌ها بین ساعت ۱۲ تا ۱۷ انجام گرفتند. قوانین مصوب بر اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه ارومیه در همه مراحل نگهداری و انجام آزمایش روی موش‌های صحرایی رعایت گردید و مطالعه حاضر با کد IR-UU-AEC-۲۰/۳ مورد تایید کمیته اخلاق دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه قرار گرفت.

داروهای استفاده شده

داروها و مواد شیمیائی استفاده شده در این مطالعه شامل کورکومین، نالوکسان و آ ام۲۵۱ تهیه شده از شرکت دارویی سیگما-آلدریچ آمریکا بود. محلول سوسپانسیون از کورکومین در آب مقطر تهیه شد. همچنین، نالوکسان در سالین نرمال حل گشت و آ ام۲۵۱ در محلول ۵ درصد دی‌متیل‌سولفوکساید[4] حل و رقیق شد [۹]. فرمالین ۲/۵ درصد از محلول فرمالین ۳۷/۵ درصد شرکت دارویی مرک آلمان تهیه شد. محلول‌های دارویی ۱۵ دقیقه قبل از تزریقات آماده شدند.

مراحل تحقیق و گروه بندی حیوانات

تحقیق حاضر در چهار مرحله انجام گرفت:

در مرحله اول، در سه گروه از حیوانات وارد کردن به تنهایی سر سوزن تزریقی و تزریق سالین نرمال استریل و فرمالین ۲/۵ درصد به داخل عضله گاستروکنمیوس انجام شد تا الگوی درد فرمالینی عضلانی در حیوانات بررسی گردد.

در مرحله دوم، اثر خوراندن غلظت‌های مختلف کورکومین بر رفتار درد ناشی از تزریق فرمالین به داخل عضله گاستروکنمیوس بررسی گردید. بر این مبنا، در ۴ گروه آب مقطر (به عنوان حامل کورکومین) و مقادیر ۶/۲۵، ۲۵، و ۱۰۰

[2] Periaqueductal gray
[3] AM251
[4] Dimethyl sulfoxide

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن کورکومین به حیوان خورانده شد و ۴۵ دقیقه بعد فرمالین به عضله تزریق و سپس رفتار درد بررسی گردید.

در مرحله سوم، نقش سیستم اپیوئیدی مرکزی بر عملکرد کورکومین در رفتار درد ناشی از تزریق فرمالین به داخل عضله گاستروکنمیوس بررسی شد. در این مرحله ابتدا در ۳ گروه پس از خوراندن آب مقطر، اثر تزریق سالین نرمال و مقادیر ۰/۵ و ۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی نالوکسان (آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده‌های اپیوئیدی) پنج دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین به روش داخل بطن مغزی بررسی شد. سپس در یک گروه ۴۵ دقیقه پس از خوراندن کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) و پنج دقیقه پس از اثر تزریق داخل بطن مغزی نالوکسان (۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی)، تزریق داخل عضلانی فرمالین انجام شد.

در مرحله چهارم، نقش سیستم کانابینوئیدی مرکزی بر عملکرد کورکومین در رفتار درد ناشی از تزریق فرمالین به داخل عضله گاستروکنمیوس بررسی شد. در این مرحله ابتدا در ۳ گروه پس از خوراندن آب مقطر، اثر تزریق دی متیل سولفوکساید پنج درصد و مقادیر ۰/۵ و ۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی آ ام۲۵۱ (آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۱) پنج دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین به روش داخل بطن مغزی بررسی گردید. سپس در یک گروه ۴۵ و ۵ دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین به ترتیب خوراندن کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) و اثر تزریق داخل بطن مغزی آ ام۲۵۱ (۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی) انجام شدند.

مقادیر کورکومین، نالوکسان و آ ام۲۵۱ براساس کارهای تحقیقاتی انجام شده [۱۰، ۹] و آزمایش‌های اولیه ما تعیین شدند.

روش کانول‌گذاری در داخل بطن جانبی مغز

به‌منظور تزریق داخل بطن مغزی محلول‌های دارویی، با استفاده از جراحی استرئوتاکسی یک عدد کانول راهنمای ضد زنگ استیل در بطن جانبی هر یک از موش‌های صحرایی قرار داده شد. حیوانات با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (۸۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۸ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سر حیوان در دستگاه استریوتاکسی (استئولتینگ، امریکا) قرار داده شد. پس از تراشیدن موها و ضدعفونی‌کردن محل شکافی به طول ۲ سانتیمتر در پوست سر داده شد. برای مشخص‌شدن برگما (محل تلاقی استخوان‌های آهیانه و پیشانی، نقطه مرجع) ضریع استخوان تراشیده شد و ناحیه جراحی با استفاده از قلاب در معرض دید قرار گرفت. سپس سوراخی به قطر ۱ میلیمتر در مختصات زیر در استخوان جمجمه ایجاد گردید: ۱/۵ میلی‌متر خلف برگما، ۱/۵ میلی‌متر سمت راست خط میانی [۱۱]. کانول ضدزنگ استیل شماره ۲۳ به طول ۱۳ میلیمتر تا عمق ۴ میلیمتری از سطح افقی استخوان‌های سر در داخل بطن جانبی قرار داده شد. خروج مایع بی رنگ شفاف ضربان‌دار از سر کانول صحت محل کانول در داخل بطن جانبی مغز را تایید کرد. سه عدد پیچ ریز در استخوان‌های اطراف کانول قرار داده شده و در نهایت دور کانول و روی پیچ‌ها با خمیر دندانپزشکی پر شده و یک سیم ضد زنگ استیل هم قطر با قطر داخلی کانول و هم طول با کانول در داخل کانول قرار داده شد. پس از بخیه‌زدن پوست، ناحیه جراحی با پنی‌سیلین جی پتاسیم آغشته شده و به مدت ۲ روز به‌طور روزانه ۵۰۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پنی سیلین به روش داخل صفاقی تزریق شد.

روش‌های خوراندن کورکومین و تزریق به داخل بطن مغز

سوسپانسیون کورکومین در حجم ۱ میلی‌لیتر به ازای هر موش صحرایی به روش گاواژ خورانده شد. برای تزریق سالین نرمال، نالوکسان و آ ام۲۵۱ به داخل بطن جانبی مغز از سرسوزن تزریقی شماره ۳۰ استفاده شدکه با یک لوله پلی اتیلنی به سرنگ هامیلتون پنج‌میکرولیتری متصل شده بود. تجویز خوراکی کورکومین ۴۵ دقیقه و تزریق داخل بطنی نالوکسان و آ ام۲۵۱ پنج دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین انجام گرفت. محلول‌های دارویی به داخل بطن جانبی مغز در حجم ۲ میکرولیتر و در مدت زمان ۴۰ ثانیه تزریق شدند و به‌منظور انتشار محلول دارویی در بطن جانبی مغز، ۴۰ ثانیه دیگر سر سوزن در داخل کانول ماند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

روش ایجاد و ثبت درد عضلانی

برای ایجاد و ثبت درد ناشی از تزریق فرمالین به داخل عضله گاستروکنمیوس، موش‌ها در دستگاه ثبت درد فرمالینی قرار داده شدند. دستگاه مذکور جعبه‌هایی از جنس شیشه نشکن (شرکت حصارک رازی راد، تهران) به ابعاد ۲۵ × ۲۵ × ۲۵ سانتی‌متر می‌باشد که بر روی چهارچوب‌هایی از جنس شیشه نشکن و دارای یک آینه با زاویه ۴۵ درجه قرار می گیرند. نیم ساعت پس از سازگاری، حیوان به آرامی مقید شد و به‌وسیله سر سوزن شماره ۳۰، حجم ۵۰ میکرولیتر از محلول فرمالین با غلظت ۲/۵ درصد به عضله گاستروکنیموس تزریق گردید. بلافاصله پس از تزریق حیوان به داخل جعبه برگردانده شد و پاسخ‌های حیوان شامل مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پای خلفی و تعداد لرزش پای تزریق شده در فواصل زمانی پنج دقیقه‌ای برای مدت یک ساعت ثبت شدند.

روش ثبت فعالیت حرکتی

آزمون فعالیت حرکتی با استفاده از جعبه فعالیت پرتو نور[5] (برج صنعت تهران، ایران) انجام شد. دستگاه مذکور شامل یک پلکسی گلاس (۴۰ × ۴۰ × ۴۰) است که هنگام حرکت حیوان نمایشگر دستگاه تعداد شکست پرتوهای نور را نشان می‌دهد. ب منظور ارزیابی فعالیت حرکتی، داروهای مورد استفاده با فاصله‌های زمانی ذکر شده تجویز شدند و سپس هرحیوان به‌طور جداگانه در یک گوشه از این جعبه قرار گرفت. میزان فعالیت حرکتی حیوان در پنج دقیقه ثبت شد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار گراف پد پریسم نسخه ۸[6] استفاده گردید. داده‌های حاصل از واردکردن به‌تنهایی سرسوزن، تزریق سالین نرمال و فرمالین به عضله به‌منظور تعیین الگوی درد، با روش آماری آنالیز واریانس (ANOVA) دوطرفه[7] و سپس آزمون تعقیبی بنفرونی[8] و داده‌های حاصل از تجویز خوراکی کورکومین به‌تنهایی و همراه با تزریق داخل بطنی سالین نرمال (کنترل) و محلول‌های دارویی با روش آماری آنالیز واریانس (ANOVA) یک‌طرفه[9] و سپس آزمون توکی[10] تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌دار، $p < ۰/۰۵$ درنظر گرفته شد.

[5] Photobeam activity box
[6] Graph pad prism version 8
[7] Two-way analysis of variance (ANOVA)
[8] Bonferroni post hoc test

یافته‌ها

تایید محل کانول‌گذاری

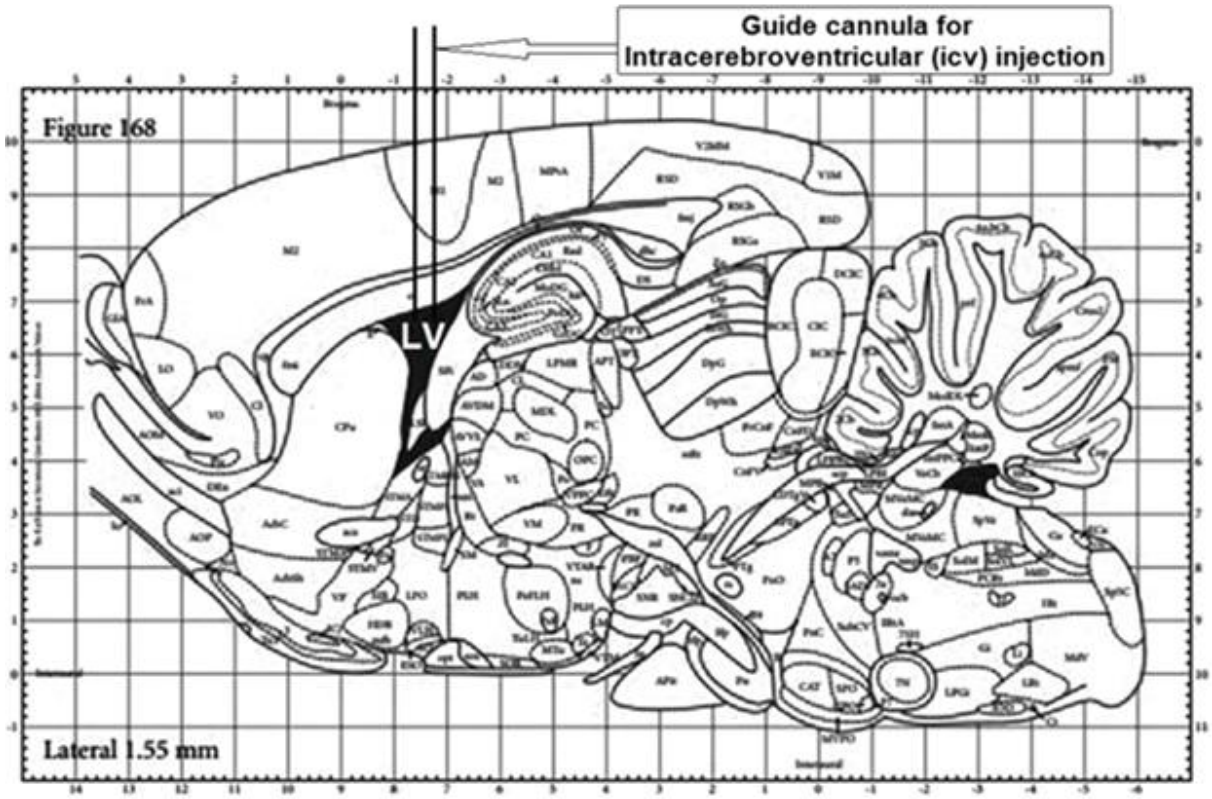
تصویر ۱ محل قرارگیری کانول راهنما در بطن جانبی را به‌صورت ترسیمی، که از اطلس مغز موش صحرایی [۱۱] اقتباس شده است، نشان می‌دهد.

رفتارهای درد به‌دنبال تزریق داخل عضلانی فرمالین

نمودار ۱ منحنی‌های مربوط به پاسخ درد پس از وارد کردن سر سوزن تزریقی و تزریق داخل عضلانی سالین نرمال و فرمالین ۲/۵ درصد به عضله گاستروکنیموس در بازه‌های زمانی پنج دقیقه‌ای را نشان می‌دهد. مدت زمان لیسیدن پای خلفی متعاقب واردکردن به‌تنهایی سر سوزن و تزریق داخل عضلانی سالین نرمال به ترتیب ۰/۳۴ ± ۰/۵ و ۰/۵۴ ± ۰/۸۳ ثانیه فقط در پنج دقیقه اول به دست آمد. تعداد لرزش‌های پای خلفی پس از وارد کردن به تنهایی سر سوزن و تزریق داخل عضلانی سالین نرمال به ترتیب ۰/۲۳ ± ۱/۵ و ۰/۲۷ ± ۲/۰ فقط در پنج دقیقه اول مشاهده شد. متعاقب تزریق داخل عضلانی فرمالین مدت زمان لیسیدن پای خلفی در پنج دقیقه‌های اول و ششم تا هشتم نسبت به پنج‌دقیقه‌های دوم، سوم، چهارم، پنجم، نهم، دهم، یازدهم و دوازدهم افزایش معنی‌دار ($p < ۰/۰۰۱$) نشان داد. به‌عبارت‌دیگر به‌دنبال تزریق عضلانی فرمالین پاسخ درد لیسیدن به صورت دو مرحله‌ای ایجاد شد (مرحله اول: دقایق صفر تا پنج و مرحله دوم: دقایق ۳۱ تا ۴۰). ازطرف‌دیگر، تعداد لرزش‌های پای خلفی در پنج دقیقه‌های اول و پنجم تا نهم نسبت به پنج دقیقه‌های دوم، سوم، چهارم، دهم، یازدهم و دوازدهم افزایش معنی‌دار ($p < ۰/۰۰۱$) نشان داد. به‌عبارت‌دیگر به‌دنبال تزریق عضلانی فرمالین پاسخ درد مربوط به لرزش‌های پا به صورت دو مرحله‌ای ایجاد شد (مرحله اول: دقایق صفر تا پنج و مرحله دوم: دقایق ۲۶ تا ۴۵).

[9] One-way analysis of variance (ANOVA)
[10] Tuckey post hoc test

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



تصویر ۱ – مقطع طولی که از اطلس پاکسینوس و واتسون [۱۱] اقتباس شده است و موقعیت ترسیمی کانول راهنما در بطن جانبی مغز را نشان می‌دهد.

اثر کورکومین بر درد عضلانی

اثر تجویز خوراکی کورکومین بر مراحل درد فرمالینی عضلانی در نمودار ۲ نشان داده شده است. تجویز کورکومین به مقدار ۶/۲۵ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن اثر معنی داری بر روی پاسخ‌های درد فرمالینی نداشت ولی تجویز خوراکی کورکومین در مقادیر ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن به‌طور معنی‌داری پاسخ‌های مرحله اول ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۳,۲۰) = ۲۳/۵۶$) و مرحله دوم ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۳,۲۰) = ۳۴/۳۳$) لیسیدن پا و پاسخ‌های مرحله اول ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۳,۲۰) = ۲۵/۹۰$) و مرحله دوم ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۳,۲۰) = ۹۰/۶۷$) لرزش‌های پا را کاهش داد.

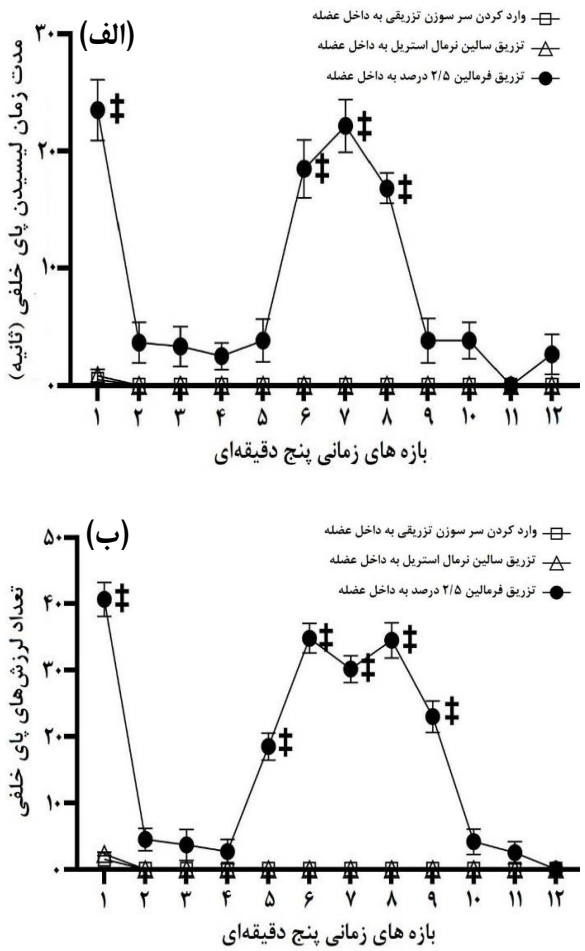
اثر مرکزی نالوکسان بر عملکرد کورکومین

نمودار ۳ اثر تجویز خوراکی کورکومین و تزریق نالوکسان به داخل بطن جانبی مغز بر درد عضلانی ناشی از تزریق فرمالین را نشان می‌دهد. تجویز خوراکی حامل کورکومین به‌همراه تزریق داخل بطنی مغزی نالوکسان در مقادیر ۰/۵ و ۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی به داخل بطن جانبی مغز تغییر معنی‌داری در پاسخ‌های مربوط به لیسیدن و لرزش‌های پای خلفی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده داخل بطن مغزی سالین نرمال ایجاد نکرد. ازطرف‌دیگر، تزریق نالوکسان با مقدار ۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی پس از تجویز خوراکی کورکومین با مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن و قبل از تزریق فرمالین، اثر ضددردی ایجاد شده توسط کورکومین در مرحله اول ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۴,۲۵) = ۱۹/۰۰$) و مرحله دوم ($p < ۰/۰۱۰$ و $F(۴,۲۵) = ۲۷/۵۰$) لیسیدن پا و مرحله اول ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۴,۲۵) = ۱۶/۸۹$) و مرحله دوم ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۴,۲۵) = ۹۰/۹۴$) لرزش‌های پا را مهار کرد.

اثر مرکزی آ ام۲۵۱ بر عملکرد کورکومین

نمودار ۴ اثر تجویز خوراکی کورکومین و تزریق آ ام۲۵۱ به‌داخل بطن جانبی مغز بر کاهش درد عضلانی ناشی از تزریق فرمالین را نشان می‌دهد. شدت درد فرمالینی متعاقب تزریق آ ام۲۵۱ به‌تنهایی در مقادیر ۰/۵ و ۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی به‌داخل بطن جانبی تغییر نکرد؛ اما، تزریق

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۱- پاسخ‌های درد شامل لیسیدن پنجه پا (الف) و تعداد لرزش‌های پا (ب) در حیوانات به‌دنبال وارد کردن سر سوزن تزریقی و تزریق سالین نرمال و فرمالین به داخل عضله گاستروکنیموس در موش‌های صحرایی. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. تعداد حیوان در هرگروه شش سر موش صحرایی بود. ‡: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با پنج دقیقه های دوم تا پنجم و نهم تا دوازدهم را در نمودارهای الف نشان می دهد. ‡: اختلاف معنی دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با پنج دقیقه های دوم تا چهارم و دهم تا دوازدهم را در نمودار ب نشان می‌دهد.

آ ام۲۵۱ (۲ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی) پس از تجویز خوراکی کورکومین با مقدار ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن و قبل از تزریق فرمالین، از اثرات ضددردی ایجاد شده توسط کورکومین در مرحله اول ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۴,۲۵) = ۲۰/۹۴$) و مرحله دوم ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۴,۲۵) = ۴۱/۷۴$) لیسیدن پا و همچنین مرحله اول ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۴,۲۵) = ۱۹/۷۷$) و مرحله دوم ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(۴,۲۵) = ۸۷/۸۰$) لرزش‌های پا جلوگیری کرد.

فعالیت حرکتی به دنبال خوراندن کورکومین و تزریق داخل بطن مغزی نالوکسان و آ ام۲۵۱

تعداد شکست پرتوهای نور در گروه دریافت‌کننده سالین نرمال ۶/۵۰ ± ۹۸/۶۶ در ۵ دقیقه بود. تجویز خوراکی کورکومین، حامل کورکومین و تزریق داخل بطنی داروها و نیز تجویز توام داروها در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین نرمال تغییر معنی‌داری در تعداد قطع اشعه در جعبه فعالیت پرتو نور ایجاد نکردند ($p > ۰/۰۵$ ، نمودار ۵).

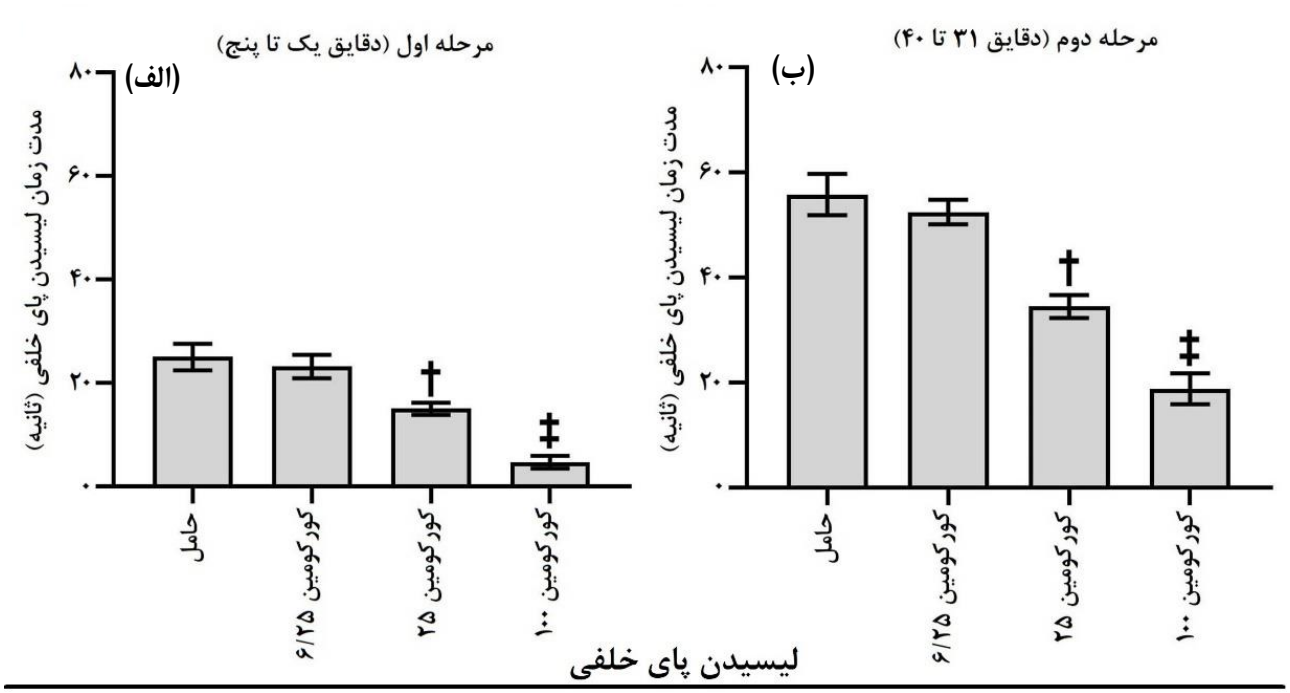
بحث

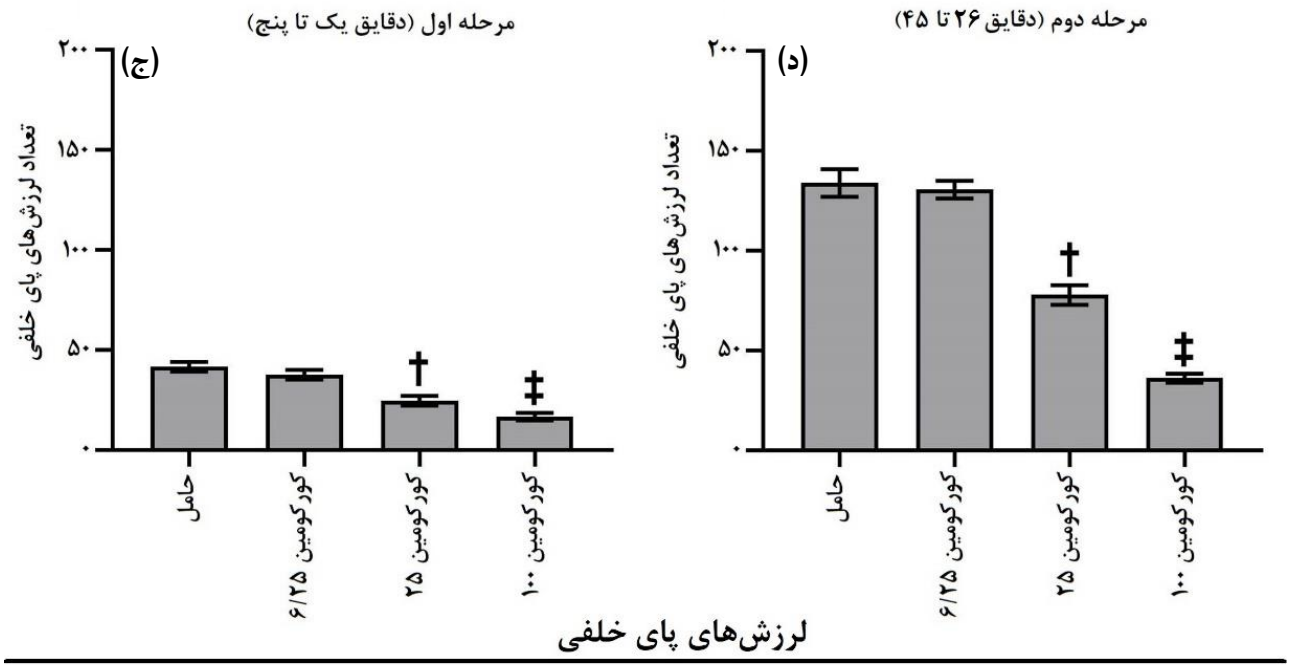
در این مطالعه تزریق فرمالین به عضله گاستروکنیموس موش صحرایی یک رفتار دو مرحله‌ای مشخص درد ایجاد کرد که این پاسخ‌های رفتاری شامل لیسیدن و لرزش‌های پای تزریق شده بودند. واردکردن سر سوزن تزریقی و تزریق سالین نرمال استریل به داخل عضله گاستروکنمیوس پاسخ‌های رفتاری درد قابل‌توجهی ایجاد نکردند. از آزمون درد فرمالینی مکرراً برای بررسی مکانیسم‌های درد در مطالعات استفاده شده است. رفتارهای درد به دنبال تزریق فرمالین به کف پا به صورت لیسیدن، گاز گرفتن، بلندکردن، و لرزش‌های پای تزریق‌شده به‌صورت دو مرحله‌ای گزارش شده است و پردازش‌های رفلکسی لرزش‌های پا به سطح نخاعی و لیسیدن و گازگرفتن ناحیه تزریق شده به‌سطح فوق‌نخاعی نسبت داده شده اند [۱۲]. رفتارهای درد دو مرحله‌ای مشابهی متعاقب تزریق فرمالین ۲/۵ درصد به عضله گاستروکنیموس موش‌های صحرایی نیز گزارش شده است [۱۳]. مرحله اول (مرحله نوروژنیک[11]) ناشی از تحریک مستقیم گیرنده‌های درد توسط فرمالین می‌باشد و مرحله دوم (مرحله التهابی) به علت آزاد شدن واسطه‌های التهابی بروز می‌کند [۱۴].

در مطالعه حاضر، تجویز خوراکی کورکومین پاسخ‌های درد را در هر دو مرحله اول و دوم درد عضلانی ناشی از تزریق فرمالین کاهش داد. کورکومین مکانیسم‌های مختلف ایجادکننده درد را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳]. برای مثال، در مدل درد دهانی صورتی[12] ناشی از تزریق فرمالین به لب بالا، علاوه از ایجاد اثرات ضد دردی در مراحل اول و دوم، کورکومین دامنه جریان‌های الکتریکی کانال های یونی حساس

[11] Neurogenic phase
[12] Orofacial pain

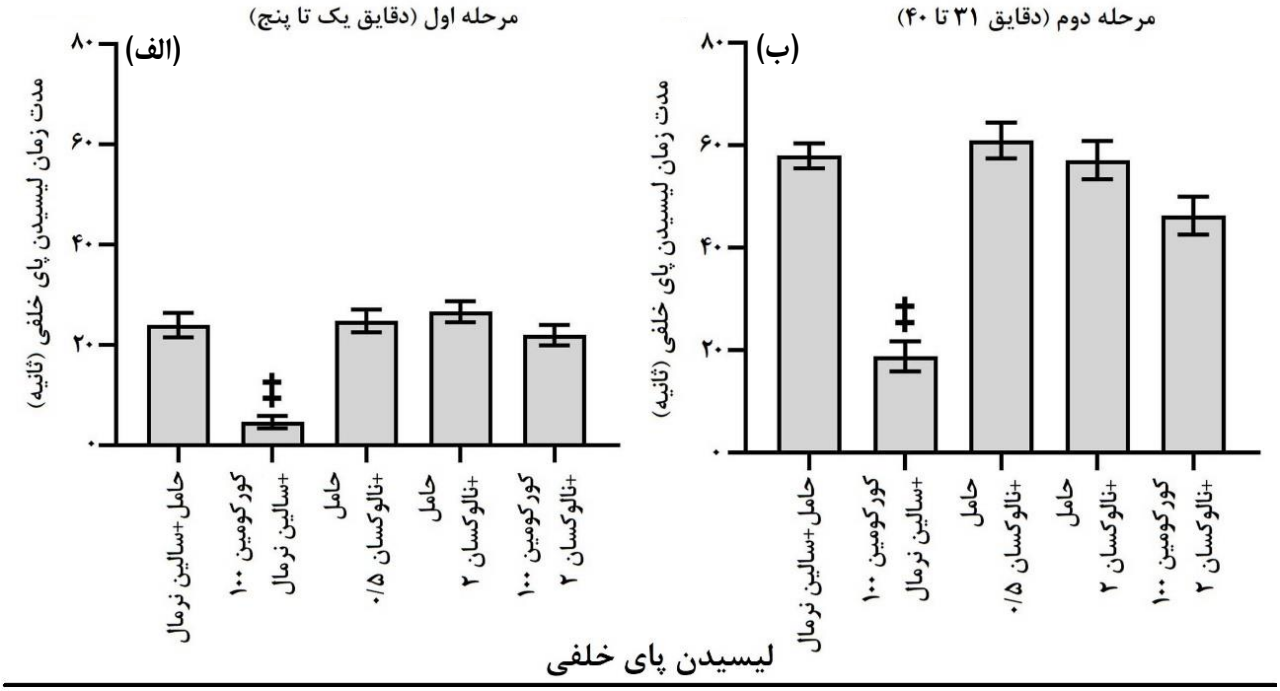
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

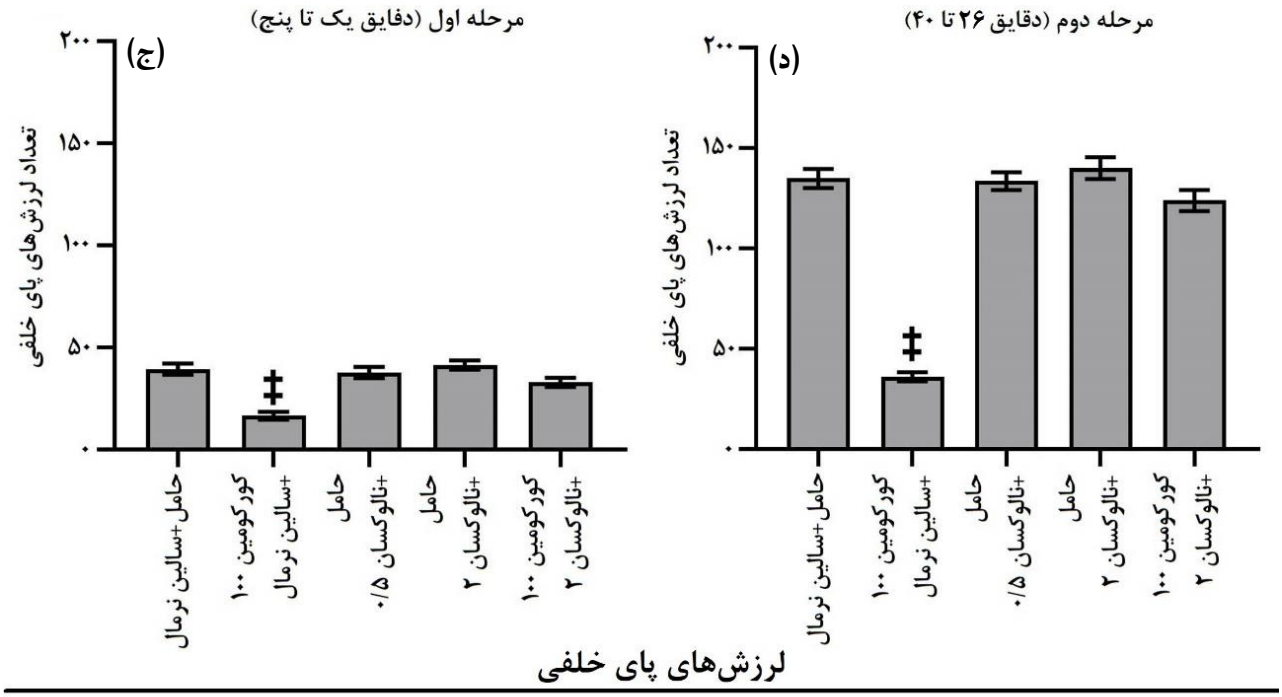




نمودار ۲- اثر تجویز خوراکی کورکومین بر پاسخ‌های درد شامل لیسیدن پای خلفی در مرحله اول (الف) و مرحله دوم (ب) و لرزش‌های پای خلفی در مرحله اول (ج) و مرحله دوم (د) به‌دنبال تزریق فرمالین به عضله گاستروکنیموس در موش‌های صحرایی. حامل، کورکومین (۶/۲۵، ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) ۴۵ دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین به روش گاواژ خورانده شدند. داده‌های نمودارها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده است. تعداد حیوان در هرگروه شش سر موش صحرایی بود. †: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۱$ با گروه حامل را نشان می دهد. ‡: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با گروه حامل را نشان می‌دهد.

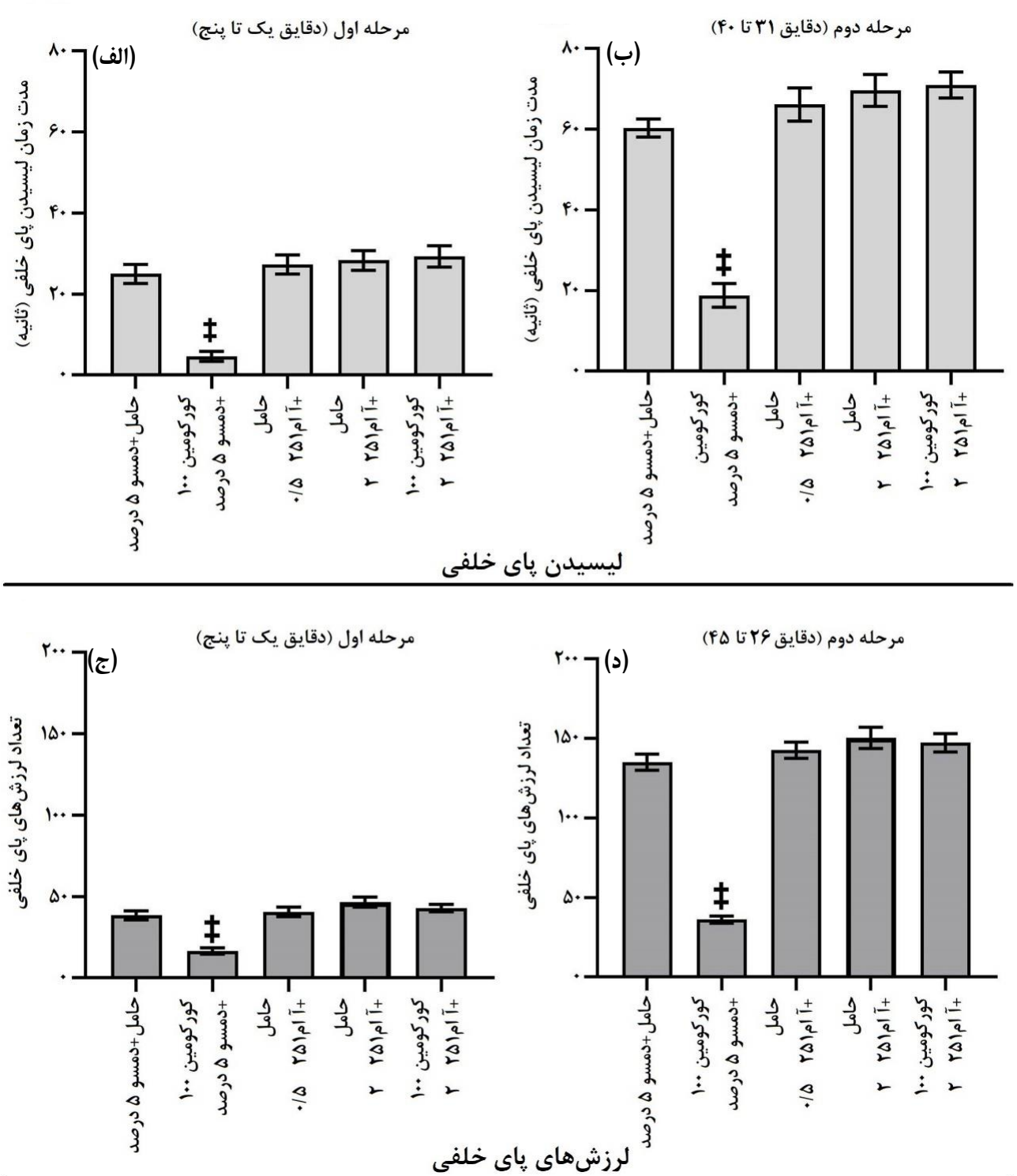
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]





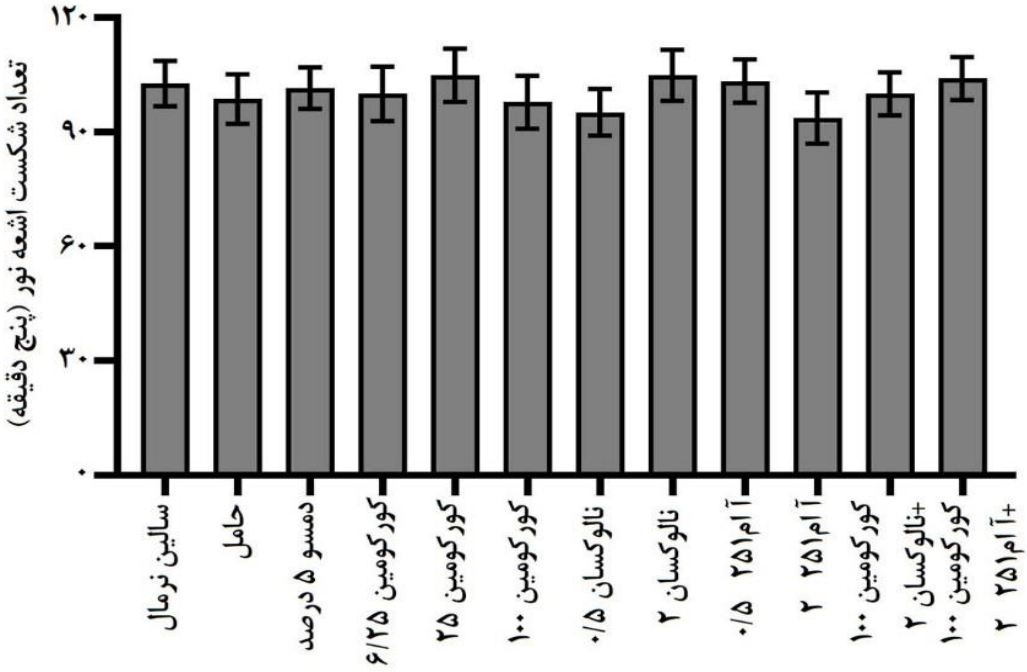
نمودار ۳- اثر تزریق نالوکسان به بطن جانبی مغز پس از تجویز خوراکی حامل کورکومین و کورکومین (۱۰۰ میکروگرم) بر پاسخ‌های درد شامل لیسیدن پای خلفی در مرحله اول (الف) و دوم (ب) و لرزش‌های پای خلفی در مرحله اول (ج) و دوم (د) ناشی از تزریق فرمالین به عضله گاستروکنیموس در موش‌های صحرایی. خوراندن حامل، کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) به روش گاواژ ۴۵ دقیقه و تزریق داخل بطن مغزی نالوکسان (۰/۵ و ۲ میکروگرم) پنج دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین انجام شدند. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده است. تعداد حیوان در هر گروه شش سر موش صحرایی بود. ‡: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با بقیه گروه‌ها را نشان می‌دهد.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ٤- اثر تزریق آ ام۲۵۱ به بطن جانبی مغز پس از تجویز خوراکی حامل کورکومین و کورکومین (۱۰۰ میکروگرم) بر پاسخ‌های درد شامل لیسیدن پای خلفی در مرحله اول (الف) و دوم (ب) و لرزش‌های پای خلفی در مرحله اول (ج) و دوم (د) ناشی از تزریق فرمالین به عضله گاستروکنیموس در موش‌های صحرایی. خوراندن حامل، کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) به روش گاواژ ۴۵ دقیقه و تزریق داخل بطن مغزی آ ام۲۵۱ (۰/۵ و ۲ میکروگرم) پنج دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین انجام شدند. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نمایش داده شده است. تعداد حیوان در هرگروه شش سر موش صحرایی بود. ‡: اختلاف معنی‌دار در سطح $p < ۰/۰۰۱$ با بقیه گروه‌ها را نشان می‌دهد.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۵- اثر تزریقات داروها بر تعداد شکست اشعه نور به‌دنبال حرکت موش‌های صحرایی در جعبه فعالیت پرتو نور. داده‌های بدست‌آمده از شش سر موش صحرایی در هر گروه. خوراندن حامل، کورکومین (۶/۲۵، ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن) به روش گاواژ ۴۵ دقیقه و تزریق داخل بطن مغزی نالوکسان (۰/۵ و ۲ میکروگرم) و آ ام۲۵۱ (۰/۵ و ۲ میکروگرم) پنج دقیقه قبل از تزریق داخل عضلانی فرمالین انجام شدند. در نمودارها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین نشان داده شده‌اند. بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$).

به اسید[13] را در نورون های عقده سه قلو[14] کاهش داد [۱۵]. به‌علاوه، در مدل درد القا شده با تزریق کف پایی فرمالین، اثرات کاهندگی کورکومین بر مراحل اول و دوم آن توسط گلی بن کلامید[15]، مهارکننده کانال‌های پتاسیمی وابسته به آتی‌پی[16] مهار شد که نشان می‌دهد کورکومین با تغییر نفوذپذیری کانال‌های پتاسیمی می‌تواند شدت درد را تغییر بدهد [۱۶]. از اثر مستقیم کورکومین در ساختارهای فوق نخاعی درگیر در پردازش مکانیسم‌های درد گزارشی ارائه نشده است، ولی چون کورکومین به راحتی از سدخونی مغزی عبور کرده و توسط مایع مغزی نخاعی در همه ساختمان‌های مغزی منتشر می‌شود [۵]، این احتمال وجود دارد که بخشی از اثرات ضددردی کورکومین به‌علت اثر بر ساختارهای مذکور باشد. اگرچه اثر کورکومین در پردازش موضعی، نخاعی و فوق‌نخاعی درد ناشی از تزریق فرمالین به عضله مورد بررسی قرار نگرفته است، کورکومین غلظت سیتوکین‌های التهابی را در عضله اسکلتی پس از ورزش کاهش داده است [۱۷]. به‌علاوه، در دردهای عضلانی تاخیری پس از ورزش[17] کورکومین اثر تخفیف‌دهندگی ایجاد کرده و باعث کاهش سطوح سرمی کراتین کیناز شده است [۱۸].

در مطالعه حاضر تزریق نالوکسان به بطن جانبی پس از تجویز خوراکی حامل کورکومین، اثری بر پاسخ‌های درد ایجادشده توسط تزریق فرمالین به عضله نداشت. با این وجود، تزریق نالوکسان به بطن جانبی از اثر ضددردی درد ناشی از تجویز حاد یا طولانی مدت کورکومین بر درد قرنیه‌ای حاد را مهار کند [۱۰]. تزریق موضعی نالوکسان، کلوسینا‌موکس[18] (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های مو)، نالترین‌دول[19] (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های دلتا) و نور-بینالتورفیمین[20] (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های کاپا) به تنهایی بر شدت

[13] Acid-sensing ion channels
[14] Trigeminal ganglion
[15] Glibenclamide
[16] ATP-dependent K+ channels inhibitor

[17] Exercise-induced muscle damage and delayed-onset muscle soreness
[18] Clocinnamox
[19] Naltrindole
[20] Nor-binaltorphimine

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

درد ناشی از تزریق کف پایی کاراگینان[21] اثر نگذاشتند، ولی اثر ضددردی ناشی از تزریق کف پایی کورکومین را مهار کردند که نشان می‌دهد هر سه نوع گیرنده اپیوئیدی در عملکرد ضد درد موضعی کورکومین می‌توانند نقش داشته باشند [۱۹]. در مطالعه‌ای دیگر در موش سفید کوچک آزمایشگاهی، درد استخوان ناشی از سرطان توسط کورکومین تخفیف یافته است و این اثر توسط تزریق محیطی نالوکسان مهار شده است [۲۰]. نقش گیرنده‌های اپیوئیدی در عملکرد ضددردی عصاره گیاهان دارویی نیز بررسی شده است. به‌عنوان‌مثال تجویز سیستمیک نالوکسان از اثر کاهندگی درد حاصل از عصاره الکلی گیاه سلوسیا کریستاتا[22] در مدل‌های درد احشایی اسید استیکی و پیکری فرمالینی جلوگیری کرده است [۲۱]. در مدل درد فرمالینی کف پایی، نالوکسانازین[23] (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های مو) کاهش مرحله دوم درد حاصل از خوراندن اسانس گیاه تیموس پرسیکوس[24] را مهار کرده است [۲۲]. تابه‌حال گزارشی مبنی بر نقش موضعی، نخاعی و فوق‌نخاعی گیرنده‌های اپیوئیدی در عملکرد کاهش دهندگی درد عضلانی کورکومین ارائه نشده است.

در مطالعه حاضر تزریق داخل بطن مغزی آ ام۲۵۱ توانست اثر ضددردی ایجاد شده توسط تجویز خوراکی کورکومین را مهار کند. در مطالعات متعددی، برای بررسی مشارکت گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۱ از آ ام۲۵۱، آنتاگونیست گیرنده‌های مذکور، استفاده شده است [۱۹، ۹]. دو نوع گیرنده کانابینوئیدی مهم، گیرنده‌های نوع ۱ و نوع ۲ هستند که گیرنده‌های نوع ۱ عمدتاً در سیستم عصبی مرکزی و گیرنده‌های نوع ۲ بیشتر در خارج از سیستم عصبی مرکزی یافت می شوند و فعال شدن هر دو نوع گیرنده می‌تواند اثرات ضددردی را در موقعیت‌های مختلف ایجاد کند [۲۳]. تزریق موضعی آ ام۶۳۰[25] (آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۲) اثر ضددردی کورکومین در مدل درد ناشی از تزریق کف پایی کاراگینان را معکوس کردند و وی‌دی‌ام۱۱[26] (مهارکننده بازجذب آناندامید[27]) اثر کورکومین را تقویت کرد که نشان می‌دهد گیرنده‌های کانابینوئیدی می‌توانند عملکرد موضعی کورکومین در درد را پردازش کنند [۱۹]. بااین‌وجود، درباره نقش گیرنده‌های کانابینوئیدی در سطوح نخاعی و فوق‌نخاعی در اثر ضددرد کورکومین بر درد عضلانی مطالعه‌ای صورت نگرفته است.

در مطالعه حاضر، تجویز به‌تنهایی و یا توأم کورکومین، نالوکسان و آ ام۲۵۱ اختلالی در فعالیت حرکتی به علت آرام‌بخشی (کاهش فعالیت) و یا حساس‌شدن (افزایش فعالیت) ایجاد نکردند. بیشترِ، اما نه همگی داروهای ضددرد ممکن است تا حدودی، به‌دلیل کاهش یا افزایش فعالیت حرکتی، رفتار درد را تحت تأثیر قرار بدهند و درنتیجه، پاسخ‌های درد ممکن است صرفاً به‌دلیل اثر ضددردی این داروها نباشد. بنابراین، رفتار حرکتی باید در کنار رفتار درد ارزیابی شود [۲۴]. در همین رابطه گزارش شده است که تزریق داخل‌نخاعی کورکومین بدون اثر بر فعالیت حرکتی، رفتار درد را در مدل کف پایی درد فرمالینی کاهش می‌دهد [۲۵]. به‌علاوه، در مطالعه مربوط به بررسی اثر ضددردی ویتامین ث، تزریق داخل بطن مغزی نالوکسان و آ ام۲۵۱ فعالیت حرکتی را تحت تاثیر قرار ندادند [۹].

نتیجه‌گیری

کورکومین یک ماده با اثرات ضددردی و ضد التهابی بالا است که مکانیسم‌های مختلفی برای ایجاد اثر ضددردی به خدمت می‌گیرد؛ بااین‌وجود، مکانیسم مرکزی ایجاد کننده بی‌دردی توسط کورکومین هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست. در مطالعه حاضر مشاهده شد کورکومین احتمالا با اثر بر مراکز تعدیل درد در سیستم عصبی مرکزی می‌تواند در درد عضلانی اثر تخفیف‌دهندگی داشته باشد و احتمالا گیرنده‌های اپیوئیدی و کانابینوئیدی مرکزی در این اثر نقش دارند. شناخت مکانیسم‌های درگیر در اثر ضد دردی مواد موثر گیاهان دارویی به یافتن داروهایی موثرتر برای بهبود روش‌های مدیریت درد بسیار سودمند هستند.

سپاسگزاری

از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه تقدیر و تشکر می گردد.

[21] Carrageenan
[22] *Celosia cristata*
[23] Naloxonazine
[24] *Thymus persicus*
[25] AM631
[26] VDM11
[27] Anadamide reuptake inhibitor

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

ملاحظات مالی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه (پژوهانه شماره ۱۴۰۰–۰۵–۱۳/۴۹۳-10-D) انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ا.ت.: ایده و طراحی مطالعه، نظارت بر انجام مطالعه، آنالیز داده‌ها و نگارش مقاله؛ ا.ع.: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها و نگارش مقاله؛ ن.ن.: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها، اصلاح مقاله؛ ف. س. ت: انجام مطالعه و تایید محل کانول در داخل بطن جانبی مغز وجمع آوری داده‌ها و اصلاح مقاله.

فهرست منابع

[1] Rogozea L, Dinu EA, Constantin D, Leaşu FG, Self-medicating for pain: A public health perspective. ***Am J Ther*** 27 (2020) e387-e391.

[2] Carter GT, Duong, V, Ho S, Ngo KC, Greer CL, Weeks DL, Side effects of commonly prescribed analgesic medications. ***Phys Med Rehabil Clin*** 25 (2014) 457-470.

[3] Razavi BM, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H, A review of therapeutic potentials of turmeric (Curcuma longa) and its active constituent, curcumin, on inflammatory disorders, pain, and their related patents. ***Phytother Res*** 35 (2021) 6489-6513.

[4] Tsagareli N, Tsiklauri N, Kvachadze I, Tsagareli, MG, Endogenous opioid and cannabinoid systems contribute to antinociception produced by administration of NSAIDs into the insular cortex of rats. ***Biomed Pharmacother*** 131 (2020) 110722.

[5] Wilson-Poe AR, Morgan MM, Aicher SA, Hegarty DM, Distribution of CB1 cannabinoid receptors and their relationship with mu-opioid receptors in the rat periaqueductal gray. ***Neuroscience*** 213 (2012) 191-200.

[6] Sluka KA, Radhakrishnan R, Benson CJ, Eshcol JO, Price MP, Babinski K, Audette KM, Yeomans DC, Wilson SP, ASIC3 in muscle mediates mechanical, but not heat, hyperalgesia associated with muscle inflammation. ***Pain*** 129 (2007) 102-112.

[7] Mathews KD, Stephan CM, Laubenthal K, Winder TL, Michele DE, Moore SA, Campbell K, Myoglobinuria and muscle pain are common in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2I. ***Neurology*** 76 (2011) 194-195.

[8] DeSantana JM, da Cruz KM, Sluka KA, Animal models of fibromyalgia. ***Arthritis Res Ther*** 15 (2013) 1-13.

[9] Erfanparast A, Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Esmaeilou Y, Daneshyar R, Raissian D, Opioid and CB1 receptor involvement in central anti-nociceptive effect of vitamin C in the formalin-induced pain model in rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2022) 223-232.

[10] Tamaddonfard E, Hamzeh GF, Hamzeh GN, Effect of curcumin on morphine-induced antinociception in acute corneal pain in rats. ***Int J Vet Sci Res***, 4 (2010) 127-131.

[11] Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. New York: Elsevier, Academic Press, 2007.

[12] Asgharieh-Ahari M, Tamaddonfard E, Erfanparast A, Soltanalinejad-Taghiabad F, Histamine and its H1 receptors in the ventral pallidum mediate formalin-induced pain-related behaviors through this region and spinal cord opioid receptors. ***Behav Pharmacol*** 10 (2023) 1097

[13] Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Cheraghiyan S, Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: Role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. ***Vet Res Forum*** 9 (2018) 329-335.

[14] Porro CA, Cavazzuti M, Spatial and temporal aspects of spinal and brain stem activation in the formalin pain model. ***Prog Neurobiol*** 41 (1993) 565-607.

[15] Wu Y, Qin D, Yang H, Fu H, Evidence for the participation of acid-sensing ion channels (ASICs) in the antinociceptive effect of curcumin in a formalin-induced orofacial inflammatory model. ***Cell Mol Neurobiol*** 37 (2017) 635-642.

[16] De Paz-Campos MA, Chávez-Piña AE, Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Evidence for the participation of ATP-sensitive potassium channels in the antinociceptive effect of curcumin. ***Korean J Pain*** 25 (2012) 221-227.

[17] Jäger R, Caldwell AR, Sanders E, Mitchell JB, Rogers J, Purpura M, Oliver JM, Curcumin reduces muscle damage and soreness following muscle-damaging exercise. ***Faseb J*** 31 (2017) lb766–lb766.

[18] Fang W, Nasir Y, The effect of curcumin supplementation on recovery following exercise-induced muscle damage and delayed-onset muscle soreness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. ***Phytother Res*** 35 (2021) 1768-1781.

[19] Aguiar DD, Gonzaga ACR, Teófilo ALH, Miranda FA, de Castro Perez A, Duarte IDG, Romero TRL, Curcumin induces peripheral antinociception by opioidergic and cannabinoidergic mechanism: Pharmacological evidence. ***Life Sci*** 293 (2022) 120279.

[20] Zhao G, Shi Y, Gong C, Liu T, Nan W, Ma L, Wu Z, Da C, Zhou K, Zhang H, Curcumin exerts antinociceptive effects in cancer-induced bone pain via an endogenous opioid mechanism. ***Front Neurosci*** 15 (2021) 696861.

[21] Islam S, Shajib Md S, Ahmed T, Antinociceptive effect of methanol extract of *Celosia cristata* Linn. in mice. ***BMC Complement Altern Med*** 16 (2016) 400.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[22] Abed DZ, Sadeghian R, Mohammadi S, Akram M, *Thymus persicus* (Ronniger ex Rech. f.) Jalas alleviates nociceptive and neuropathic pain behavior in mice: Multiple mechanisms of action. ***J Ethnopharmacol*** 283 (2022) 114695.

[23] Anthony AT, Rahmat S, Sangle P, Sandhu O, Khan S, Cannabinoid receptors and their relationship with chronic pain: a narrative review. ***Cureus*** 12 (2020) e10436

[24] Cortright DN, Matson DJ, Broom DC, New frontiers in assessing pain and analgesia in laboratory animals. ***Expert Opin Drug Discov*** 9 (2008) 1099-1108.

[25] Han YK, Lee SH, Jeong HJ, Kim MS, Yoon MH, Kim WM, Analgesic effects of intrathecal curcumin in the rat formalin test. ***Korean J Pain*** 25 (2012) 1-6.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

The role of central opioid and CB1 cannabinoid receptors in the antinociceptive effect of curcumin on the formalin-induced muscle pain in rats

Nabat Naqshbandi, Esmaeal Tamaddonfard*, Amir Erfanparast, Farhad Soltanalinejad-Taghiabad

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 25 June 2023 Accepted: 24 July 2023

Abstract

Background and aim: Curcumin, the biologically active ingredient of turmeric (*Curcuma longa*), affects pain processing at different levels. Local mechanisms of action of curcumin are somewhat known, but the central effects at the spinal and supraspinal levels have been less investigated. In this study, the effect of oral administration of curcumin on the formalin-induced muscle pain was investigated. In addition, naloxone (a non-selective opioid receptor antagonist) and AM251 (a cannabinoid 1 receptor antagonist) were used to clarify the possible central mechanism of action of curcumin.

Methods: For intracerebroventricular (ICV) injections, one stainless steel guide cannula was implanted into in the left lateral ventricle of the brain in anaesthetized rats. Muscle pain was induced by intramuscular (IM) injection of formalin (2.5%, 50 µl) in the right gastrocnemius muscle, and the number of paw flinches and the time spent licking and biting of the injected paw were recorded at 5-min blocks for 1 h.

Results: A marked biphasic pain response was observed due to formalin injection. Oral administration of curcumin at doses of 25 and 100 mg/kg significantly ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively) decreased both phases of muscle pain. Pain intensity was not influenced by alone ICV injection of naloxone and AM251 ($p > 0.05$), whereas the suppressive effect of 100 mg/kg curcumin was inhibited by ICV administration of 2 µg naloxone and 2 µg AM251 ($p < 0.001$). All the above-mentioned treatments did not alter locomotor activity.

Conclusion: These results showed that curcumin produced an antinociceptive effect in muscle pain. Central opioid and cannabinoid receptors might be involved in the antinociception induced by curcumin.

Keywords: Lateral ventricle, Muscle pain, Curcumin, Opioid receptors, Cannabinoid receptors

Please cite this article as follows:

Naqshbandi N, Tamaddonfard E, Erfanparast A, Soltanalinejad-Taghiabad F, The role of central opioid and CB1 cannabinoid receptors in the antinociceptive effect of curcumin on the formalin-induced muscle pain in rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 32-45.

*Corresponding authors: e.tamaddonfard@urmia.ac.com, e.tamaddonfard@gmail.com (ORCID: 0000-0001-8240-5885)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]