Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 33, No. 2, Summer 2023 ORIGINAL ARTICLE

The effect of six weeks of aerobic exercise and melatonin on MBP gene expression and pain threshold in an experimental model of diabetic neuropathic pain

***Mohammad Ali Bosveit*[1], *Ahmad Kaki*[2]**
[1] *Master student, Department of Sports Physiology, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran*
[2]*Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran*

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

Abstract

Background: Diabetic peripheral neuropathy is one of the most common chronic complications of diabetes. The aim of this study was the effect of six weeks of aerobic training and melatonin on MBP gene expression and pain threshold in an experimental model of diabetic neuropathic pain.
Materials and methods: Forty 8-week-old male Wistar rats (weight range 204 ± 11.3 g) were randomly divided into five groups (n=8 each) including: diabetic neuropathy (50 mg / kg streptozotocin intraperitoneal injection), diabetic melatonin neuropathy (mg / kg 10 melatonin daily for 6 weeks), diabetic neuropathy exercise (30 minutes of aerobic exercise at 15 meters per minute, 5 days a week for 6 weeks), diabetes melatonin neuropathy and healthy exercise and control. After confirmation of diabetic neuropathy by behavioral tests, exercise protocol and supplementation were performed. MBP gene expression in spinal cord tissue was measured by real-time technique.
Results: Exercise and melatonin reduced the nervous system's sensitivity to thermal hyperalgesia and mechanical allodynia (P=0.026). Aerobic exercise with melatonin significantly increased MBP gene expression compared to diabetic neuropathy group (P =0.001).
Conclusion: Aerobic exercise and melatonin appear to reduce the complications of diabetic neuropathy by increasing MBP protein. It is recommended to use aerobic exercise with melatonin for diabetics to reduce the neuropathic pain of diabetes.
Keywords: *Aerobic exercise, Melatonin, Myelin base protein, Neuropathic pain of diabetes.*

Cited as: Bosveit MA, Kaki2 A. The effect of six weeks of aerobic exercise and melatonin on MBP gene expression and pain threshold in an experimental model of diabetic neuropathic pain. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2023; 33(2): **133-142.**

Correspondence to: Ahmad Kaki
Tel: *+98 9166039439*
E-mail: ahvaz.kaki@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0003-4022-2348
Received: 22 Nov 2022; **Accepted:** 8 Jan 2023

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۳، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۲، صفحات ۱۳۳ تا ۱۴۲

Original Article

اثر شش هفته تمرین هوازی و ملاتونین بر بیان ژن MBP و آستانه درد در مدل تجربی درد نوروپاتی دیابت

محمدعلی بوصویط[۱]، احمد کاکی[۲]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران
[۲]استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *نوروپاتی محیطی دیابت، یکی از شایع‌ترین عوارض مزمن دیابت است. هدف پژوهش حاضر اثر شش هفته تمرین هوازی و ملاتونین بر بیان ژن MBP و آستانه درد در مدل تجربی درد نوروپاتی دیابت بود.*

روش بررسی: *۴۰ سر موش صحرایی نر ویستار ۸ هفته‌ای (محدوده وزنی ۱۱/۳ ±۲۰۴ گرم) به‌طور تصادفی در پنج گروه ۸ سری، شامل نوروپاتی دیابت (۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم استرپتوزوسین تزریق درون صفاقی)، نوروپاتی دیابت ملاتونین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ملاتونین روزانه به مدت ۶ هفته)، نوروپاتی دیابت تمرین (۳۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۱۵ متر در دقیقه، ۵ روز در هفته به مدت ۶ هفته)، نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین و کنترل سالم قرار گرفتند. پس از تأیید ایجاد نوروپاتی دیابت توسط آزمودن‌های رفتاری، پروتکل تمرین و مصرف مکمل اجرا گردید. میزان بیان ژن MBP در بافت نخاع با تکنیک ریل تایم اندازه‌گیری شد. آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی برای تحلیل آماری استفاده شد.*

یافته‌ها: *تمرین و ملاتونین موجب کاهش حساسیت سیستم عصبی به هایپرآلژزیا حرارتی و آلودینیای مکانیکی شد (P=۰/۰۲۶). تمرین هوازی به همراه ملاتونین باعث افزایش معنی‌دار میزان بیان ژن MBP نسبت به گروه نوروپاتی دیابت شد (P=۰/۰۰۱).*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد که تمرین هوازی و ملاتونین با افزایش پروتئین MBP باعث کاهش عوارض نوروپاتی دیابتی می‌شود. پیشنهاد می‌شود از تمرین هوازی به همراه مصرف ملاتونین برای بیماران دیابتی به‌منظور کاهش درد نوروپاتیک دیابت استفاده شود.*

واژگان کلیدی: *تمرین هوازی، ملاتونین، پروتئین‌پایه میلین، درد نوروپاتیک دیابت.*

مقدمه

نوروپاتی دیابتی، یکی از شایع‌ترین عوارض مزمن دیابت است که با طیفی از تغییرات عملکردی و ساختاری در اعصاب محیطی مشخص می‌شود (۱). این آسیب‌ها موجب اختلال در توانایی حرکات عضلات، حس طبیعی و نوروپاتی دردناک می‌شوند.(۲) پژوهشگران بر این باورند که یکی از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مهم درگیر در نوروپاتی محیطی دیابت، دیملیناسیون (Demyelination) اعصاب محیطی است (۳). نقش غلاف میلین بسیار بیشتر از عایق‌های غیرفعال برای آکسون ها هستند. آن‌ها را به‌عنوان سنسورهای حیاتی آکسون در نظر می‌گیرند که انرژی موردنیاز برای عملکرد آکسون ها را فراهم می‌کنند. یک ایده نوظهور این است که اختلال در انرژی زیستی طبیعی بین سلول‌های شوان و آکسون درنتیجه هیپرگلیسمی با تجمع متابولیت های سمی رخ می‌دهد (۱)، به‌طوری‌که جذب گلوکز اضافی عمدتاً توسط سلول‌های شوان باعث اختلال متابولیکی در این سلول‌ها شده و منجر به افزایش سطوح گلوکز اضافی و محصولات متابولیکی در

آدرس نویسنده مسئول: اهواز، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز، احمد کاکی
(**email**: ahvaz.kaki@yahoo.com)
ORCID ID: 0000-0003-4022-2348
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۹/۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۱۸

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

آکسون‌ها می‌شود. پژوهش‌ها چندین تغییر مورفولوژی در فیبرهای میلین دار اعصاب محیطی درنتیجه هیپرگلیسمی مشاهده کرده‌اند. این تغییرات شامل فرورفتگی میلین در آکسوپلاسم(فولدینگ ها infoldings) ، تخلیه میلین در سیتوپلاسم سلول شوان(برون تاخوردگی outfoldings) همچنین تغییر در تراکم میلین مانند بریدگی‌های غیرطبیعی گسترده و جدا شدن غیرطبیعی لامینای میلین است (۴). تحقیقات نشان داده‌اند که این اختلالات درنتیجه تغییر در تنظیم پروتئین‌های مهم در فرآیند تولید میلین سازی است.(۵) یکی از اصلی‌ترین پروتئین‌های غشایی سلول‌های میلین، پروتئین‌پایه میلین (Myelin basic protein) است (۶). MBP پروتئین مهم در فرایند تولید میلین در سیستم عصبی است که در حفظ ساختمان صحیح میلین ، تنظیم تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و واکنش با لیپیدهای غشاء غلاف میلین و ثبات عملکردی به لیپیدهای میلین نقش دارد. افزایش بیان MBP در بافت عصبی باعث تقویت میلیناسیون می‌شود (۷). تحقیقات نشان داده‌اند که سطوح پروتئین MBP در فیبرهای عصبی بیماران دیابتی تنظیم منفی می‌شود.(۸) مطالعات بی‌شماری سطح سرمی پروتئین MBP را به‌عنوان شاخصی برای ارزیابی میزان آسیب به بافت میلین سیستم عصبی در نظر گرفته‌اند (۴, ۵). بنابراین، با توجه به نقش مهم پروتئین MBP در رشد سلول‌های میلین و کاهش سطوح این پروتئین در DPN، عامل که بتواند این نقص فیزیولوژیکی را در دیابت تنظیم مثبت کند، به‌عنوان ابزار درمانی مطرح می‌شود. نتایج حاصل از مطالعات اخیر نشان داده است فعالیت‌های هوازی به‌عنوان یک راهبرد غیر دارویی با افزایش سطوح پروتئین‌های شوک گرمایی، افزایش سطوح سایتوکین‌های ضدالتهابی، کاهش فعالیت میکروگلیاهای نخاع، افزایش بیان نوروترفین‌ها و کاهش سطوح رادیکال‌های آزاد در سیستم عصبی توانسته است از تخریب پیشروندِ نورون‌های حسی جلوگیری کند و حساسیت نوسیسپتورها به عوامل درد زا را کاهش دهد (۹). از طرفی ملاتونین به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی ازجمله داروهای کاندید جهت کاهش آسیب نورونی و همچنین کاهش درد نوروپاتیک ناشی از دیابت مطرح‌شده است. تحقیقات نشان داده است که ملاتونین با تنظیم مثبت بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ازجمله؛ SOD ، کاتالاز و GSH-Px و همچنین از طریق مهار مسیرهای التهابی بر درد نوروپاتیک دیابت اثرگذار است (۱۰). علیرغم اثربخشی تمرین هوازی و ملاتونین بر بیماران دیابتی با درد نوروپاتی (۹, ۱۱, ۱۲)، تاکنون مطالعات محدودی اثر تعاملی تمرین هوازی و تزریق ملاتونین به‌عنوان یک مداخله درمانی بر پروتئین‌های سلولی درگیر در میلین سازی سیستم عصبی محیطی و ارزیابی پاسخ‌های رفتاری درد در موش‌های صحرایی با درد نوروپاتی دیابت صورت گرفته است. بنابراین در این تحقیق اثر شش هفته تمرین هوازی و ملاتونین بر بیان ژن MBP و آستانه درد در مدل تجربی درد نوروپاتی دیابت موردبررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این تحقیق تجربی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفتگی با محدوده وزنی ۱۱/۳±۲۰۴ گرم از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه و در گروه‌های چهارتایی در قفس‌های استاندارد پلی کربنات در شرایط دمایی ۲±۲۲ درجه سانتی گراد تحت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی – روشنایی و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش نگهداری شدند. بعد از گذشت یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، آشناسازی با نوار گردان و دست‌کاری، موش‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه (n = ۸) نوروپاتی دیابت، نوروپاتی دیابت ملاتونین، نوروپاتی دیابت تمرین، نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین و سالم کنترل تقسیم شدند. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز با کد (IR.IAU.AHVAZ.REC.1401.146) مورد تایید قرار گرفت.

القاء دیابت: پس از اتمام پروتکل آشناسازی و متعاقب ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، القاء دیابت با تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین(Streptozocin(STZ (Sigma, St. Louis, MO)؛ حل‌شده در بافر سیترات ۰/۰۵ مولار با pH:۴/۵ ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌منظور ایجاد دیابت نوع ۱ صورت گرفت.(۱۳, ۱۴) به موش‌های غیر دیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات ۰/۰۵ مولار با pH:۴/۵ به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست بر روی ورید دم، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (Glucotrend 2، شرکت روشه آلمان) اندازه‌گیری و موش‌های صحرائی که قند خون آن‌ها بیشتر از ۲۵۰ (میلی‌گرم/دسی لیتر)، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. برای اطمینان از عدم بازگشت قند خون، در طول دوره برنامه تمرینی هر هفته و نیز پایان دوره، قند خون موش‌ها اندازه‌گیری شد (۱۵).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

تزریق ملاتونین: دو هفته پس از القای دیابت با تأیید درد نوروپاتیک دیابتی، همراه با شروع پروتکل تمرین هوازی، گروه‌های نوروپاتی دیابت ملاتونین، نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین، جهت جلوگیری از ایجاد هایپرآلژزی نوروپاتیک دیابتی، ماده ملاتونین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت درون صفاقی، حل‌شده در سالین حاوی اتانول، به‌طور روزانه و به مدت ۶ هفته تزریق گردید (۱۶).

آزمون‌های رفتاری

پیش از القاء دیابت، به‌منظور سازگاری جهت آزمون‌های رفتاری، حیوانات سه روز در معرض آزمایش (دو بار برای هر آزمون) قرار گرفتند. دو هفته پس از القای دیابت، آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتیک به‌عنوان شاخص وقوع شرایط پاتولوژیکی نوروپاتی دیابت و برای تأیید و میزان درد نوروپاتیک از تمامی گروه‌ها به عمل آمد(۱۷-۱۹). به‌منظور بررسی اثرات طولانی‌مدت تمرین و تزریق ملاتونین هر هفته و تا پایان پروتکل تمرین هوازی و تزریق ملاتونین آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتیک اجرا شد، برای اجتناب از عوامل مداخله‌گر نظیر اثرات ضد دردی القاء شده توسط استرس آزمایش‌های رفتاری میان ساعت ۷ تا ۱۰ صبح انجام شد (۱۹).

آزمون هات پلیت: برای اندازه گیری تغییر آستانه درد حرارتی (هایپرآلژزیای حرارتی) از آزمون هات پلیت استفاده شد. این آزمون بر اساس روش والف (Woolfe) و مکدونالد (Macdonald) انجام گرفت (۲۰, ۲۱). برای انجام این آزمون، از دستگاه هات پلیت مدل ام اچ -۹۵۰۰ ساخت شرکت برج صنعت آزما که دارای یک صفحه فلزی به قطر ۱۹ سانتی‌متر و محفظه‌ای از جنس پلکسی گلاس (۳۰×۲۵×۲۵ سانتی‌متر) استفاده شد. دستگاه مجهز به زمان‌سنج و ترموستات بود. شدت درجه گرمایی صفحه دستگاه در ۲±۵۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. قبل از انجام آزمون، برای آشنایی، موش‌ها به مدت ۲ دقیقه بر روی صفحه دستگاه قرار گرفتند؛ سپس دستگاه روشن شد تا دمای صفحه دستگاه به دمای موردنظر ثابت شود. حیوان بر روی صفحه داغ قرار گرفت و هم‌زمان با آن، زمان‌سنج دستگاه روشن شد. زمانی که حیوان شروع به لیسیدن، بالا بردن و یا لرزیدن پا کرد، به‌عنوان نقطه پایانی و شاخص احساس درد تلقی شد و فوراً زمان‌سنج متوقف و حیوان از دستگاه خارج می‌شد. مدت‌زمان تأخیر در پس کشیدن پنجه (Paw withdrawal latency) و یا فاصله زمانی شروع قرار گرفتن حیوان بر روی صفحه داغ تا پیدایش پاسخ به درد توسط حیوان، در سه مرحله و به فاصله ۵ دقیقه در گروه¬های مختلف برحسب ثانیه اندازه گیری شد؛ و میانگین آن‌ها به‌عنوان زمان تأخیر ثبت گردید. زمان عدم واکنش حیوان به صفحه داغ ۳۰ ثانیه (Cut of time) در نظر گرفته شد.

آزمون آلودینیای مکانیکی: به‌منظور اندازه‌گیری، حیوان روی یک شبکهٔ سیمی و داخل یک محفظهٔ پلکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار گرفت. جهت عادت کردن حیوانات به محیط جدید ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، درون محفظه شفاف و روی صفحهٔ مشبک قرار گرفتند. در ادامه به‌منظور سنجش آلودینیای مکانیکی، از تارهای مختلف Von Frey در محدوده ۲ تا ۶۰ گرم (۶۰، ۲۶، ۱۵، ۱۰، ۸، ۶، ۴، ۲) (ساخت شرکت (Stoelting Inc جهت سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. هر آزمایش با تار دارای کمترین وزن شروع می‌شد و در صورت عدم ایجاد پاسخ، به ترتیب از تارهای با وزن بالاتر استفاده می‌گردید. همچنین چنانچه دو بار متوالی پاسخ (بلند کردن پا توسط حیوان) مشاهده می‌گردید. همان وزنه به‌عنوان آستانه پس کشیدن پنجه (Paw withdrawal threshold(PWT)) ثبت می‌شد و آزمون خاتمه می‌یافت. در مقابل، اگر حیوان به هیچ‌یک از تارها ازجمله تار شماره ۶۰ پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به‌عنوان آستانهٔ پاسخ در نظر گرفته می‌شد. هر آزمایش سه بار و به‌تناوب حداقل سه دقیقه تکرار شد و میانگین آن‌ها به‌عنوان آستانهٔ پس کشیدن پنجه منظور گردید (۲۲).

پروتکل تمرین هوازی: پس از اطمینان از حصول نوروپاتی دیابت در موش‌های صحرایی نر، پروتکل تمرین هوازی به مدت شش هفته اجرا شد. در پژوهش حاضر پروتکل تمرین هوازی بر اساس مطالعه چانگ هوان (Chang-Hun Chae) و همکاران (۲۰۱۱) انجام گرفت؛ ابتدا به‌منظور خوگیری به شرایط آزمایشگاه، نوار گردان و دست‌کاری حیوانات ۵ روز در هفته به مدت ۱۰ -۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بروی نوار گردان راه رفتند. سپس گروه‌های ورزشی نوروپاتی دیابت تمرین، نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین در معرض تمرین نوار گردان، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته قرار گرفتند (۲۳). سرعت و مدت تمرین نوار گردان هر هفته به‌تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۴ تا ۱۵ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۴ تا ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم و ۱۷ تا ۱۸ متر در دقیقه برای۳۰ دقیقه در هفته پنجم و ششم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری‌های به‌دست‌آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه‌داشته شد. تمام جلسات تمرینی در پایان سیکل خواب حیوانات و بین ساعت ۱۶-۱۸ عصر برگزار شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

استخراج نمونه و روش اندازه‌گیری: در پایان شش هفته برنامه تمرینی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها به‌وسیله‌ی تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) بی‌هوش شدند. برای بررسی متغیرهای بیوشیمیایی، تحت شرایط استریل و مطابق روش گلدرد (Gelderd) و چوپین (Chopin) سال ۱۹۷۷(۲۴)، سریعاً قطعه نخاعی حاوی بخش خلفی نخاع از سطح L4 تا L6 که سگمنت های نخاعی مربوطه، در موش‌های نر نژاد ویستار در ناحیه مهره‌های T13-L1 ستون فقرات است، ابتدا ناحیه موردنظر مشخص گشت و با برش در پائین ترین بخش ممکن از ستون فقرات جدا شد. سپس ستون فقرات با استفاده از کانال مرکزی به‌عنوان شاخص، به بخش قدامی و خلفی تفکیک شد و بخش خلفی نخاع در ناحیه مربوطه را به‌عنوان نمونه، در نیتروژن ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش‌های ملکولی در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

ریل تایم (Real Time-PCR): حدود ۵۰ میلی‌گرم از بافت نخاع جهت استخراج RNA کل به نسبت ۱ به ۱۰ با استفاده از کیت QIAzol Lysis Reagent هموژن گردید. به‌منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول در دمای ۴ سانتی‌گراد، به مدت ۱۰ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ شد. سپس به نسبت ۱ به ۰/۵ با محلول کروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به‌شدت تکان داده شد. محصول در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۵ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت یک به نیم با محلول ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ده دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۰ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ شد.Pellet حاوی RNA در محلول اتانول شستشو و در ۲۰ Lμ آب RNase-free حل گردید. غلظت RNA موردسنجش واقع شد طبق شرکت (Eppendorf - Germany) و به نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تلخیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA تک‌رشته‌ای از پرایمر (Oligo dt MWG-Biotech, Germany) و آنزیم نسخه‌برداری معکوس (Fermentas) و بر اساس پروتکل مربوطه انجام شد. از تکنیک RT-qPCR جهت تأیید بیان ژن MBP به‌صورت کمی استفاده شد، هر واکنش PCR با استفاده از دستگاه (PCR master mix Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه ABI Step One (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems. Foster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲۰ ثانیه، ۶۰-۵۸ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. ضمن اینکه از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید. نسبت بیان ژن‌های موردبررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle(CT)) مورد ارزیابی قرار گرفتند. با استفاده از قرار دادن داده‌ها در فرمول $R - 2^{-(\Delta\Delta CT)}$ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمالیز شده و بیان ژن‌های گروه سالم به‌عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد. مشخصات پرایمرهای سنتز شده در جدول ۱ ذکر شده است.

تحلیل داده‌ها

جهت تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون کلوموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. برای بررسی معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه و در صورت معنی‌داری، جهت تعیین تفاوت بین میانگین‌های دوگروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-22 در سطح معنی‌داری ۰/۵ (P<۰/۰۵) انجام شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که وزن اولیه گروه‌ها اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت (P=۰/۳۲۸)، اما در هفته‌های پایانی پژوهش، میانگین تغییرات وزن موش‌های گروه‌های

جدول ۱. مشخصات توالی پرایمر های ژن‌های مورد استفاده در پژوهش

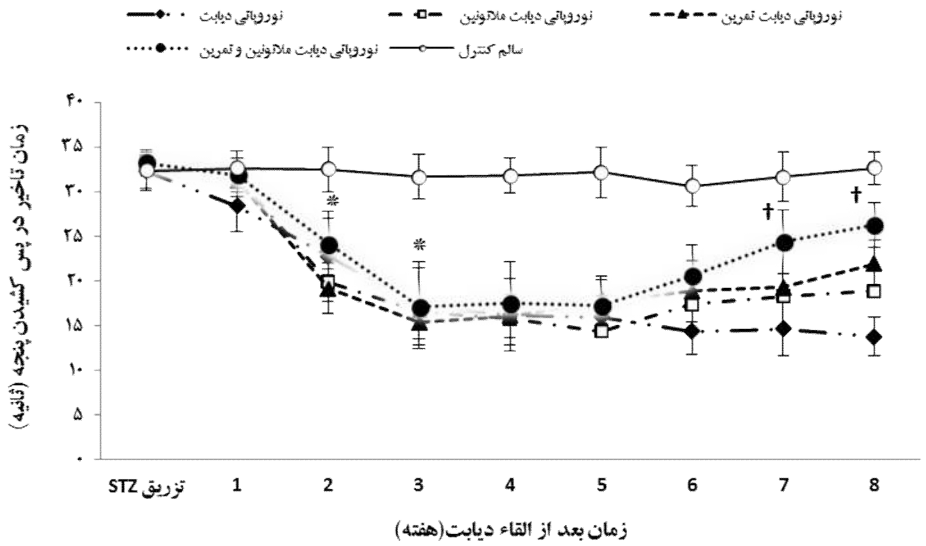
نام ژن	شماره (Accession)	توالی رفت (Forward)	توالی معکوس (Reverse)	طول قطعه محصول
پروتئین پایه میلین (MBP)	XM_039096571.1	5′- GGACACCTCCCCATCCCTCT-3′ دمای ذوب(Tm): ۶۲/۵۵ محتوای(GC): ۶۵/۰۰	5′- TGCGTTTCTCTTACCCCCACA-3′ دمای ذوب(Tm): ۶۱/۶۵ محتوای(GC): ۵۲/۳۸	۲۳۱
ژن کنترل (GAPDH)	NM_017008.4	5′-GACATGCCGCCTGGAGAAAC-3′ : دمای ذوب(Tm): ۶۱/۶۵ محتوای(GC): ۶۰/۰۰	5′-AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3′ : دمای ذوب(Tm): ۶۰/۹۲ محتوای(GC): ۵۵/۰۰	92

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار وزن بدن و سطح گلوکز خون در موش‌های گروه‌های مختلف

متغیر		گروه‌ها				
		نوروپاتی دیابت (n = ۸)	نوروپاتی دیابت ملاتونین (n = ۸)	نوروپاتی دیابت تمرین (n =۸)	نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین (n = ۸)	کنترل سالم (n =۸)
وزن (گرم)	القا دیابت	۲۰۵/۴±۱۳/۱	۲۰۴/۶±۱۱/۵	۲۱۰/۶±۹/۶	۱۹۸/۸±۹/۱	۲۰۶/۸±۱۱/۴
	هفته دوم	۱۹۸/۰±۱۰/۲	۱۹۶/۱±۱۲/۲	۲۰۳/۳±۸/۷	۱۹۴/۵±۱۳/۵	۲۱۴/۶±۱۱/۱
	هفته چهارم	۱۸۵/۵±۱۰/۴	۱۸۵/۶±۱۲/۱	۱۸۷/۴±۶/۹	۱۸۴/۴±۷/۳	۲۲۹/۳±۹/۱
	هفته ششم	۱۶۰/۱±۸/۱*	۱۸۸/۵±۱۱/۳*	۱۸۶/۰±۶/۴*	۱۶۸/۰±۷/۹*	۲۴۲/۸±۸/۱
	هفته هشتم	۱۴۱/۰±۷/۴*	۲۰۶/۴±۱۰/۷*	۲۱۰/۴±۹/۸*	۲۰۱/۸±۱۰/۹*	۲۵۸/۵±۹/۸
گلوکز خون	القا دیابت	۴۲۱/۹±۱۱۳/۱*	۴۶۳/۹±۹۴/۲*	۴۹۵/۱±۷۱/۶*	۴۵۴/۵±۱۱۰/۸*	۱۰۶/۸±۱۳/۸
	هفته دوم	۴۶۵/۴±۸۱/۱	۵۲۳/۶±۷۵/۱	۵۲۲/۴±۵۷/۹	۵۲۹/۳±۸۳/۱	۱۰۸/۱±۱۳/۸
	هفته چهارم	۵۱۵/۹±۶۱/۳	۵۱۹/۵±۶۷/۳	۵۲۲/۴±۳۴/۸	۴۹۵/۵±۹۴/۹	۱۰۲/۱±۱۴/۱
	هفته ششم	۵۶۳/۴±۴۱/۰	۴۶۹/۴±۶۱/۳	۴۳۴/۵±۵۵/۱	۴۰۳/۶±۵۶/۵	۱۰۱/۶±۱۳/۳
	هفته هشتم	۶۰۱/۹±۲۴/۱†	۴۳۰/۹±۸۹/۲†	۳۵۵/۳±۶۰/۸†	۳۶۷/۹±۷۳/۹†	۱۰۴/۳±۱۷/۷

کلیه مقادیر جدول به‌صورت انحراف استاندارد ± میانگین می‌باشند. * اختلاف معنی‌دار با گروه سالم کنترل ($P<0.05$). † اختلاف معنی‌دار با گروه نوروپاتی دیابتی ($P<0.05$).



نمودار ۱. تغییرات زمان تأخیر در پس کشیدن پنجه در آزمون هایپرآلژزیای حرارتی گروه‌های مختلف * اختلاف معنی‌دار با گروه سالم کنترل (P<۰/۰۵). † اختلاف معنی‌دار با گروه نوروپاتی دیابتی (P<۰/۰۵).

نوروپاتی دیابت نسبت به گروه کنترل سالم به‌صورت معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین، میانگین تغییرات وزن گروه‌های نوروپاتی دیابت ملاتونین، نوروپاتی دیابت تمرین و نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین نسبت به گروه نوروپاتی دیابت اگرچه پس از شش هفته تمرین افزایش یافت، اما این افزایش معنی‌دار نبود (P=۰/۰۶۳) (جدول ۲).

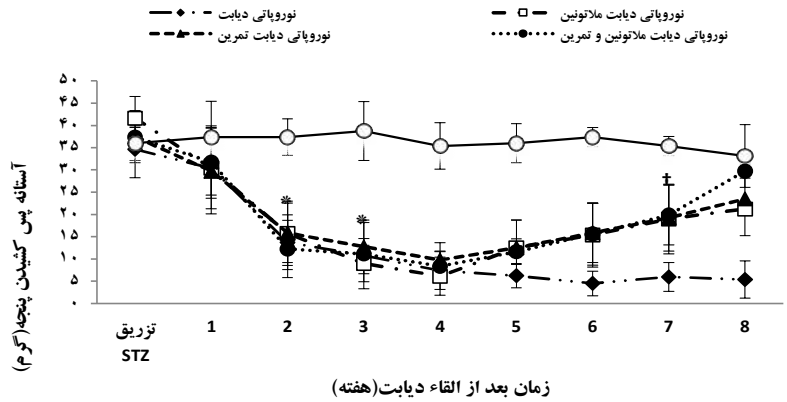
پس از القاء دیابت، سطوح گلوکز خون به‌صورت معنی‌داری در گروه‌های نوروپاتی دیابت افزایش یافت (P=۰/۰۰۱) و این اختلاف تا پایان دوره پژوهش در مقایسه با گروه کنترل سالم همچنان معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱)، همچنین، در پایان برنامه تمرینی و مکمل دهی، غلظت گلوکز خون گروه نوروپاتی دیابت ملاتونین، نوروپاتی دیابت تمرین و نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین نسبت به گروه نوروپاتی دیابت به‌صورت معنی‌داری پایین‌تر بود (P=۰/۰۰۱) (جدول ۲).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

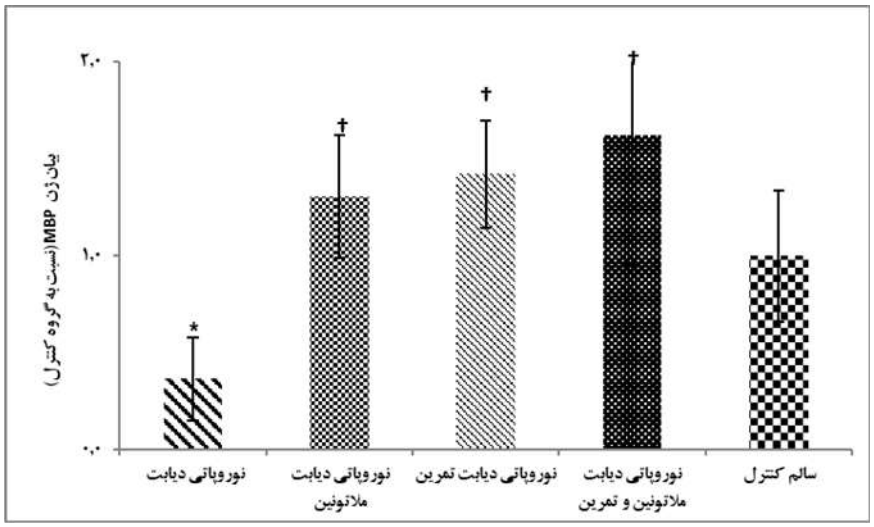
میانگین مدت‌زمان تأخیر در پس کشیدن پنجه در آزمون هات پلیت دو هفته پس از القاء دیابت در گروه‌های نوروپاتی دیابت نسبت به گروه‌های سالم به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین در هفته‌های پایانی اجرای پروتکل تمرین هوازی و مکمل ملاتونین، میانگین مدت‌زمان تأخیر در پس کشیدن پنجه در آزمون هایپرآلژزیای حرارتی در گروه نوروپاتی دیابت ملاتونین، نوروپاتی دیابت تمرین و نوروپاتی ملاتونین و تمرین نسبت به گروه نوروپاتی دیابت به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۱).

دو هفته بعد از القاء دیابت، میانگین تغییرات آستانه پس کشیدن پنجه در آزمون آلودینیای مکانیکی در گروه‌های نوروپاتی دیابت نسبت به گروه‌های سالم به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۵). از طرفی در هفته‌های پایانی اجرای پروتکل، میانگین تغییرات آزمون آلودینیای مکانیکی در گروه‌های نوروپاتی دیابت ملاتونین، نوروپاتی دیابت تمرین و نوروپاتی ملاتونین و تمرین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه نوروپاتی دیابت داشتند (P=۰/۰۲۶) (نمودار ۲).

با توجه به میانگین گروه‌ها، مشخص شد که القاء دیابت موجب کاهش معنی‌دار در میزان بیان ژن MBP موش‌های نوروپاتی دیابت در مقایسه با گروه سالم کنترل شد (P=۰/۰۰۱). همچنین میزان بیان ژن MBP در گروه‌های نوروپاتی دیابت ملاتونین، نوروپاتی تمرین و نوروپاتی دیابت ملاتونین و تمرین به‌طور معناداری نسبت به گروه نوروپاتی دیابتی بالاتر بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۳).



نمودار ۲. تغییرات آستانه پس کشیدن پنجه در آزمون آلودینیای مکانیکی گروه‌های مختلف * اختلاف معنی‌دار با گروه سالم کنترل (P<0.05). † اختلاف معنی‌دار با گروه نوروپاتی دیابتی (P<۰/۰۵).



نمودار ۳. میزان بیان ژن MBP در بخش خلفی نخاع گروه‌های مختلف * اختلاف معنی‌دار با گروه سالم کنترل (P<0.05). † اختلاف معنی‌دار با گروه نوروپاتی دیابتی (P<۰/۰۵).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

بحث

در پژوهش حاضر اثر تمرین هوازی و مصرف ملاتونین برون‌زا بر میزان بیان ژن MBP در موش‌های مبتلابه درد نوروپاتی دیابت و همچنین آستانه پاسخ به آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتی، هایپرآلژزیا حرارتی (حساسیت سیستم عصبی به محرک‌های دردناک) و آلودینیای مکانیکی (حساسیت سیستم عصبی به محرک‌های بدون درد) موردبررسی قرار گرفت. یافته‌های پژوهش نشان داد که پس از القاء دیابت و اثبات درد نوروپاتی دیابت ناشی از تزریق استرپتوزوسین، تمرین هوازی به همراه مصرف ملاتونین، میزان بیان ژن MBP در بخش خلفی نخاع و آستانه پاسخ به آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتی در گروه‌های نوروپاتی دیابت تمرین، نوروپاتی دیابت ملاتونین و نوروپاتی دیابت تمرین و ملاتونین در مقایسه با گروه نوروپاتی دیابت به‌طور معنی‌داری افزایش‌یافته بود. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های شوان در پاتوفیزیولوژی نوروپاتی محیطی دیابت نقش مهمی دارند (۲۵). سلول‌های شوان بسیاری از جنبه‌های عملکرد آکسون را تنظیم می‌کنند، به‌طوری‌که اختلال در متابولیسم آن‌ها توسط دیابت منجر به تجمع واسطه‌های نوروتوکسیک می‌شود و تولید فاکتورهای حمایتی عصبی را به خطر می‌اندازد و به دژنراسیون آکسون، اختلال عملکرد اندوتلیال و نوروپاتی دیابتی کمک می‌کنند.(۲۶, ۲۷) سلول‌های شوان برای متابولیسم گلوکز اضافی سازگار نیستند، در هیپرگلیسمی به‌عنوان تنها محل مسیر پلیول و منبع گلوکوتوکسیسیته Glucose neurotoxicity هستند. استرس مزمن ناشی از هیپرگلیسمی طولانی‌مدت، طیف متنوعی از مسیرهای سیگنالینگ که در بیان ژن‌هایی که نقش مهمی در فعال شدن مسیرهای التهابی، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و اختلال در حمایت تروفیک در سلول‌های شوان رادارند فعال می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که تنظیم مثبت این مسیرهای پیام‌رسان در سلول‌های شوان منجر به اختلال در غلاف میلین شده که به نوروپاتی محیطی دیابتی کمک می‌کند (۲۷, ۲۸). تحقیقات زیادی تغییرات مورفولوژیکی سلول‌های شوان را در نوروپاتی دیابتی انسان نشان داده‌اند (۲۸)، در بسیاری از مدل‌های تجربی نوروپاتی دیابت، کاهش بیان پروتئین‌های مرتبط با میلین و عوامل تغذیه‌ای مشتق از سلول شوان Schwann cell-derived trophic factors را به‌عنوان شاخص‌های اختلال عملکرد سلول شوان در نظر می‌گیرند (۵). یکی از پروتئین‌های مهم در اجزای اصلی غلاف میلین، MBP است که ارزیابی این پروتئین در بافت و سرم را به‌عنوان شاخصی برای سنجش میزان آسیب به بافت میلین سیستم عصبی در نظر گرفته‌اند (۴). بر این اساس ما بیان MBP را در بافت نخاع موش‌های القاء شده با STZ را ارزیابی کردیم، نتایج حاصل از داده‌های این پژوهش نشان داد که بیان این پروتئین در موش‌های با درد نوروپاتی دیابتی کاهش معنی‌داری داشته است. تحقیقات متعددی کاهش سطوح این پروتئین را در مدل‌های تجربی و انسانی در نوروپاتی محیطی دیابت نشان داده‌اند (۵). یکی از مکانیسم‌های بهبود آسیب عصب محیطی ساخت مجدد میلین است. با توجه به نقش مهم پروتئین MBP در حفظ ساختمان صحیح میلین در سیستم عصبی محیطی و اثرگذاری عوامل ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بر سلول‌های شوان تولیدکننده این پروتئین، در این تحقیق فرض بر این بود که آیا این تغییرات در پروتئین MBP ناشی از هیپرگلیسمی، ممکن است با درمان تمرین هوازی و ملاتونین خنثی شود و بیان این پروتئین افزایش یابد. یافته‌های مطالعه حاضر این موضوع را مورد تائید قرارداد و نشان داد که تمرین هوازی و ملاتونین به‌تنهایی و همراه باهم قادر به مقابله با کاهش این پروتئین شده است. از طرفی، آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتیک(هایپرآلژزیا حرارتی و آلودینیای مکانیکی) که تائید کننده افزایش تخریب پیشروندِ غلاف میلین و آکسون ها و حساسیت نوسیسپتورها به عوامل دردزا و غیر دردزا است در پاسخ به این محرک‌ها بهبودیافته بود. بنابراین به نظر می‌رسد که تمرین هوازی و ملاتونین برون‌زا از طریق افزایش میزان بیان ژن MBP، پتانسیل درمانی مؤثر در مقابل درد نوروپاتی ناشی از دیابت باشد. در طی پژوهش‌های گذشته، چندین مکانیسم مانند بهبود آنژیوژنز، کاهش آپوپتوز، افزایش بیان نروتروفین ها، مهار سایتوکین های التهابی برای توضیح اثرات محافظتی سیستم عصبی توسط تمرین‌های هوازی پیشنهادشده است (۳۱-۲۹). همچنین شواهد موجود نشان می‌دهد ملاتونین هورمونی است که مهم‌ترین فعالیت‌های بیولوژیکی آن، القاء کننده خواب، آنالژزی، آنتی‌اکسیدان قوی، حذف‌کننده طیف وسیعی از رادیکال‌های آزاد، دارای اثرات ضدالتهابی، پیشگیری از آسیب میتوکندری و آپوپتوز در بدن می باشد.(۱۰) تحقیقات نشان داده‌اند که ملاتونین با تنظیم مثبت بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، ازجمله SOD، کاتالاز و GSH-Px و همچنین از طریق مهار مسیرهای التهابی بر درد نوروپاتیک دیابت اثرگذار است (۳۲). بنابراین این احتمال وجود دارد که فعالیت هوازی و ملاتونین برون‌زا به‌واسطه فعال کردن فاکتور رونویسی NRF2، تولید پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش سطح استرس اکسیداتیو در سلول‌های شوان، افزایش انواع فاکتورهای

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

نوروتروفیک مربوط به باسازی اعصاب، کاهش نشانگرهای آپوپتوزی در اعصاب محیطی، ترمیم غشاهای میتوکندری های آسیب‌دیده در سلول‌های عصبی، بهبود آنژیوژنز و کاهش هیپوکسی نورونی منجر به فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ رشد و تمایز سلول‌های شوان و افزایش بیان پروتئین‌های میلین ساز BMP شده و باعث تقویت میلیناسیون و افزایش قطر آکسون می‌شود و از تخریب پیشروندِ نورون های حسی ناشی از دیابت جلوگیری کرده و حساسیت نوسیسپتورها به عوامل درد زا را کاهش داده است. بااین‌حال، عدم اندازه‌گیری سایر پروتئین‌های سازندهٔ میلین مانند Myelin proteolipid protein(PLP)، oligodendrocyte Myelin glycoprotein(MOG) و Myelin Associated Glycoprotein(MAG) که درنتیجه نوروپاتی محیطی دیابت تنظیم منفی می‌شوند(۳۳) در پژوهش حاضر به‌عنوان یک محدودیت از بحث دقیق در این زمینه جلوگیری می‌کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی، به‌جای اندازه‌گیری بیان ژن، سطوح پروتئین BMP و همچنین شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو به‌عنوان عوامل تنظیم‌کنندهٔ این پروتئین‌ها برای دستیابی به شرایط قطعی‌تر موردبررسی قرار دهند.

پژوهش حاضر نشان داد که القاء دیابت ناشی از استرپتوزوسین باعث کاهش میزان بیان ژن BMP در بخش حسی نخاع شده و این عامل منجر به افزایش حساسیت گیرنده‌های درد شد. بااین‌حال شش هفته تمرین هوازی به همراه تزریق ملاتونین توانسته است این پروتئین را تنظیم مثبت و حساسیت سیستم عصبی به محرک‌های دردناک را کاهش دهد. لذا پیشنهاد می‌شود با توجه به اینکه درد نوروپاتیک دیابت به‌شدت کیفیت زندگی فرد را مختل می‌کند و نیز با توجه به عدم کارایی قطعی روش‌های فارماکولوژی معمول که دارای عوارض جانبی زیادی می‌باشند، تغییر سبک زندگی روزانه به شکل فعالیت منظم هوازی و مصرف ملاتونین ممکن است به‌عنوان یک هدف درمانی در بیماران درد نوروپاتی دیابت موردتوجه قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه دورهٔ کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی گرایش تغذیه ورزشی است. از کلیه کارشناسان محترم آزمایشگاه و اساتید گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز تشکر و قدردانی می‌شود. در ضمن کلیه هزینه‌های این طرح شخصی تأمین‌شده است.

REFERENCES

1. Feldman EL, Nave K-A, Jensen TS, Bennett DL. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. Neuron 2017;93:1296-313.

2.Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. DiabRes Clin Pract 2018;144:177-91.

3.Zhang Q, Liang X-c. Effects of mitochondrial dysfunction via AMPK/PGC-1 α signal pathway on pathogenic mechanism of diabetic peripheral neuropathy and the protective effects of Chinese medicine. Chinese J Integr Med 2019;25:386-94.

4.Pesaresi M, Giatti S, Calabrese D, Maschi O, Caruso D, Melcangi RC. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats. J Mol Neurosci 2010;42:135-9.

5.Shi X, Chen Y, Nadeem L, Xu G. Beneficial effect of TNF-α inhibition on diabetic peripheral neuropathy. J Neuroinflam 2013;10:1-9.

6.Salzer JL. Schwann cell myelination. Cold Spring Harb Perspect Biol 2015;7:a020529.

7.Nam SM, Kwon HJ, Kim W, Kim JW, Hahn KR, Jung HY, et al. Changes of myelin basic protein in the hippocampus of an animal model of type 2 diabetes. Lab Animal Res 2018;34:176-84.

8.Shekari MA, Golalipour M, Ameri M, Ghafari S, Nazari Z, Mehdizadeh M, et al. The Effect of Gestational Diabetes Mellitus on Sciatic Nerve in Adult Offspring Rats. Int J Morphol 2017;35:162-6. [In Persian]

9.Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. J Diab Compl 2012;26:424-9.

10.Negi G, Kumar A, Sharma SS. Melatonin modulates neuroinflammation and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy: effects on NF□κB and Nrf2 cascades. J Pineal Res 2011;50:124-31.

11.Mok JX, Ooi JH, Ng KY, Koh RY, Chye SM. A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications. Hormone Mol Biol Clin Invest 2019;40.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]

12.Zangiabadi N, Sheibani V, Asadi-Shekaari M, Shabani M, Jafari M, Asadi AR, et al. Effects of melatonin in prevention of neuropathy in STZ-induced diabetic rats. Am J Pharmacol Toxicol 2011;6:59-67.

13.Yan J-e, Yuan W, Lou X, Zhu T. Streptozotocin-induced diabetic hyperalgesia in rats is associated with upregulation of Toll-like receptor 4 expression. Neurosci Lett 2012;526:54-8.

14.Morrow TJ. Animal models of painful diabetic neuropathy: the STZ rat model. Curr Protocols Neurosci 2004;29:9.18.

15.Wei M, Ong L, Smith MT, Ross FB, Schmid K, Hoey AJ, et al. The streptozotocin□diabetic rat as a model of the chronic complications of human diabetes. Heart Lung Circulation 2003;12:44-50.

16.Zangiabadi N, Sheibani V, Asadi-Shekaari M, Shabani M, Jafari M, Asadi AR, et al. Effects of melatonin in prevention of neuropathy in STZ-induced diabetic rats. Am J Pharmacol Toxicol 2011;6:59-67.

17.Malmberg AB, Bannon AW. Models of nociception: hot□plate, tail□flick, and formalin tests in rodents. Curr Protocols Neurosci 1999;6:8.9.

18.Chen Y-W, Hsieh P-L, Chen Y-C, Hung C-H, Cheng J-T. Physical exercise induces excess hsp72 expression and delays the development of hyperalgesia and allodynia in painful diabetic neuropathy rats. Anesth Analg 2013;116:482-90.

19.Yoon H, Thakur V, Isham D, Fayad M, Chattopadhyay M. Moderate exercise training attenuates inflammatory mediators in DRG of Type 1 diabetic rats. Exp Neurol 2015;267:107-14.

20.Rossi DM, Valenti VE, Navega MT. Exercise training attenuates acute hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetic female rats. Clinics 2011;66:1615-9.

21.WOOLFE G. The evaluation of the analgesic actions of pethidine hydrochlodide (Demerol). J Pharmacol Exp Ther 1944;80:300-7.

22.Gong Y-H, Yu X-R, Liu H-L, Yang N, Zuo P-P, Huang Y-G. Antinociceptive effects of combination of tramadol and acetaminophen on painful diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. Acta Anaesthesiol Taiwan 2011;49:16-20.

23.Chae C-H, Jung S-L, An S-H, Jung C-K, Nam S-N, Kim H-T. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. J Physiol Biochemistry 2011;67:235-41.

24.Gelderd JB, Chopin SF. The vertebral level of origin of spinal nerves in the rat. Anat Record 1977;188:45-7.

25.Naruse K. Schwann cells as crucial players in diabetic neuropathy. Myelin 2019:345-56.

26.Hao W, Tashiro S, Hasegawa T, Sato Y, Kobayashi T, Tando T, et al. Hyperglycemia promotes Schwann cell de-differentiation and de-myelination via sorbitol accumulation and Igf1 protein down-regulation. J Biol Chemistry 2015;290:17106-15.

27.Zhang L, Yu C, Vasquez FE, Galeva N, Onyango I, Swerdlow RH, et al. Hyperglycemia alters the schwann cell mitochondrial proteome and decreases coupled respiration in the absence of superoxide production. J Proteome Res 2010;9:458-71.

28.Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, Østergaard L, Calcutt NA, Jensen TS. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. Nat Revi Neurol 2017;13:135-47.

29.Mee-Inta O, Zhao Z-W, Kuo Y-M. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. Cells 2019;8:691.

30.Sharma NK, Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. Aerobic exercise alters analgesia and neurotrophin-3 synthesis in an animal model of chronic widespread pain. Phys Ther 2010;90:714-25.

31.Singleton JR, Smith AG, Marcus RL. Exercise as therapy for diabetic and prediabetic neuropathy. Curr Diab Reports 2015;15:1-8.

32.Metwally MM, Ebraheim LL, Galal AA. Potential therapeutic role of melatonin on STZ-induced diabetic central neuropathy: a biochemical, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study. Acta Histoch 2018;120:828-36.

33.Mohammadi-Milasi F, Mahnam K, Shakhsi-Niaei M. In silico study of the association of the HLA-A* 31: 01 allele (human leucocyte antigen allele 31: 01) with neuroantigenic epitopes of PLP (proteolipid protein), MBP (myelin basic protein) and MOG proteins (myelin oligodendrocyte glycoprotein) for studying the multiple sclerosis disease pathogenesis. J Biomol Struct Dyn 2021;39:2526-42.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-15]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1402.33.2.3.7]
[DOI: 10.61186/iau.33.2.133]