مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره دو، اردیبهشت ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۱۱/۸
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۱۲/۴

تاثیر شش هفته تمرین هوازی برمیزان درد نوروپاتی محیطی و بیان ژن‌های مسیر سیگنالی *NOTCH1* درشاخه خلفی نخاع موش‌های‌نر صحرایی دیابتی

سیروس حسینی عسکرابادی[۱]، رحیم میرنصوری*[۲]، مسعود رحمتی[۳]

مقاله پژوهشی

مقدمه: درد نوروپاتیکی از مهم‌ترین عوامل تاثیرگذار بر کیفیت زندگی افراد مبتلا به‌دیابت قندی است و ورزش‌های منظم احتمالاً در کاهش درد ناشی از دیابت می‌تواند نقش داشته باشد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر شش هفته تمرین هوازی بر میزان درد نوروپاتی محیطی و بیان ژن‌های مسیر سیگنالی *NOTCH1* در شاخه خلفی نخاع موش‌های نر صحرایی دیابتی می‌باشد.

روش بررسی: ۴۰ سر موش نر ویستار ۸ هفته‌ای با وزن ۲۲۰-۲۵۰ گرم به‌روش تصادفی به ۴ گروه شامل گروه نوروپاتی دیابتی تمرین (۱۰سر)، گروه نوروپاتی دیابتی کنترل (۱۰سر)، گروه سالم تمرین (۱۰سر)، گروه سالم کنترل (۱۰سر) تقسیم وگروه‌های دیابتی دو هفته پس از القاء دیابت، پس از اطمینان یافتن از وقوع درد نوروپاتی با اجرای آزمون رفتاری درد، پروتکل تمرین هوازی به‌مدت ۶ هفته و هر هفته ۵ جلسه انجام دادند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS Inc., Chicago, IL; version 19 و از تحلیل واریانس یک‌طرفه با سطح معنی‌داری (P< ۰/۰۵) استفاده شد .

نتایج: پس از ۶ هفته تمرین هوازی، بیان ژن‌های *HES1, NOTCH1*و *il6*، در بخش خلفی نخاع گروه نوروپاتی دیابتی تمرین به‌طور معنی‌داری نسبت به‌گروه نوروپاتی دیابتی کنترل کمتر بود (p≤۰/۰۵) میانگین وزن گروه نوروپاتی دیابتی نسبت به‌گروه نوروپاتی دیابتی کنترل بیشتر بود (p=۰/۰۰۱) و تمرین کاهش معنی‌داری در سطوح گلوکز خون در گروه تمرین به‌همراه داشت (p=۰/۲۳۷) .

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که فعالیت هوازی بر روی موش‌های دچار نوروپاتی دیابتی بتواند بر کاهش حس درد و میزان فاکتورهای *HES1, NOTCH1* و *il6* تاثیرگذار باشد و تمرینات هوازی روش مناسبی برای پیشگیری، کنترل و درمان درد ناشی از دیابت باشند.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، درد نوروپاتی، *NOTCH1* ، *il6* ،*HES1*، دیابت

ارجاع: حسینی عسکرابادی سیروس ، میرنصوری رحیم، رحمتی مسعود . **تاثیر شش هفته تمرین هوازی برمیزان درد نوروپاتی محیطی و بیان ژن‌های مسیر سیگنالی *NOTCH1* درشاخه خلفی نخاع موش‌های نر صحرایی دیابتی.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸ ؛ ۲۷ (۲): ۵۳-۱۲۳۸.

۱-دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
۲-استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
۳- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۶۶۶۳۸۷۳۸، پست الکترونیکی: dr_mirnasuri@yahoo.com، کد پستی :۶۸۱۴۶۶۷۱۵۵

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیک مزمن است که به علت اختلال عملکرد ناشی از هیپرگلیسمی در ترشح انسولین و یا عمل آن مشخص می‌شود. داده‌های سازمان بهداشت جهانی نشان می‌دهد که شیوع دیابت در بزرگسالان ۸/۵ درصد است (۱). نوروپاتی محیطی یکی از علل عمده و تا حد زیاد درمان نشده است که باعث ایجاد درد و رنج در بیماران دیابتی و هم‌چنین تحمیل هزینه‌های درمانی زیادی بر جوامع شده است، که شایع‌ترین دلیل ایجاد نوروپاتی، بیماری دیابت قندی است. بر اساس یک مطالعه جمعیت‌شناسی مشخص شده است که بیش از ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ به نوروپاتی دیابت مبتلا می‌شوند (۲). بر اساس گزارشات تقریباً ۶۶ درصد از بیماران مبتلا به درد نوروپاتیک در دوره درمان تسکین درد را تجربه نمی‌کنند و تا به‌حال هیچ روش درمانی از توسعه یا کنترل درد نوروپاتیک پیشگیری نکرده است (۳). مطالعات نشان داده‌اند که وجود عوامل التهابی مانند *Tumor necrosis factor (TNF)* و *interleukin- 6* (IL-6) و هم‌چنین پروتئین‌هایی مانند *jagged1*، *delta* که در فرایندهای التهابی ناشی از دیابت دخالت دارند، در گردش خون سیستمی و بافت‌های عصبی نشان‌دهنده یک شرایط التهاب عصبی می‌باشد (۴). برآیند بیان بسیاری از ژن‌های دخیل در التهاب در نهایت منجر به تولید میانجی‌های پیش‌التهابی از قبیل کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود. در این شبکه، ژن‌های متعددی به‌عنوان ماشهٔ Trigeer شروع مسیرهای پیام‌رسانی منتعی به التهاب دخیل‌اند، که هر کدام از آن‌ها نیز پروفایل ژنی خاص خود را دارا می‌باشند. یکی از مسیرهای پیام‌رسانی منتهی به التهاب *Notch1* است. مسیر پیام رسانی Notch1 یک مسیر بسیار محافظت شده در تکامل است که اغلب تصمیمات سرنوشت سلولی در توسعه سیستم عصبی را تنظیم می‌کند و نقش مهمی در الاستیک سیناپسی در Centeral Neuron Sistem central nervous system (CNS) بزرگسالان دارد (۵). بیان و فعالیت مسیر پیام‌رسانی *NOTCH1* پس از آسیب عصبی به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد که منجر به انتشار دامنه درون سلولی NOTCH1 intra cellular domain(NICD) می‌شود. بنابراین NICD به‌داخل هسته، جایی که رونویسی را تنظیم می‌کند انتقال پیدا می‌کند و باعث بیان ژن (HES1) hairy and enhancer of split-1 می‌شود که بیان این پروتئین باعث تحریک تولید il6 در این سلول‌ها می‌شود (۶،۷). فعال‌شدن پاسخ‌های ایمنی سیستم عصبی و به‌دنبال آن تولید سیتوکین‌ها وکموکین‌ها و سایر فاکتورهای پیش‌التهابی از جمله α-TNF، IL-1β، IL-6. می‌تواند فعالیت سیناپسی را به صورت پایدار تغییر داده و موجب ایجاد دردهای نوروپاتیک شوند مطالعات اخیر نیز نشان می‌دهد که مسیر پیام‌رسانی *Notch1* برای توسعه درد نوروپاتیک و التهاب بسیار مهم است (۸،۹). تیاناهو چن Tianaho Chen و همکاران در سال ۲۰۱۷ به بررسی مسیر سیگنالینگ *Notch1* و تاثیر آن بر نوروپاتی محیطی در موش‌های دیابتی پرداختند و مشاهده شد که مسیر سیگنالینگ *NOTCH1* تحت تاثیر گلوکز بالا در شاخه پشتی نخاع بیان می‌شوند و باعث ایجاد نوروپاتی درد می‌شوند (۱۰). چنج یانگ CHenj Yang و همکاران در سال ۲۰۱۷ رمون بونجیو و همکاران Roman Bonjio et all ۲۰۱۲ با بلاک مسیر پیام‌رسانی *Notch1* در نخاع کاهش نوروپاتی درد را نشان دادند و کلینک ایکسی و همکاران Kelink Exi et all ۲۰۱۵به بررسی الودینای مکانیکی در موش‌های دارای نوروپاتی درد به واسطه فعال‌کردن مسیر پیام‌رسانی *Notch1* پرداختند و به این نتیجه رسیدند که فعال‌کردن مسیر پیام‌رسانی *Notch1* با القاء و ادامه الودینا در نوروپاتی درد همراه است (۷،۸،۹). چیارو فازیو و همکاران Chiaro Fazio et all ۲۰۱۶ زیجو جوا و همکاران Zijo Joa et all ۲۰۱۱ به‌بررسی ارتباط بین مسیر پیام‌رسانی *Notch1* و فاکتورهای التهابی پرداختند و مشاهده کردند بیان مسیر پیام‌رسانی *Notch1* باعث افزایش سیتوکین‌ها *TNFa*و*IL6* می‌شود و اگر چنان‌چه مسیر پیام رسانی *Notch1* بلاک شود باعث کاهش *HES1* و متعاقب ان کاهش سیتوکین‌ها *TNFa* و *IL6* می‌شود (۱۱،۱۲). هلجی یون و همکاران Helji Yon et all ۲۰۱۵ تاثیر تمرینات با شدت پایین را بر کاهش میانجی‌های التهابی در نخاع موش‌های

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

دیابتی نوع ۱ مورد مطالعه قرار دادند و پیشنهاد کردند که تمرین ممکن است باعث ایجاد تغیراتی در نخاع شده و نوروپاتی درد را در موش‌های دیابتی کاهش دهد. که به موجب آن میزان میانجی‌های التهابی و درد کاهش پیدا می‌کند (۱۳). و هم‌چنین بالدوسی Balducci ۲۰۰۶نشان داده است که ورزش اثر مثبت بر علائم دردناک تنظیم دیابت دارد. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ که علائم یا نشانه‌هایی از نوروپاتی دیابت داشتند، ورزش هوازی (پیاده‌روی سریع بر روی تردمیل) باعث کاهش درد نوروپاتی در مقایسه با بیماران دیابتی بی‌تحرک داشتند (۱۴) با این حال، عملکرد مسیر پیام‌رسانی *Notch1* در نوروپاتی ناشی از دیابت هنوز به‌طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار نگرفته است, و تحقیقاتی که در این زمینه انجام شده بیشتر از عوامل داروی برای کنترل این مسیر و کاهش آسیب‌های نرونی و عوارض ناشی از آن استفاده کرده‌اند بنابراین، سازوکارهای اثر تمرینات هوازی با شدت متوسط به‌عنوان یک مداخله درمانی غیردارویی و غیرتهاجمی به‌صورت عمقی و در سطح گیرنده و مولکول در التهاب ناشی از دیابت در سیستم عصبی به‌خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به اهمیت مسیر سیگنالی *Notch1* هدف تحقیق حاضر به بررسی اثر یک دوره تمرین هوازی بر عوامل مرتبط با مسیر سیگنالی *Notch1* و میانجی التهابی، در بخش حسی نخاع رت‌های با نوروپاتی درد دیابتی پرداخته می‌شود.

روش بررسی

تحقیق حاضر از نوع تجربی است که به‌صورت in vivo انجام شد تعداد ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار در سن ۸ هفتگی با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم‌پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه و در گروه‌های ۴تایی در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات در شرایط دمایی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد تحت سیکل ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی روشنایی نگهداری شدند. بعد از گذشت یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، آشنا سازی با نورگردان و دستکاری، رت‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه با تعداد مساوی (n=۱۰) تقسیم شدند. گروه‌ها شامل: نوروپاتی دیابتی تمرین (NDT)، گروه نوروپاتی دیابتی کنترل (NDC)، گروه کنترل سالم تمرین (CHT)، گروه سالم کنترل (CH).

القاء دیابت

در پایان یک هفته پروتکل آشناسازی، رت‌ها به‌مدت ۱۲ ساعت از غذا محروم شدند وپس از آن به‌منظور القاء دیابت نوع یک با تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن با تزریق تک دوزی محلول استروپتوزوتوسین STZ (Sigma, St. Louis, MO)؛ حل شده در بافر سیترات M ۰/۰۵ با pH:۴/۵ انجام شد (۱۵،۱۶). به رت‌های غیر دیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات M ۰/۰۵ 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 می‌شود و نوار توسط دستگاه گلوکومتر (*Glucotrend* 2، شرکت روشه آلمان) اندازه‌گیری و رت‌ها صحرائی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۳۰۰mg/dl باشد، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته می‌شوند. برای اطمینان از عدم بازگشت قند خون در پایان برنامه تمرینی نیز قند خون رت‌ها اندازه‌گیری شد (۱۷). دو هفته پس از القاء دیابت، با اجرای آزمون‌های رفتاری درد و پس از اطمینان یافتن از وقوع درد نوروپاتی در گروه‌های دیابتی، پروتکل تمرین هوازی به مدت ۶ هفته انجام گرفت. تمام جلسات تمرین در پایان سیکل خواب حیوانات و بین ساعت ۱۶ تا ۱۸ عصر برگزار شد. هم‌چنین آزمایشات رفتاری نیز میان ساعت ۷ تا ۱۰ صبح به‌عمل آمد. به‌منظور بررسی اثرات طولانی مدت تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، مجدداً آزمون رفتاری درد به اجرا شد.

آزمون فتاری

دو هفته پس از القای دیابت (پیش از شروع پروتکل تمرین استقامتی) و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، آزمون رفتاری درد نوروپاتیک (تیل فلیک) به‌عنوان شاخص وقوع شرایط پاتولوژیکی نوروپاتی حسی دیابت از تمامی گروه‌ها به عمل آمد (۱۳،۱۸،۲۲). به‌منظور اجتناب از عوامل مداخله‌گر نظیر اثرات ضد دردی القاء شده توسط استرس-Stress

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

Induced Antinociception تست‌های رفتاری میان ساعت ۷ تا ۱۰ صبح انجام شد (۱۳).

آزمون تیل فلیک Tail-Flick Tail-Flick

برای اندازه‌گیری تغییر آستانه درد حرارتی (هایپرآلژزیای حرارتی Thermal Hyperalgesia) از آزمون تیل‌فلیک استفاده شد. این آزمون بر اساس روش دی‌آمور D,Amour و اسمیث Smith انجام گرفت (۱۹).در این آزمون، حیوان به صورت افقی در محفظه مخصوص نگهداری حیوان قرار گرفت، به‌طوری که دُم آن آزاد بود. با استفاده از دستگاه تیل‌فلیک، مدل تی‌اف - ۵۰ ساخت شرکت برج صنعت ایران، تابش نور سوزان (در حدود ۵۰ درجه سانتی‌گراد) به یک‌سوم میانی دم حیوان اعمال شد. شدت نور دستگاه طوری تنظیم شد که زمان متوسط پاسخ‌دهی پایه بین ۳ تا ۴ ثانیه باشد و زمان ۱۰ ثانیه به‌عنوان زمان قطع تابش نور به ثلث میانی دم حیوان (Cut of time) در نظر گرفته شد. مدت زمان تاخیر (Tail-Flick latency) و یا فاصله زمانی شروع تابش حرارت تا حرکت دادن دم توسط حیوان، در سه مرحله و به فاصله ۵ دقیقه در گروهای مختلف بر حسب ثانیه اندازه‌گیری شد. و میانگین آن‌ها به عنوان زمان تآخیر ثبت شد.

پروتکل تمرین استقامتی

پس از اطمینان یافتن از حصول نوروپاتی حسی در رت‌ها که بر اساس مدت زمان نگاه داشتن دم در برابر نور مشخص می شود و رت‌های دیابتی تحمل کمتر و حس درد بیشتری در ابتدا دیابتی‌شدن داشتن نسبت به موش‌های غیردیابتی، پروتکل تمرین هوازی به مدت ۶ هفته انجام شد. در پژوهش حاضر پروتکل تمرین هوازی بر اساس مطالعه چانگ‌هوان Chang-Hun و همکاران (۲۰۱۱) اجرا شد؛ بدین‌صورت که گروه‌های ورزشی نوروپاتی دیابتی تمرین و سالم تمرین در معرض تمرین نوار گردان، ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته قرار گرفتند(۲۰). تمام جلسات تمرینی در پایان سیکل خواب حیوانات و بین ساعت ۱۶ تا ۱۸ عصر برگزار و سرعت و مدت تمرین نوارگردان به تدریج افزایش یافته 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 ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۴تا ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم، به ۱۸-۱۷متر در دقیقه ۳۰ دقیقه در هفته پنجم و ششم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری‌های به‌دست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی درهفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه‌داشته شد.

استخراج نمونه

در پایان شش هفته برنامه تمرینی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامینKetamine (۹۰ mg/kg) و زایلازین Xylazine (۱۰mg/kg) بی‌هوش شدند. برای بررسی متغیرهای بیوشیمیایی، تحت شرایط استریل و با نظارت دکتری آناتومی انسانی، مطابق روش گلدرد Gelderd و چوپین Chopin سال ۱۹۷۷، سریعاً قطعه نخاعی که حاوی بخش خلفی نخاع از سطح L4 تا L6، که طبق روش مقاله، سگمنت‌های نخاعی مربوطه، در رت نر نژاد ویستار در ناحیه مهره های T13-L1 ستون فقرات است، ابتدا ناحیه مورد نظر مشخص گشت و با برش در پائین‌ترین بخش ممکن از ستون فقرات جدا شد (۲۱). سپس ستون فقرات با استفاده از کانال مرکزی به‌عنوان شاخص، به بخش قدامی و خلفی تفکیک و بخش خلفی نخاع در ناحیه مربوطه را به‌عنوان نمونه، در نیتروژن ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایشات ملکولی در فریزر۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

ریل تایم Real Time-PCR

برای بررسی بیان ژن‌های *NOTCH1*، *HES1* و *IL6*، از بافت نخاع در هر گروه به‌طور جداگانه با تکنیک Real PCR Time استفاده شد. ابتدا RNA کل از سلول‌های جمع‌آوری شده در هر گروه استخراج و با استفاده از آنزیم کپی‌برداری معکوس به cDNA تبدیل شد. cDNA حاصل جهت حذف DNA ژنومی با آنزیم DNase I تیمار شد. و به‌روش PCR Real time تکثیر گردید. از تکنیک RT-qPCR جهت تایید بیان ژن‌های *NOTCH1*، *HES1* و *IL6* به‌صورت کمی استفاده شد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

تجزیه و تحلیل آماری

جهت تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون کلوموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. برای بررسی معنادار بودن اختلاف بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد و در صورت معناداری، جهت تعیین تفاوت بین میانگین‌های دو گروهی از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد و هم‌چنین ازآزمون t مستقل برای مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون میزان درد، تغییرات وزن وگلوکز مورد استفاده قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS Inc., Chicago, IL; version 19 انجام و سطح معنی‌داری ۰/۵ (p≤۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز مورد بررسی و تایید قرار گرفته است (کد اخلاق: IR.SSRC.REC.1397.017).

نتایج

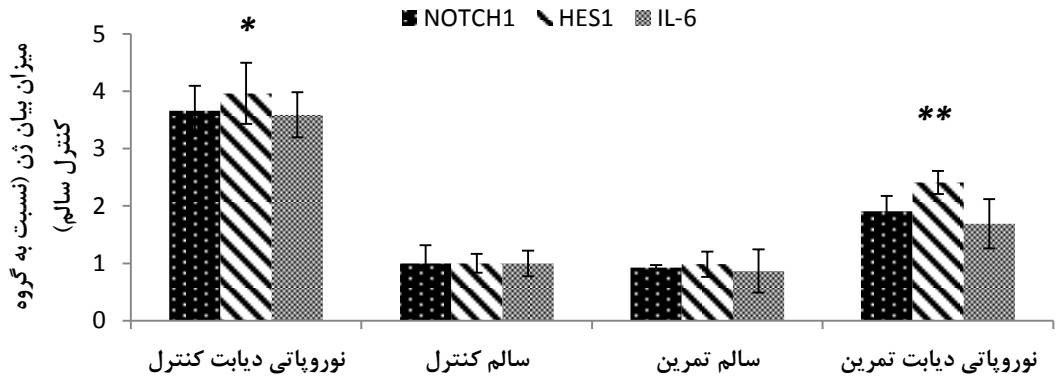
نتایج آزمون ANOVA یک طرفه در جدول ۱ نشان داد که در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری بین وزن حیوانات در گروه‌های مختلف وجود نداشت (p=۰/۹۶)، اما در انتهای برنامه آموزشی تفاوت معنی‌داری بین وزن حیوانات در گروه‌های مختلف وجود داشت (p≤۰/۰۵). آزمون تعقیبی Post-hoc Bonferroni نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین وزن گروه کنترل سالم و کنترل نوروپاتی دیابتی و هم‌چنین بین گروه سالم تمرین و گروه دیابت نوروپاتی تمرین وجود دارد (p≤۰/۰۵). اما نتایج حاصل از آزمون t مستقل نشان داد که بین وزن حیوانات در گروه‌های مختلف قبل و بعد از شش هفته اختلاف معنی‌داری وجود دارد (p≤۰/۰۵). این نتایج نشان داد که وزن گروه کنترل سالم و گروه تمرین سالم نسبت به قبل از تمرین افزایش یافته است، اما در گروه دیابت نوروپاتی کنترل و گروه دیابت نوروپاتی تمرین کاهش یافته که این کاهش در گروه کنترل بیشتر بوده است نتایج نشان داد که دیابت باعث کاهش مشخص وزن در گروهای دیابتی به‌خصوص دیابت کنترل شد و تمرین هوازی توانست باعث ایجاد تغییراتی در میزان کاهش وزن شود. به‌طوری که میزان کاهش وزن در گروه سالم تمرین نسبت به کنترل سالم کاهش بیشتری یافته ولی گروه دیابت تمرین نسبت به دیابت کنترل کاهش وزن کمتری داشته است. نتایج آزمون ANOVA یک‌طرفه در جدول ۱ نشان داد که در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری بین میزان گلوکز در گروه‌های مختلف وجود داشت (p≤۰/۰۵). نتایج آزمون تعقیبی Bonferroni نشان داد که بین میزان قند خون گروه کنترل سالم و کنترل نوروپاتی دیابتی و هم‌چنین بین گروه‌های تمرین سالم و گروه‌های تمرین نوروپاتی دیابتی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p≤۰/۰۵). نتایج آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سطوح گلوکز قبل و بعد از تمرین در گروه کنترل سالم، تمرین سالم و گروه کنترل نوروپاتی دیابتی وجود نداشت (p <۰/۰۵)؛ با این‌حال، بین مقادیر پیش‌آزمون و پس از آزمون گلوکز در گروه تمرین نوروپاتی دیابتی اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p≤۰/۰۵) نتایج نشان داد که دیابت باعث افزایش درسطوح گلوکز جریان خونی در گروهای دیابت می‌شود و تمرین هوازی توانست باعث ایجاد تغییراتی در سطوح این فاکتوردر گروه تمرین دیابت شود. نتایج آزمون ANOVA یک طرفه در جدول ۱ نشان داد که در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری بین میزان سطوح درد در گروه‌های مختلف وجود داشت (p≤۰/۰۵). میانگین مدت زمان تاخیر (Tail-Flick latancy) در آزمون هایپرآلژزیای حرارتی تیل فیلیک دو هفته پس از القای دیابت در گروه‌های نوروپاتی نسبت به گروه‌های سالم به‌طور معنی‌داری کمتر بود. هم‌چنین پس از ۶ هفته تمرین هوازی میانگین مدت زمان تاخیر در پس کشیدن دم در آزمون تیل‌فیلیک در گروه نوروپاتی تمرین نسبت به گروه نوروپاتی کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود. نتایج آزمون t مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین میزان سطوح درد قبل و بعد از تمرین در گروهای سالم کنترل و سالم تمرین وجود ندارد اما بین گروهای کنترل دیابت و تمرین دیابت تفاوت معنی‌دار است نتایج نشان داد که دیابت باعث افزایش حس درد در گروه‌های دیابت می‌شود و تمرین هوازی توانست میزان درد را در گروه تمرین دیابت کاهش دهد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

جدول ۱: نتایج حاصل از t مستقل و آنوا یک‌طرفه برای مقایسه وزن (گرم)، گلوکز (میلی‌گرم/ دسی لیتر)و میزان سطح درد در تست تیل‌فلیک (ثانیه) قبل و بعد ازشش هفته تمرین

فاکتورهای اندازه گیری	گروه‌ها	زمان	میانگین ±انحراف استاندارد	Paired-Sample T Test	- One way ANOVA
وزن(گرم)	کنترل سالم	قبل از تمرین	۲۳۸±۸.۵۶	t=-۴۲.۱۴, *	
		بعد از تمرین	۳۰۶.۶±۸.۳۱	p=۰.۰۱	
	تمرین سالم	قبل از تمرین	۲۳۸ ±۷.۱۴	t=-۶۹.۸۱, *	F= ۱۲۴.۸۸۵, *
		بعد از تمرین	۲۹۵ ±۹.۴۲	p=۰.۰۱	P=۰/۰۰۱
	کنترل نوروپاتی دیابت	قبل از تمرین	۲۳۹.۵±۱۰.۳۹	t=۱۸.۲۰,*	
		بعد از تمرین	۱۹۲±۱۰۳۲	p=۰.۰۱	
	تمرین نوروپاتی دیابت	قبل از تمرین	۲۳۷.۵±۱۰.۰۶	t=۲.۸۷, *	
		بعد از تمرین	۲۱۰±۲۹.۰۵	p=۰.۰۲	
گلوکز (میلی‌گرم / دسی‌لیتر)	کنترل سالم	قبل از تمرین	۱۱۸.۶±۶.۷۳	t=۱.۲۶,	
		بعد از تمرین	۱۲۱±۷.۷۷	p=۰.۲۱	
	تمرین سالم	قبل از تمرین	۱۱۸.۸±۵.۳۰	t=۱.۳۲,	F= ۱.۴۷۹,
		بعد از تمرین	۱۱۶.۶±۵.۱۴	p=۰.۲۱۹	P=.۲۳۷
	کنترل نوروپاتی دیابت	قبل از تمرین	۴۰۹±۵۱.۷۳	t=۰.۰۶,	
		بعد از تمرین	۴۰۷±۶۱.۸۳	p=۰.۹۴	
	تمرین نوروپاتی دیابت	قبل از تمرین	۴۰۵.۵±۴۱.۳۹	t=۴.۱۷, *	
		بعد از تمرین	۳۶۶.۶±۳۸.۷۲	p=۰.۰۲	
سطح درد در تست تیل‌فلیک (ثانیه)	کنترل سالم	قبل از تمرین	۳.۳۳۶±.۲۰۲۹	t=۲.۱۰۳	
		بعد از تمرین	۳.۰۳۶۰±.۳۳۰۴۶	p=.۰۶۵	
	تمرین سالم	قبل از تمرین	۲.۸۹۵۰±.۳۲۶۱۱	t=-۲.۰۷۶	F= ۱۸.۱۰۹ *
		بعد از تمرین	۳.۲۱۰۰±.۲۸۱۱۵	p=.۰۶۸	P= ۰/۰۰۱
	کنترل نوروپاتی دیابت	قبل از تمرین	۱.۸۷۰۰±.۳۰۶۳۰	t=*۴.۱۶۸	
		بعد از تمرین	۱.۸۰۲۰±.۳۱۶۰۱	p=.۰۰۲	
	تمرین نوروپاتی دیابت	قبل از تمرین	۱.۸۰۵۳±.۲۷۶۳۷	t=-*۵.۹۳۱	
		بعد از تمرین	۲.۷۹۱۰±.۴۱۵۵۲	p=.۰۰۱	



میزان بیان ژن‌های *NOTCH1*، *HES1* و *IL-6* در بخش خلفی نخاع گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل

* اختلاف معنی دار با گروه سالم کنترل (P<0.05). ** اختلاف معنی دار با گروه نوروپاتی دیابتی (P<0.05).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

نتایج حاصل از بیان ژن *Notch1* در نورون‌های بخش خلفی نخاع در گروه نوروپاتی دیابتی کنترل نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده (p=/۰۰۱) و این نشان از تاثیر دیابت بر بیان ژن *Notch1* می‌باشد. ولی گروه‌های دیگر تفاوت معناداری در سطوح بیان ژن *Notch1* نشان ندادند و هم‌چنین بین گروه نوروپاتی دیابتی تمرین نسبت به گروه سالم کنترل (p=۰/۲۴) و سالم تمرین (p=۰/۳۶) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت با وجود این‌که میزان بیان ژن *Notch1* در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه سالم کنترل و سالم تمرین بیشتر بود ولی نسبت به گروه کنترل دیابت کمتر بود و هم‌چنین میزان بیان ژن *Notch1* در گروه سالم تمرین نسبت به سالم کنترل با کاهش همراه بود (p=۰/۹۵) که این نشان از تاثیر تمرین هوازی بر کنترل بیان ژن *Notch1* دارد. نتایج نشان داد که بیان ژن *HES1* در نورون‌های بخش خلفی نخاع در گروه کنترل نوروپاتی دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده (p=۰/۰۰۱) . این نتایج نشان می‌دهد که دیابت بر بیان ژن *HES1* تاثیر داشته اما با وجود بیشتر بودن میزان بیان ژن *HES1* در گروه دیابت نوروپاتی تمرین نسبت به‌گروه‌های سالم اما این تفاوت معنی‌دار نبود (p=۰/۹۵) هم‌چنین تفاوت میزان بیان ژن *HES1* در گروه سالم تمرین نسبت به سالم کنترل با کاهش همراه بود و این گروه کمترین میزان بیان ژن *HES1* نسبت به سایر گروه‌ها را نشان داد هرچند که به لحاظ آماری با تغییرات معناداری همراه نبود (p=۰/۹۵) . و این حاکی از تاثیر تمرین هوازی بر کاهش بیان ژن *HES1* دارد. و هم‌چنین نتایج نشان دادند که بیان ژن *IL6* در نورون‌های بخش خلفی نخاع در گروه نوروپاتی دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده (p=۰/۰۰۱) و این نشان از تاثیر دیابت بر بیان ژن *IL6* و افزایش فاکتورهای التهابی را دارد. اما سایر گروه‌ها در بیان ژن *IL6* تفاوت معناداری مشاهده نشد. تفاوت میزان بیان ژن *IL6* در گروه سالم تمرین نسبت به سالم کنترل با کاهش همراه بود و کمترین میزان سطوح فاکتور التهابی در گروه تمرین سالم بود هرچند که به لحاظ آماری با تغییرات معناداری همراه نبود (p=۰/۹۵) و هم‌چنین میزان بیان ژن *IL6* در گروه تمرین دیابت نسبت به کنترل دیابت به طور معنی‌داری کمتر بود (p=۰/۰۱۱) .و این نشان از تاثیر تمرین بر کنترل بیان ژن *IL6* دارد.

جدول۲: میزان هم‌بستگی بین *IL6,CRP* و Glocose با آستانه درد در رت‌ها بعد از شش هفته تمرین هوازی

گروه	هم‌بستگی	گلوکز	IL6
	Pearson Correlation	۰/۶۶۱-**	۰/۴۵۹-**
استانه درد تیل فلیک	Sig. (2-tailed)	۰۰/۰۰	۰/۰۰۱
	N	۴۰	۴۰

*علامت نشان دهنده همبستگی در سطح معنی‌داری (p≤۰/۰۵)

جدل (۲) نتـایج حاصـله از میزان هم‌بستگی بین IL6 و Glucose با آستانه درد را بعد از شش هفته تمرین هوازی در سطح معنی‌داری (p≤۰/۰۵) نشان می‌دهد و مشخص شده که بین میزان درد و فاکتورهای بیان شده هم‌بستگی وجود دارد.

بحث

نتایج نشان داد که تمرینات هوازی؛ از کاهش وزن غیرطبیعی موش‌های دیابتی جلوگیری کرده است. با وجود این‌که تفاوت معنی‌داری در ابتدای تحقیق بین وزن گروه‌ها وجود نداشت اما پس از شش هفته تمرین وزن گروه کنترل و گروه تمرین سالم افزایش یافته است که این افزایش در گروه کنترل بیشتر بوده است، اما در گروه دیابت کنترل و گروه تمرین نوروپاتی کاهش وجود داشت که در گروه کنترل نوروپاتی این کاهش وزن بیشتر بود و هم‌چنین بین گروه‌های سالم و دیابتی اختلاف معنی‌داری بین وزن گروه کنترل سالم و کنترل نوروپاتی دیابتی و هم‌چنین بین گروه سالم تمرین و گروه دیابت نوروپاتی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

تمرین وجود داشت. نتایج نشان داد که تمرین باعث کاهش میزان قند خون در موش‌های دیابتی القاء شده با STZ می‌شود با وجود این‌که در ابتدای تمرین به‌دلیل دیابتی شدن تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سالم و دیابتی در میزان قند خون وجود داشت ولی بر اساس نتایج حاصل نشان داده شد که قبل و بعد از شش هفته تفاوت معنی‌داری بین سطوح قبل و بعد از آزمون گلوکز در کنترل سالم، تمرین سالم و گروه کنترل نوروپاتی دیابتی وجود نداشت با این حال، بین مقادیر پیش‌آزمون و پس از آزمون گلوکز در گروه تمرین نوروپاتی دیابتی اختلاف معنی‌داری وجود داشت که این نشان از تاثیر تمرین در کاهش قند خون دارد نتایج حاصل نشان داد که دیابت باعث کاهش مشخص وزن، افزایش درسطوح گلوکز جریان خونی می‌شود و تمرین هوازی توانست باعث ایجاد تغییراتی در سطوح این فاکتورها شود. تمرین هوازی باعث بالا رفتن آستانه درد به شکل معنی‌داری در موش‌های نوروپاتی تمرین نسبت به گروه کنترل شده است که این امر با حساسیت سیستم عصبی به محرک‌های دردزا که با افزایش مدت زمان تاخیر در آزمون تیل‌فلیک در آزمون رفتاری درد نوروپاتیک اندازه‌گیری شد، نتایج نشان داد میانگین مدت زمان تاخیر در آزمون هایپرآلژزیای حرارتی تیل‌فیلیک دو هفته پس از القای دیابت در گروه‌های نوروپاتی نسبت به گروه‌های سالم به‌طور معنی‌داری کمتر بود و این نشان از آن دارد که حساسیت در ابتدای دیابتی شدن نسبت به گروه سالم بیشتر بوده است. هم‌چنین پس از ۶ هفته تمرین هوازی میانگین مدت زمان تاخیر در پس‌کشیدن دم در آزمون تیل‌فیلیک در گروه نوروپاتی تمرین نسبت به گروه نوروپاتی کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود به‌طوری که آستانه درد در موش‌های نوروپاتی تمرین به شکل معنی‌داری بالاتر رفته است و تمرین توانسته بر روی عوامل دردزا موثر باشد.

هم‌چنین نتایج نشان دادند که تمرین هوازی موجب جلوگیری از افزایش بیان گیرنده *Notch-1* شد بیان ژن *Notch1* در گروه نوروپاتی دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده و این نشان از تاثیر دیابت بر بیان ژن *Notch1* می‌باشد و هم‌چنین نتایج نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه نوروپاتی دیابتی تمرین نسبت به سالم کنترل و سالم تمرین مشاهده نشد و بیان ژن *Notch1* در گروه سالم تمرین نسبت به سالم کنترل با کاهش همراه بود و این نشان از تاثیر تمرین بر کنترل بیان ژن *Notch1* دارد. نتایج حاصل از تحقیق در مورد بیان ژن *HES1* در نورون‌های حسی موش‌های دارای نوروپاتی دیابت نشان داد که بیان ژن *HES1* در گروه نوروپاتی دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده و این نشان از تاثیر دیابت بر بیان ژن *HES1* می‌باشد. و تفاوت معناداری بین گروه نوروپاتی دیابتی تمرین نسبت به سالم کنترل و سالم تمرین مشاهده نشد. و این نشان از تاثیر تمرین بر کنترل بیان ژن *HES1* دارد و هم‌چنین نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که بیان ژن *IL6* در گروه نوروپاتی دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بوده و این نشان از تاثیر دیابت بر بیان ژن *IL6* می‌باشد ولی تفاوت معناداری در سطوح بیان ژن *IL6* بین گروه نوروپاتی دیابتی تمرین نسبت به سالم کنترل و سالم تمرین مشاهده نشد. که این حاکی از تاثیر تمرین بر کنترل بیان ژن *IL6* دارد و افزایش بیان *IL6* را در بخش حسی نخاع موش‌های دیابتی القاء شده با *STZ* را کاهش می‌دهد. نظریه‌های مختلفی برای مکانیسم‌های ایجادکننده درد نوروپاتیک بیان شده است که می‌توان به میزان گلوکز خون اشاره کرد. که بر اساس نتایج به‌دست آمده از این تحقیق میزان گلوکز در رتهای دیابتی قبل و بعد تمرین تفاوت معنی‌دار داشت و هم‌چنین تفاوت میان گروهای سالم و دیابتی در میزان گلوکز خون معنی‌دار بود که این امر می‌تواند از علائم ایجادکننده درد تلقی شود. تا آن‌جا که محققین اعلام کردن که کنترل قندخون در ۶۰ درصد بیماران دیابتی می‌تواند باعث کاهش در پیشرفت نوروپاتی دیابتی شود. بنابراین می‌توان گفت که هدف از کنترل دقیق قند خون برای پیشگیری از نوروپاتی دیابتی می‌باشد (۲۲،۲۳).

مسیر سیگنالینگ *Notch-1* باتعیین سلول سرنوشت در توسعه نخاع و پلاستیک سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی بزرگسالان نقش کلیدی بازی می‌کند. بیان و فعالیت *Notch-1*

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

پس از آسیب عصب به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد (۲۴). علاوه بر این، افزایش بیان *Notch-1* با افزاییش بیان پروتیئن‌های jagged، delta که در فرایندهای التهابی ناشی از دیابت و افزایش قند خون دخالت دارند و در گردش‌خون سیستمی و بافت‌های عصبی نشان دهنده یک شرایط التهاب عصبی می‌باشد در ارتباط است (۴،۸). که نتایج حاصل از مطالعه حاضر این موضوع را مورد تایید قرار داد و نشان داد که افزایش بیان ژن *Notch-1* در نورون‌های حسی بخش خلفی نخاع در موش‌های با نوروپاتی دیابت بیشتر از گروه کنترل سالم بود. هرچند تا به‌حال مطالعه‌ای که نشان از تاثیر تمرین بر پیشگیری از بیان *Notch-1* وجود ندارد و محققین از روش‌های دارویی برای کنترل این گیرنده در نمونه‌های دیابتی استفاده کرده اند استفاده کردند (۲۸-۲۵). با این حال، عملکرد *Notch-1* در نوروپاتی ناشی از دیابت به‌طور گسترده‌ای مورد توجه قرار نگرفته است.

بر اساس مطالعات انجام شده بیان و فعالیت *Notch-1* پس از آسیب عصب به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد که این امر به نوبه خود باعث انتشار پروتئولیتیک توسط c-secretase از دامنه داخل‌سلولی Notch (NICD) که به هسته منتقل می‌شود تا بیان ژن‌های هدف خاص مانند *HES-1* و *HEY-1* تنظیم شود (۳۱،۳۲). تحقیقات نشان داد که نه تنها بیان *Notch-1*، بلکه بیان NICD گیرنده *Notch-1* و هم‌چنین هدف پایین دست مسیر *Notch-1* همانند *Hes-1* پس ازدیابتی کردن به وسیله STZ افزوده شد (۷،۲۶،۲۹) که نتایج حاصل از مطالعه حاضر این موضوع را مورد تایید قرار داد و نشان داد که افزایش بیان ژن *Hes-1* در نورون‌های حسی بخش خلفی نخاع در موش‌های با نوروپاتی دیابت بیشتر از گروه کنترل سالم بود و تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌داری در بیان *Hes-1* نسبت به گروه نوروپاتی دیابت کنترل داشت. شواهد جدید نشان می‌دهد که افزایش بیان *Hes-1* به وسیله مسیر سیگنالی *Notch-1* در آزاد شدن سیتوکین‌های التهابی به‌طور مستقیم درالقاء درد نوروپاتیک می‌تواند نقش کلیدی داشته باشد و هم‌چنین نشان می‌دهد که فعالیت و بیان *Notch-1* برای توسعه درد نوروپاتیک و التهاب بسیار مهم است (۷،۲۹،۳۰،۳۱،۳۲). که نتایج این تحقیق‌ها با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. مطالعات نشان داده است که پیشرفت آلودینیا و هایپرآلژزیا با فعالیت گلیاهای نخاعی مرتبط است. گلیاهای فعال شده مانند سلول‌های ایمنی دیگر انواع سیتوکین‌های التهابی از قبیل پروستاگلندین‌ها، اینترلوکین ۱(IL-1β) ، اینترلوکین ۶ (IL-6) ، فاکتور نکروز دهنده بافتی (α-TNF) و فاکتور فعالیت میکروگلیا (Iba1)، را آزاد می‌کنندکه نقش این فاکتورها در ایجاد هایپرآلژزیا وآلودینیا به‌دنبال آسیب عصبی ثابت شده است (۳۳). که نتایج حاصل از مطالعه حاضر این موضوع را مورد تایید قرار داد و نشان داد که افزایش بیان ژن *Hes-1* در نورون‌های حسی بخش خلفی نخاع در موش‌های با نوروپاتی دیابت باعث افزایش ترشح اینترلوکین ۶ (*IL-6*) شده و میزان *IL-6* در موش‌های با نوروپاتی دیابت بیشتر از گروه کنترل سالم بود و تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌داری در میزان بیان *IL-6* نسبت به گروه نوروپاتی دیابت کنترل داشت که این یافته با نتایج مطالعات (۴۰-۳۶). که کاهش معنی‌داری در *IL-6* راپس از پروتکل‌های مختلف تمرین نشان می‌دهند هم‌خوانی دارد و هم‌چنین Karstoft و همکاران ۲۰۱۶ تأثیر تمرینات ورزشی را بر سطوح سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی بیماران دیابتی نوع دو بررسی کردند و نتایج نشان داد که تمرین باعث کاهش در غلظت IL6،CRP، IL1 و TNFα شد و غلظت سایتوکین‌های ضدالتهابی IL10 و IL4 افزایش بیشتری داشت. بنابراین ورزش با افزایش تولید فاکتورهای ضد التهابی و کاهش فاکتورهای التهابی باعث کاهش درد می‌شود. که با نتایج حاصل هم‌خوانی دارد (۴۱). و با نتایج برخی تحقیقات که تاثیر تمرین مقاومتی بر IL-6 را نشان می‌دهد هم‌خوانی ندارد (۵۱-۴۹).

هم‌چنین جوز بورتولون ۲۰۱۲ به بررسی تاثیر یک دوره تمرینات شدید بر فاکتورهای التهابی موش‌های دیابتی شده پرداخت و نتایج نشان داد که میزان فاکتورهای التهابی در گروه تمرین نسبت به کنترل بیشتر بود دلیل این تناقض شاید ناشی از تفاوت در شدت و نوع برنامه‌های تمرینی باشد (۵۲). یوهان

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

چن و همکاران، ۲۰۱۲ طی تحقیقی، تاثیر تمرین هوازی روی تردمیل را بر سطوح فاکتورهای التهابی و آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتی در موش‌های مدل درد نوروپاتی دیابت مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که تمرین هوازی به‌طور معنی‌داری موجب افزایش زمان تاخیر در عقب کشیدن پا در هایپرآلژزیای حرارتی و افزایش آستانه پاسخ به آلودینیای مکانیکی می‌شود. ولی تاثیر معنی‌داری بر سایتوکین‌های التهابی *TNFα* و *IL-6* نداشته است، عدم اثرگذاری تمرین هوازی بر سایتوکین‌های التهابی در این تحقیق نسبت به تحقیق حاضر می‌تواند به‌دلیل تفاوت شدت و مدت تمرین هوازی باشد (۴۲). با این وجود می‌توان احتمال کاهش درد در موش‌های دیابتی را تاثیر فعالیت ورزشی بر کاهش این عوامل التهابی به حساب آورد.

در این تحقیق، به‌منظور بررسی میزان درد ناشی از آسیب نورون‌های محیطی، از آزمون تیل فلیک استفاده شد. قبلاً وجود هیپرآلژزی به‌عنوان اولین علائم نوروپاتی دیابت به اثبات رسیده است که دلیل آن تا اندازه‌ای به اثرات توکسیک میزان بالای گلوکز بر سیستم عصبی محیطی نسبت داده شده است (۴۳) هم‌چنین بیماری دیابت تحریک مسیرهای سیگنالی درد را در ناحیه نخاع تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۳،۴۴) .از طرف دیگر نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که رت‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین را می‌توان به‌عنوان مدل درد مزمن به حساب آورد که در مورد آن نشانه‌های هیپرآلژزی (Hyperalgesia) و آلودینی (Allodynia) در کوتاه‌مدت ۱الی دو ماه به خوبی مشاهده می‌شود (۴۵،۴۶). مطالعه حاضر این موضوع را مورد تایید قرار داد و نتایج حاصل از آزمون رفتاری تیل فلیک نشان داد که تمرین هوازی باعث بالارفتن آستانه درد در موش‌های نوروپاتی تمرین نسبت به گروه کنترل شده است که با کاهش مدت زمان تاخیر در درد نوروپاتیک اندازه‌گیری شد، به‌طوری که آستانه درد در موش‌های نوروپاتی تمرین به شکل معنی‌داری بالاتر رفته است. با توجه به هم‌بستگی بین یافته‌های حاصل از آزمون درد نوروپاتی با میزان گلوکز ،IL6 تاثیر فعالیت ورزش بر کاهش این فاکتورها و هم‌چنین بر میزان حس درد در رت‌های دیابتی تمرین و سالم تمرین می‌توان اظهار نمود که فعالیت هوازی توانسته است از میزان درد نوروپاتی دیابتی بکاهد (۴۷) .Paladd Asavarut و همکاران بر روی تاثیر فعالیت ورزشی بر احساس درد مطالعه کردند که تاثیر ورزش را بر کاهش حس درد اعلام کردند و با نتایج این تحقیق هم‌خوانی داشت. ورزش با تأثیر بر عملکرد اعصاب محیطی می‌تواند باعث کاهش دردهای نوروپاتیک در بیماران دیابت شود (۴۸). همین‌طور مشخص شده است، ورزش هوازی، می‌تواند با افزایش اتساع پذیری عروق، کاهش فشارهای اکسیداتیو و افزایش عوامل نوروتروفیک و کاهش فاکتورهای التهابی، اثرات مفیدی برعوارض نوروپاتی داشته باشد (۴۹). با این حال عدم اندازه‌گیری سطوح هورمون‌های استرسی و لیگاندهای فرا دستی گیرنده *NOTCH1* به‌طور مستقیم، هم‌چنین اندازه‌گیری بیان ژن به جای سطوح پروتئین در پژوهش حاضر به‌عنوان محدودیت، از بحث دقیق در این زمینه جلوگیری می‌کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی، به جای اندازگیری بیان ژن، سطوح پروتئین‌ها گیرنده ایمنی ذاتی، شاخص‌های التهابی و هم‌چنین، عوامل مهارکننده این گیرنده‌ها همانند سطوح سایتوکین‌های ضد التهابی و گلوکوکورتیکوئید برای دستیابی به شرایط قطعی تر مورد بررسی قرار دهند

نتیجه گیری

به‌طورکلی با توجه به نتایج حاصل ازاین پژوهش اخیر نشان داده شد که شش هفته تمرین هوازی درد ناشی از نوروپاتی دیابت را بهبود و باعث کاهش حس درد در موش‌های دیابتی شدو هم‌چنین از طریق تنظیم و کاهش بیان پروتیئن‌های مسیر *Notch1* در ناحیه ستون فقرات و کاهش میزان میانجی‌های التهابی تاثیرگذار باعث تقویت اثر درمانی تمرینات هوازی در نوروپاتی دیابتی شد. بنابراین با توجه به نتایج تحقیق حاضر، مطالعه ما یک کشف مهم در مهار مسیر سیگنالی *Notch1* بدون استفاده از دارو و با استفاده از تجویز تمرینات منظم ورزشی هوازی با شدت ملایم تا متوسط برای افراد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

دیابتی می‌تواند یک روش مناسبی برای کنترل و درمان درد ناشی از دیابت باشد .

سپاس‌گزاری

این مقاله برگرفته از رساله دکتری در دانشگاه لرستان می‌باشد و از کلیه کسانی که امکان اجرای مطلوب تحقیق حاضر را مهیا نمودن، صمیمانه تقدیر و تشکر می‌کنم. در ضمن هزینه‌های این تحقیق توسط نویسندگان این مقاله تامین شده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1- Rojas DR, Kuner R, Agarwal N. ***Metabolomic signature of type 1 diabetes-induced sensory loss and nerve damage in diabetic neuropathy***. arXiv preprint arXiv:1803.06740. 2018 Mar 18.

2- Rutten K, Gould SA, Bryden L, Doods H, Christoph T, Pekcec A. ***Standard analgesics reverse burrowing deficits in a rat CCI model of neuropathic pain, but not in models of type 1 and type 2 diabetes-induced neuropathic pain.*** Behav Brain Res 2018; 350: 129-38.

3- World Health Organization. World health statistics 2016: **monitoring health for the SDGs sustainable development goals.** World Health Organization; 2016 Jun 8.

4- Asavarut P, Zhao H, Gu J, Ma D. **The role of HMGB1 in inflammation-mediated organ injury**. Acta Anaesthesiologica Taiwanica. 2013 Mar 1;51(1):28-33.

5- Rusanescu G, Mao J. ***Notch3 is necessary for neuronal differentiation and maturation in the adult spinal cord***. J Cell Mol Med 2014; 18(10): 2103-16.

6- Arumugam TV, Cheng YL, Choi Y, Choi YH, Yang S, Yun YK, et al. ***Evidence that gamma-secretase-mediated Notch signaling induces neuronal cell death via the nuclear factor-kappaB-Bcl-2-interacting mediator of cell death pathway in ischemic stroke***. Mol Pharmacol 2011; 80(1): 23-31.

7- Yang C, Gao J, Wu B, Yan N, Li H, Ren Y, et al. ***Minocycline attenuates the development of diabetic neuropathy by inhibiting spinal cord Notch signaling in rat***. Biomed Pharmacother 2017; 94: 380-5.

8- Xie K, Qiao F, Sun Y, Wang G, Hou L. ***Notch signaling activation is critical to the development of neuropathic pain***. BMC Anesthesiol 2015; 15: 41.

9- Bonegio R, Susztak K. ***Notch signaling in diabetic nephropathy***. Exp Cell Res 2012; 318(9): 986-99.

10- Chen T, Li H, Yin Y, Zhang Y, Liu Z, Liu H. ***Interactions of Notch1 and TLR4 signaling pathways in DRG neurons of in vivo and in vitro models of diabetic neuropathy***. Sci Rep 2017; 7(1): 14923.

11- Fazio C, Ricciardiello L. ***Inflammation and Notch signaling: a crosstalk with opposite***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

effects on tumorigenesis. Cell Death Dis 2016; 7(12): e2515.

12- Jiao Z, Wang W, Ma J, Wang S, Su Z, Xu H. ***Notch signaling mediates TNF-α-induced IL-6 production in cultured fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis***. Clinical Developmental Immunology 2012: 6.

13- Yoon H, et al. ***Moderate exercise training attenuates inflammatory mediators in DRG of Type 1 diabetic rats***. Exp Neurol 2015; 267: 107-14

14- Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, Fallucca F. **Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. Journal of diabetes and its compli**cations. 2006 Jul 1;20(4):216-23.

15- Yan JE, 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(1): 54-8

16- Morrow TJ. ***Animal models of painful diabetic neuropathy: the STZ rat model***. Curr Protoc Neurosci 2004; 29(1): 9-18.

17- Wei M, Ong L, Smith MT, Ross FB, Schmid K, et al. ***The streptozotocin diabetic rat as a model of the chronic complications of human diabetes***. Heart Lung & Circulation 2003; 12(1): 44-50.

18- Bannon AW, Malmberg AB. ***Models of nociception: hot plate, tail flick, and formalin tests in rodents***. Curr Protoc Neurosci 2007; 6(1): 8-9.

19- D'Amour FE, Smith D. ***A method for determining loss of pain sensation***. J Pharmacol Exp Ther 1941; 72(1): 74-9.

20- Chae CH, Jung SL, An SH, Jung CK, Nam SN, Kim HT. ***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 Physiology Biochem 2011; 67(2): 235-41.

21- Gelderd JB, Chopin SF. ***The vertebral level of origin of spinal nerves in the rat***. Anat Rec 1977; 188(1): 45-7.

22- Chen YW, Hsieh PL, Chen YC, Hung CH, Cheng JT. ***Physical exercise induces excess hsp72 expression and delays the development of hyperalgesia and allodynia in painful diabetic neuropathy rats.*** Anesth Analg 2013; 116(2): 482-90.

23- Touvra AM, Volaklis KA, Spassis AT, Zois CE, Douda HT, Kotsa K, et al. ***Combined strength and aerobic training increases transforming growth factor-β1 in patients with type 2 diabetes***. Hormones 2011; 10(2): 125-30.

24- Givogri MI, De Planell M, Galbiati F, Superchi D, Gritti A, Vescovi A, De Vellis J, Bongarzone ER. ***Notch signaling in astrocytes and neuroblasts of the adult subventricular zone in health and after cortical injury***. Dev Neurosci 2006; 28(1-2): 81-91.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

25- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology: **functions and disorders of the immune syste**m. Elsevier Health Sciences; 2014.

26- Dastur A, Choi A, Costa C, Yin X, Williams A, McClanaghan J, et al**.** ***NOTCH1 represses MCL-1 levels in GSI-resistant T-ALL, making them susceptible to ABT-263***. Clin Cancer Res 2019; 25(1): 312-24.

27- Coory JA, Parr AF, Wilkinson MP, Gupta A**.** ***Efficacy of suprascapular nerve block compared with subacromial injection: a randomized controlled trial in patients with rotator cuff tears***. J Shoulder and Elbow Surgery 2019; 28(3): 430-36.

28- Xiao YS, Zeng D, Liang YK, Wu Y, Li MF, Qi YZ, et al. ***Major vault protein is a direct target of Notch1 signaling and contributes to chemoresistance in triple-negative breast cancer cells***. Cancer Lett 2019; 440: 156-67.

29- Jalnapurkar S, Moirangthem RD, Singh S, Limaye L, Kale V. ***Microvesicles Secreted by Nitric Oxide Primed Mesenchymal Stromal Cells Boost the Engraftment Potential of Hematopoietic Stem Cells***. Stem Cells 2019; 37(1): 128-38.

30- Xu Z, Xiong D, Zhang J, Zhang J, Chen X, Chen Z, et al. ***Bone marrow stromal cells enhance the survival of chronic lymphocytic leukemia cells by regulating HES-1 gene expression and H3K27me3 demethylation***. Oncol lett 2018; 15(2): 1937-42.

31- Lian H, Hui Y, Xiaoping T, Wei T, Jiyi X, Xiaolan Y. Baicalein suppresses the proliferation of human cervical cancer cells via Notch 1/Hes signaling pathway.

32- Nourbakhsh M, Minoo P. ***Annexin A10 and HES-1 Immunohistochemistry in Right-sided Traditional Serrated Adenomas Suggests an Origin From Sessile Serrated Adenoma***. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2019 .

33- Rech A, Botton CE, Lopez P, Quincozes-Santos A, Umpierre D, Pinto RS. ***Effects of short-term resistance training on endothelial function and inflammation markers in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial***. Exp Gerontol 2019; 118: 19-25.

34- Pratiwi WN, Purwanto B. ***Diabetes dance of persadia 1 effect on blood IL-6 level***. InJournal of Physics: Conference Series 2019; 1146(1).

35- Karstoft K, Pedersen BK. ***Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation***. Immunol Cell Biology 2016; 94(2):146-50.

36- D'Souza B, Meloty-Kapella L, Weinmaster G. ***Canonical and non-canonical Notch ligands.*** InCurrent topics in developmental biology 2010; 92: 73-129.

37- Piercy V, Banner SE, Bhattacharyya A, Parsons AA, Sanger GJ, Smith SA, et al. ***Thermal, but not mechanical, nociceptive behavior is altered in the Zucker Diabetic Fatty rat and is independent of glycemic status***. J Diabetes Its Complications 1999; 13(3):163-9.

38- Vissers KC, Geenen F, Biermans R, Meert TF. ***Pharmacological correlation between the formalin test and the neuropathic pain behavior***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

in different species with chronic constriction injury. Pharmacol Biochem Behav 2006; 84(3):479-86.

39- Romero-Zurita A, Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Ruiz JR, Tercedor P, Delgado-Fernández M. ***Effectiveness of a tai-chi training and detraining on functional capacity symptomatology and psychological outcomes in women with fibromyalgia***. Evid Based Complement Alternat Med 2012; 2012: 614196.

40- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. ***Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss.*** Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20(8):608-17.

41- Bement MK, Sluka KA. ***Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner.*** Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(9): 1736-40.

42- Chen YW, Li YT, Chen YC, Li ZY, Hung CH. ***Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve***. Anesthesia & Analgesia 2012; 114(6): 1330-37.

43- Li H, Shen Z, Lu Y, Lin F, Wu Y, Jiang Z. ***Muscle NT-3 levels increased by exercise training contribute to the improvement in caudal nerve conduction velocity in diabetic rats***. Molecular Medicine Reports 2012; 6(1): 69-74.

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

45- González-Clemente JM, Mauricio D, Richart† C, Broch m, Caixàs A. Megia***Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-α system in subjects with type 1 diabetes mellitus***. Clin Endocrinol 2005; 63(5): 525-9

46- Chen YW, Chiu CC, Hsieh PL, Hung CH, Wang JJ. ***Treadmill training combined with insulin suppresses diabetic nerve pain and cytokines in rat sciatic nerve***. Anesthesia Analgesia 2015; 121(1):239-46.

47- Chen YW, Hsieh PL, Chen YC, Hung CH, Cheng JT. ***Physical exercise induces excess hsp72 expression and delays the development of hyperalgesia and allodynia in painful diabetic neuropathy rats.*** Anesth Analg 2013; 116(2):482-90.

48- Paladd Asavarut, Hailin Zhao, Jianteng Gu, Daqing Ma .***The role of HMGB1 in inflammation-mediated organ injury***. Acta Anaesthesiol Taiwanica 2013; 51: 28-33

49- Pedersen BK. ***Anti inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease.*** Eur J Clin Investigation 2017; 47(8):600-11.

50- Shamsi MM, Hassan ZM, Quinn LS, Gharakhanlou R, Baghersad L, Mahdavi M. ***Time course of IL-15 expression after acute resistance exercise in trained rats: effect of***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

diabetes and skeletal muscle phenotype. Endocrine 2015; 49(2): 396-403.

51- Paula FM, Leite NC, Vanzela EC, Kurauti MA, Freitas-Dias R, Carneiro EM, et al. ***Exercise increases pancreatic β-cell viability in a model of type 1 diabetes through IL-6 signaling***. FASEB J 2015; 29(5):180516.

52- Bortolon JR, Silva Junior AJ, Murata GM, Newsholme P, Curi R, Pithon-Curi TC, et al ***Persistence of inflammatory response to intense exercise in diabetic rats***. Experimental Diabetes Res 2012; 2012.

.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 2 | May 2019

Received: 17 July 2017
Accepted: 2 Nov 2017

Effect of 6 weeks aerobic training on peripheral neuropathic pain and expression of NOTCH1 pathway genes in posterior spinal cord of diabetic male rats

Siros Hosseini Askarabadi[1], Rahim Mirnasouri[†1], Masoud Rahmati[1]

Original Article

Introdution: Neuropathic pain is one of the most important factors affecting the quality of life of people with diabetes mellitus; regular exercises may have a role in reducing the pain associated with diabetes. The purpose of this study was the effect of six weeks aerobic training on environmental neuropathic pain and expression of the NOTCH1 pathway in the spinal cord of diabetic male rats.

Methods: 40 male Wistar rats (age: 8 weeks old; weight 220-250g) were randomly divided into 4 groups: diabetic neuropathy training (DNT), diabetic neuropathy control (DNC), healthy training (HT) and healthy control (HC).The diabetic groups were induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) and two weeks after induction of diabetes, behavioral pain tests were administered and endurance training protocol was performed for 6 weeks and 5 sessions per week. .The data were analyzed via SPSS software version 19 and one-way ANOVA with a significant level (P <0.05)

Results: After 6 weeks of aerobic training, the expression of *NOTCH1 HES1* and il6 genes in diabetic neuropathy training group was significantly lower than the diabetic neuropathy control group (P≤0/05). The mean weight of the diabetic neuropathic training group was more than the diabetic neuropathy control group (p=0/001). Also, exercise significantly decreased blood glucose levels in the diabetic neuropathy group (P=0/237).

Conclusion: It seems that aerobic exercise on rats with diabetic neuropathy can affect on pain sensation as well as the levels of *NOTCH1*, *HES1* and il6 factors, and aerobic exercise is a suitable method for preventing, controlling and treating pain associated with diabetes.

Keywords: Aerobic Exercise, Neuropathic Pain, *NOTCH1*, *IL6* ,*HES1*. Diabetes.

Citation: Hosseini Askarabadi S, Mirnasouri R, Rahmati M. **Effect of 6 weeks aerobic training on peripheral neuropathic pain and expression of NOTCH1 pathway genes in posterior spinal cord of diabetic male rats.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 27(2): 1238-53

1 Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Iran

***Corresponding author: Tel:** 09166638738, **email:** dr_mirnasuri@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i2.1044]