مجله دیابت و متابولیسم ایران. مرداد- شهریور۱۳۹۴؛ دوره ۱۴ (شماره۶)۳۷۲-۳۶۵

مقاله پژوهشی

نقش کاهش فعالیت بدنی به شکل درد نروپاتیک در افزایش بیان فاکتور رشد عصبی در عصب سیاتیک

مسعود رحمتی*[۱]، عبدالرضا کاظمی[۲]، محمد حسین ارچنگی[۳]، سید جلال طاهرآبادی[۱]

چکیده

مقدمه: درد نوروپاتیک با تاثیر عمیق بر کیفیت زندگی و عملکرد روزانه بیماران همراه بوده و هزینه‌های درمانی بالایی را اعمال می‌کند. در این بیماری به‌خاطر طبیعت تخریبی اعصاب درآن، توجه بالایی به نوروتروفین‌ها به‌خاطر تاثیرات احتمالی آن‌ها بر حیات، رشد، توسعه و تنظیم عملکرد نورون‌ها به‌عنوان یک راه درمانی احتمالی شده است. بنابرین هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی اثرات مزمن کاهش فعالیت بدنی به شکل درد نوروپاتیک در بیان ژن NFG (Nerve Growth Factor) در عصب سیاتیک رت‌های دچار لیگاسیون عصب نخاعی است.

روش‌ها: ۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن ۳۰±۲۵۰ گرم به ۲ گروه کنترل سالم (n=۵) و گروه درد نوروپاتیک (SNL) (n=۵) تقسیم شدند. طی شش هفته، آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتیک در گروه‌های پژوهشی به‌طور مستمر انجام شد. در پایان ٦ هفته تغییرات بیان ژنNGF در عصب سیاتیک با تکنیک Real time PCR اندازه‌گیری و با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد.

یافته‌ها: پس از ٦ هفته، آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتیک آلودینیای مکانیکی و پردردی حرارتی نشان داد که در گروه لیگاتور بندی آستانه تحریک درد نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P \leq ۰/۰۵$). همچنین میزان بیان ژن NGF در عصب سیاتیک در گروه لیگاتور بندی شده به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد ($P \leq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهند که توسعه درد نوروپاتی و کاهش فعالیت بدنی در اثر آن با افزایش درون‌زاد NGF همراه است. هرچند در مطالعه حاضر مشخص نیست افزایش در بیانNGF از فعالیت کاهش یافته حاصل از درد نوروپاتی است یا از ذات آسیب عصبی، با این حال مسلم است افزایش بیان NGF، با درد نوروپاتیک همراه است.

واژگان کلیدی: درد نوروپاتیک، عضله نعلی، آلودینیای مکانیکی، پردردی حرارتی

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی،دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولي عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران
۳- واحد علوم تحقیقات کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران

***نشانی:** لرستان، خرم آباد، کیلومتر ۵ جاده کمالوند، دانشگاه لرستان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۹۱۲٤٥٢٥٥٣٨، کد پستی: ٦٨١٨٨٣٥١٩١، پست الکترونیک: rahmati.mas@lu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۵/۰۵ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۴/۰۶/۱۹** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۶/۲۹**

مقدمه

حس درد یکی از عملکردهای حیاتی سیستم عصبی مرکزی و محیطی است که بدن را از خطر و آسیب‌های احتمالی آگاه می‌سازد. از سوی دیگر درد نوروپاتی، درد برخاسته از آسیب یا بیماری‌های تاثیرگذار بر سیستم عصبی می‌باشد. بیماران دچار بیماری‌های مزمن نظیر درد نوروپاتیک دچار محدودیت در عملکرد و فعالیت بدنی روزانه می‌شوند. از این رو این بیماران در خطر فقر حرکتی و عوارض ناشی از آن مانند چاقی می‌باشند که خود آن‌ها نیز می‌توانند سبب فقر حرکتی بیشتری شود. علاوه براین فقر حرکتی در اثر این بیماری‌ها ممکن است خود بیماری را پیچیده‌تر کند [۱].

از سوی دیگر، قابلیت سلول‌های عصبی جهت تعدیل رشد بیرون زدگی، تجدید ساختار سیناپسی و بقای عصبی در سیستم عصب مرکزی بالغ و در حال توسعه، به‌درستی ثابت شده است [۳ ،۲]. به‌طور ویژه، به‌نظر می‌رسد که درجات متفاوت فعالیت سیستم عصبی بتواند نقش مهمی را در شکل پذیری و عملکرد نخاع ایفا کند. مطالعات نشان می‌دهند که فعالیت عصبی- عضلانی مکمل نظیر ورزش، می‌تواند توسط تعدیل بیان مولکول‌های مرتبط با شکل پذیری عصبی، برای کارکرد عملکرد عصبی سودمند باشد [۲]. در این میان، به‌نظر می‌رسد که نوروتروفین‌ها نقش مهمی را در تنظیم پاسخ سیستم عصبی به درجات متفاوت سطح فعالیت حرکتی ایفا می‌کنند [٤]. نوروتروفین‌ها خانواده‌ای از فاکتورهای رشدی هستند که عبارتنداز: فاکتور رشد عصبی (nerve growth factor) (NGF)، فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز (brain-derived neurotrophic factor) (BDNF)، فاکتور رشد عصبی ۳ (NT -3) و NT-4/5 [۵]. مطالعات گسترده‌ای نشان می‌دهند که نوروتروفین‌ها فرایند درد را به‌عنوان یک تنظیم‌گر، کنترل می‌کنند. علاوه بر تنظیم حیات و عملکرد سیتم عصبی، NGF نقش مهمی در گسترش انواع متعددی از دردها دارد [٦، ۷]. نشان داده شده است کهNGF در تنظیم درد التهابی نقش مهمی داشته و تزریق دوز بالا NGF به‌طور سیستمیک موجب ایجاد پردردی و آلودینیا می‌شود [۸]. با این حال مشخص نیست آیا تغییر در میزان NGF در آکسون‌های عصب سیاتیک با فعالیت کاهش یافته در حالت درد نوروپاتی مرتبط است یا خیر؟ یافتن پاسخ این سوال ممکن است موجب کشف درمان دارویی مناسبی برای بیماران دچار درد نوروپاتی و جلوگیری از کاهش کیفیت زندگی آن‌ها شود. بنابراین هدف این مطالعه بررسی تاثیر فعالیت کاهش یافته به شکل درد نوروپاتی در مدل لیگاتور بندی عصب نخاعی بر تغییر میزان بیان ژن NGF در سگمنت‌های نخاعی تشکیل دهنده عصب سیاتیک است.

روش‌ها

۱۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۲۰±۲۵۰ (گرم) خریداری و در شرایط دمایی ٤±۲۲ درجه سانتی‌گراد و تحت سیکل ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی- روشنایی در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس نگه‌داری و با غذای مخصوص و آب تغذیه شدند. رت‌ها به دو گروه کنترل سالم (n=۵) و گروه فعالیت کاهش یافته (SNL) (n=۵) تقسیم و بر اساس وزن همسان‌سازی شدند. هر روز به وضعیت بهداشتی حیوانات رسیدگی می‌شد. در سراسر دوره پژوهش موش‌ها توسط یک نفر نیز جابه‌جا و دستکاری شدند. در پژوهش حاضر، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه مورد بررسی و تایید قرار گرفت.

نحوه لیگاتوراسیون

جهت لیگاسیون ابتدا رت‌ها با سدیم پنتوباربیتول (٦۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم به‌صورت درون صفاقی) بیهوش شده و سپس عصب پنجم کمری نخاعی آن‌ها براساس روش Ho Kim و Mo Chung [۹] به‌طور محکم گره زده شد. به‌طور خلاصه، عضلات بین مهره‌ای در سطح مهره چهارم کمری و دوم خاجی جدا شده و زائده عرضی مهره ششم کمری برداشته شد. عصب پنجم کمری سمت چپ نخاع مشخص و با ظرافت از اعصاب مجاور جدا می‌گردید. عصب پنجم کمری به‌طور محکم با استفاده از نخ مخصوص (Thread silk)، دقیقاً در انتهای دیستال جهت اطمینان از ایجاد اختلال در تمام فیبرها گره زده شد. همچنین، جهت اجتناب از آسیب به عصب چهارم کمری،

دقت بالایی مبذول می‌گردید. تنها حیواناتی در ادامه آزمایش لحاظ شدند که درد نوروپاتی را در آزمون‌های رفتاری نشان دادند [۹].

آزمون‌های رفتاری

به‌منظور سازگاری جهت آزمایش‌های رفتاری نیز حیوانات پیش از لیگاتوربندی نخاع به‌مدت ۳ روز در معرض آزمایشات رفتاری (۲ بار برای هر آزمایش) قرار گرفتند. بدین صورت که حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه رفتار درد، بدون اجرای واقعی آزمایش، به‌مدت ۳۰-۲۰ دقیقه در محیط اصلی آزمایش قرار می‌گرفتند [۱۰]. سرانجام، به‌منظور ثبت اولیه میزان رفتارهای درد، پس از اجرای اولیه آزمون‌ها، عملیات لیگاتوربندی انجام شد. هر هفته پس از لیگاتوربندی [۱۰]، با اجرای مجدد آزمون‌های رفتاری درد و پس از اطمینان یافتن از وقوع درد نروپاتیک، حیواناتی که پاسخ درد نوروپاتیک را در گروه لیگاسیون نشان دادند به‌عنوان آزمودنی در پژوهش در نظر گرفته شدند. تا پایان پژوهش آزمون‌های رفتاری به‌منظور تأیید وجود درد نوروپاتیک در آزمودنی‌ها هر هفته و به‌مدت شش هفته اجرا گردید.

به‌منظور اندازه‌گیری آلودینیای مکانیکی، حیوان بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه 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 بر روی صفحه مشبک قرار گرفتند. به‌منظور سنجش آلودینیای مکانیکی، از تارهای مختلف Von Ferry در محدوده ۲ تا ٦۰ گرم (۲، ٤، ٦، ۸، ۱۵، ۲٦، ٦۰) ساخت شرکت Stolting، USA جهت سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. هر آزمایش با تار دارای کمترین وزن شروع شد و در صورت عدم ایجاد پاسخ، به‌ترتیب از تارهای با وزن بالاتر استفاده گردید. چنانچه ۲ بار متوالی، پاسخ (بلند کردن پا توسط حیوان) مشاهده می‌گردید، همان وزنه به‌عنوان آستانه پس کشیدن پنجه[1] (PWT) ثبت شد و آزمون خاتمه یافت. چنانچه حیوان به هیچ یک از تارها، از جمله تار شماره ٦۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ٦۰ به‌عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته شد. همچنین، هر آزمایش ۳ بار و به تناوب حداقل ۳ دقیقه تکرار شد و میانگین آن‌ها به‌عنوان آستانه پس کشیدن پنجه منظور گردید [۱۱].

پردردی حرارتی با استفاده از روش Hargreaves و همکاران [۱۲] مورد سنجش قرار گرفت. به‌طور خلاصه، با استفاده از دستگاه Radiant Heat Plantar Test (Ugo Bassil, Italy) حیوانات در سه اتاقک از جنس پلکسی گلاس (طول ۲۲cm × عرض ۲۲ cm × ارتفاع ۱۳.۳ cm) و بر روی یک صفحه پلکسی گلاس تمیز قرار گرفتند. پس از ۳۰ دقیقه سازگاری حیوان با محیط جدید، با جابه‌جایی منبع متحرک تابش نور حرارتی، بخش میانی کف پای حیوان از میان سطح پلکسی گلاس در معرض تشعشع ثابت حرارتی قرار گرفت. پس از تابش نور حرارتی توسط دستگاه به کف پای حیوان، تایمر فعال شد و با کشیدن پا، تابش نور قطع و تایمر متوقف گردید و با ثبت زمان تاخیر در پس کشیدن پنجه[2] (PWL) میزان تحمل حیوان نسبت به محرک آسیب‌رسان حرارتی مورد سنجش قرار گرفت. هر پا به‌طور متناوب و با فواصل ۵ تا ۱۰ دقیقه، برای سه بار آزمایش و میانگین آن‌ها به‌عنوان آستانه درد حرارتی ثبت شد. همچنین، جهت جلوگیری از آسیب بافت، نقطه نهایی آزمایش ۲۲ ثانیه در نظر گرفته شد. همچنین، میانگین سه اندازه‌گیری اولیه به‌عنوان تاخیر پایه در نظر گرفته شد [۱۳].

استخراج نمونه

٤۸ساعت پس از پایان دوره ٦ هفته، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی هوش و سگمنت‌های نخاعی تشکیل دهنده عصب سیاتیک (L6–L4) که در رت، میان دنده‌های T10-T12 (۲۵- ۲۰ mm) قرار گرفته‌اند [١٤]، با برش در پایین‌ترین بخش ممکن بلافاصله استخراج شد. تمامی نمونه‌ها در نیتروژن ۸۰- منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگه‌داری شدند.

[1] Paw Withdrawal Threshold

[2] Paw Withdrawal Latency

بیان ژن NGF

سنجش حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت نخاع جهت استخراج total RNA به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent هموژن گردید. به‌منظور برداشتن اجزاء پروتئینی، محصول حاصل در ٤°C، ۱۰min، ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. سپس به نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفرم مخلوط و به‌مدت ۱۵ ثانیه به‌شدت تکان داده شد. محصول در C^0 ٤، ۱۵ min، ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به‌مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در ٤°C، ۱۰min، ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ µL آب RNAS-Free حل گردید. غلظت RNA مورد سنجش قرار گرفت (Eppendorff, Germany) و نسبت جذبی ۲٦۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از ۱ µg از RNA و با استفاده از Random hexamer primer و آنزیم Mmulv Reverse transcriptase انجام گرفت. اندازه‌گیری سطوح بیان NGF mRNA از روش کمی Real time-PCR با استفاده از Primix syber green II انجام شد (Applied Biosystems, USA). مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ µL و هر واکنش به‌صورت duplicate صورت پذیرفت. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌های NGF و GAPDH در بانک ژنی NBCI و توسط شرکت ماکروژن (Macrogen Inc., Seoul, Korea) انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره یک گزارش شده است، ضمن اینکه از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید. برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل ۹۵ به‌مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ به‌مدت ۱۵ ثانیه، ٦۰ به‌مدت ۱ دقیقه (تکرار ٤۰ سیکل) بود. میزان بیان ژن‌های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد.

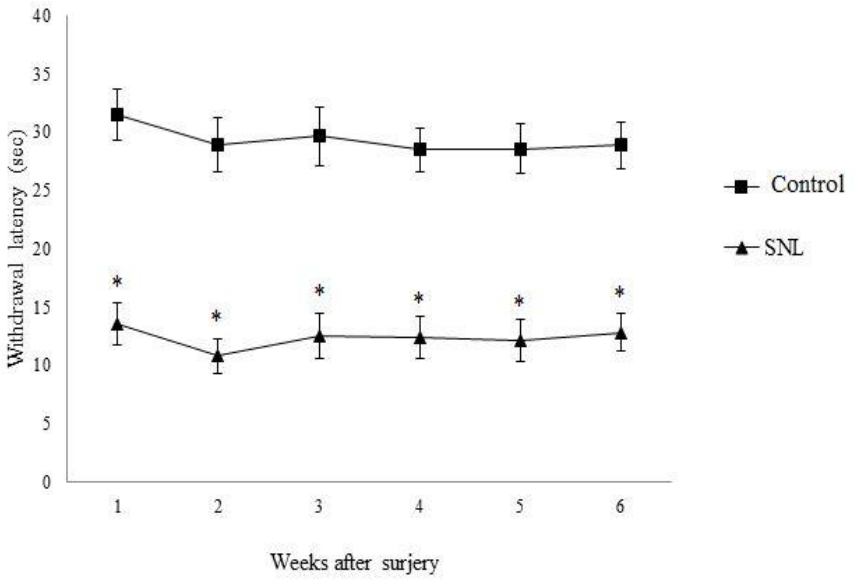
جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر

Genes	Primer sequence	Gene Bank
NGF	For: 5′- CAC CTC TTC GGA CAC TCT GGA -3′ Rev: 5′- CGT GGC TGT GGT CTT ATC TCC -3′	**NM_001277055.1**
GAPDH	For: 5′- GACATGCCGCCTGGAGAAAC -3′ Rev: 5′- AGCCCAGGATGCCCTTTAGT -3′	**NM_017008**

تجزیه و تحلیل آماری

جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (KS)، استفاده شد. جهت تعیین معنی‌داری تفاوت بین متغییرها و تعامل آن‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS-20 انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ (α< ۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها در طول ٦ هفته گروه لیگاتوربندی (SNL) در پس کشیدن پنجه (هایپرآلژزیای حرارتی) به‌طور معنی‌داری زودتر نسبت به گروه کنترل واکنش نشان دادند (P=۰/۰۱۳) (نمودار ۱).

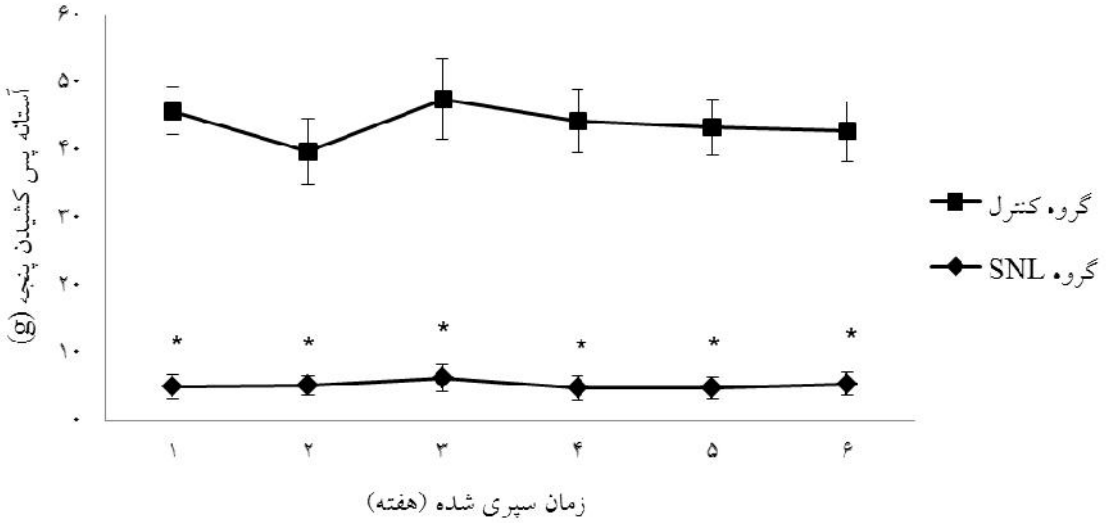


نمودار۱- تغییرات درد نوروپاتیک (هایپرآلژزیای حرارتی).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه با اندازه های تکراری در گروه کنترل (N=۵) و گروه SNL (N=۵).

* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

همچنین، در طول ٦ هفته گروه لیگاتوربندی (SNL) در آستانه تحریک درد پنجه (آلودنیای مکانیکی) به‌طور معنی‌داری زودتر نسبت به گروه کنترل واکنش نشان دادند (P=۰/۰۰۸۷) (نمودار۲).

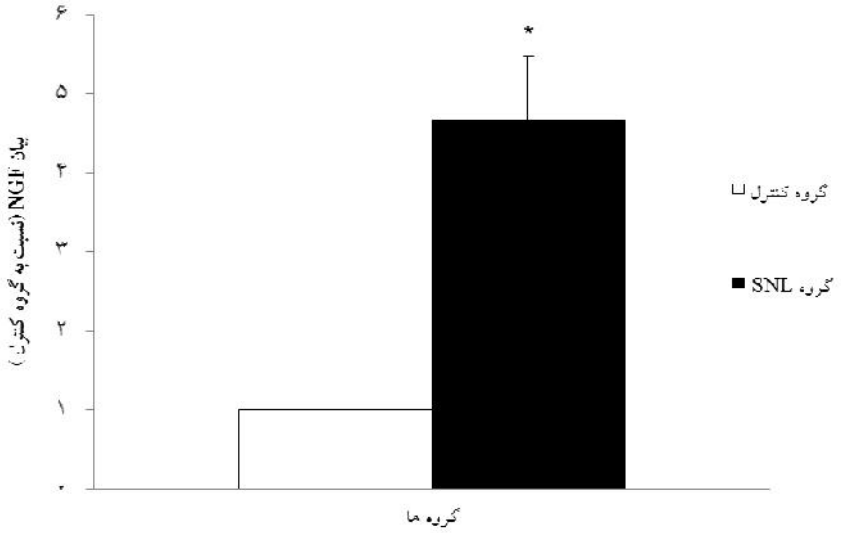


نمودار۲- تغییرات درد نوروپاتیک (آلودنیای مکانیکی)

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه با اندازه های تکراری در گروه کنترل (N=۵) و گروه SNL (N=۵).

* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

به‌علاوه، در پایان ٦ هفته بیان ژن NGF در گروه لیگاتوربندی (SNL) نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داده بود (P=۰/۰۰۱۹) (نمودار۳).



نمودار۳- تغییرات نسبی بیان ژن NGF . همچنین، از GAPDH به‌عنوان ژن رفرنس استفاده شده است و داده ها نسبت به آن نرمال شده‌اند نتایج

آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در گروه کنترل (N=۵) و گروه SNL (N=۵)* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

بحث

درد نوروپاتیک یکی از چالش‌های مهم کلینیکی و درمانی در بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی است [۶]. این شرایط با تاثیر عمیق بر کیفیت زندگی و عملکرد روزانه بیماران همراه بوده و هزینه‌های درمانی بالایی را اعمال می‌کند [۵]. در این بیماری با توجه به طبیعت تخریبی اعصاب در آن، توجه بالایی به نوروتروفین‌ها به‌دلیل تاثیرات احتمالی آن‌ها بر حیات، رشد و توسعه و تنظیم عملکرد نورون‌ها به‌عنوان یک راه درمانی احتمالی شده است [۶، ۵]. NGF اثرات عمده خود را از طریق گیرنده TrkA اعمال می‌کند و به‌عنوان واسطه درد التهابی عمل کرده و منجر به حساس‌سازی سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌شود [۸]. در مدل درد نوروپاتی لیگاسیون عصب نخاعی، نقش NGF در این شرایط ممکن است کاملاً متفاوت باشد. NGF تاثیرات محافظتی بر نورون‌های حس درد با قطر کوچک دارد و سبب معکوس سازی پردردی نیز می‌شوند [۱۵]. درصورتی‌که در آزمایش‌های دیابت نوروپاتی چنین تاثیر حفاظت عصبی مشاهده نشده است [۱۶]. در مقابل، سلول‌های شوان آسیب دیده یا سلول‌های ایمنی فعال شده در اثر آن، رهایش NGF افزایش یافته سبب حساس‌سازی گیرنده‌های درد و پردردی می‌شوند [۶]. بنابراین ممکن است انسداد NGF موجب تعدیل درد نوروپاتیک و کاهش پردردی شود [۱۷]. در دردهای پاتولوژیک، NGF و گیرنده اصلی آن (TrkA) در محل آسیب عصبی دچار تنظیم مثبت می‌شود و تعدیل آن موجب تعدیل پردردی نوروپاتیک می‌شود. رهایش NGF و اتصال آن با TrkA در ماست سل‌ها (mast cells) منجر به رهایش واسطه‌های التهابی همانند هیستامین و سروتونین می‌شود. اتصال NGF با TrkA در پایانه‌های عصبی موجب فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی درون سلولی می‌شود که موجب تنظیم یا فعال‌سازی بسیاری از گیرنده‌های سطحی غشا همانند کانال‌های یونی، کانال‌های ولتاژی می‌شوند که در نهایت موجب حساس‌سازی گیرنده‌های آوران اولیه مکانیکی و گرمایی می‌شوند [۷]. سیستم عصبی مرکزی و محیطی به انواع شرایط از جمله آسیب، فعالیت بدنی کاهش و افزایش یافته، تحریک الکتریکی، مواد تغذیه‌ای، سالمندی و بسیاری از شرایط دیگر که با تغییر متابولیسم، جریان خون نورونی و تغییرات موضعی همراه هستند به‌صورت شکل پذیری (Plasticity) پاسخ می‌دهند که این شکل‌پذیری می‌تواند به‌صورت تغییر در میزان نوروتروفین‌ها باشد یا به‌صورت سیناپس زایی و

عروق زای‌ي [۱۸ ،۴]. در این مطالعه نیز مشاهده شد که ۶ هفته فعالیت کاهش یافته به شکل درد نورروپاتیک در مدل لیگاتوربندی عصب نخاعی موجب افزایش بیان ژن NGF در فیبرعصب سیاتیک می‌شود. تغییر در میزان نوروتروفین‌ها از جمله NGF در اثر فعالیت‌های ورزشی در مطالعات متعددی گزارش شده است [۱۹]. به‌طور مثال Chae و همکاران [۱۹] گزارش کردند که ٦ هفته تمرین استقامتی سبب افزایش سطوح عضلانیNGF رت‌های دیابتی می‌شود. یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد توسعه درد نوروپاتی و در نتیجه کاهش فعالیت در اثر آن با افزایش درون‌زاد NGF همراه است. این در حالی است که تنظیم بیان نوروتوروفین‌ها با فعالیت نورون مرتبط بوده [۲۱] و فعالیت ورزشی می‌تواند موجب افزایش بیان NGF در نقاط مختلف مغز شود [۲۲]. اگرچه، مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی به شکل تمرین استقامتی می‌تواند منجر به بهبود درد نوروپاتیک در رت‌های دیابتی شده توسط STZ شود [۲۳]. چنین تنظیم وابسته به فعالیت نوروتورفینی می‌تواند ریشه تاثیرات سودمند فعالیت ورزشی بر سلامت سیستم عصبی باشد. هرچند در مطالعه حاضر مشخص نیست افزایش در بیانNGF از فعالیت کاهش یافته حاصل از درد نوروپاتی است یا از ذات آسیب عصبی. با این حال مسلم است این افزایش بیش از حد بیان NGF موجب پردردی می‌شود [۱۷] که تمرینات ورزشی می‌تواند از این بیان افزایش یافته تا حدی جلوگیری کند [۲۲]. اگرچه، تفکیک علائم پاتوفیزیولوژیک ناشی از لیگاسیون عصب نخاعی و درد نوروپاتی با فعالیت کاهش یافته در اثر آن نیازمند بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از سرکار خانم دکتر زهره مظاهری، استادیار گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، به جهت راهنمایی‌های ارزنده ایشان جهت انجام آزمایش‌های مولکولی ابراز می‌دارند.

مآخذ

1. Van den Berg-Emons RJ, Schasfoort FC, de Vos LA, Bussmann JB, Stam HJ. Impact of chronic pain on everyday physical activity. *European Journal of Pain* 2007; 11(5):587-93.
2. Dasen JS. Transcriptional Networks in the Early Development of Sensory–Motor Circuits. *Current topics in developmental biology* 2009; 87:119-48.
3. Kalb RG, Hockfield S. Activity-dependent development of spinal cord motor neurons. *Brain research reviews* 1992; 17(3):283-9.
4. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Hodgson J, Edgerton VR. Afferent input modulates neurotrophins and synaptic plasticity in the spinal cord. *Journal of neurophysiology* 2004; 92(6):3423-32.
5. Dai R-P, Zhou X-F. Neurotrophins and Pain. *Handbook of Neurotoxicity* 2014:1805-23.
6. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29:507-38.
7. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology* 2011; 115(1):189.
8. Levi-Montalcini R, Dal Toso R, della Valle F, Skaper SD, Leon A. Update of the NGF saga. *Journal of the neurological sciences*. 1995; 130(2):119-27.
9. Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992; 50(3):355-63.
10. Sharma NK, Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. Aerobic exercise alters analgesia and neurotrophin-3 synthesis in an animal model of chronic widespread pain. *Physical therapy*. 2010; 90(5):714-25.
11. Calcutt NA, Jorge MC, Yaksh TL, Chaplan SR. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine. *Pain* 1996; 68(2):293-9.
12. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988; 32(1):77-88.
13. Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat

neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology* 2011; 114(4):940-8.
14. Liu S, Bréjot T, Cressant A, Bacci J, Saïd G, Tadié M, et al. Reinnervation of hind limb extremity after lumbar dorsal root ganglion injury. *Experimental neurology*. 2005; 196(2):401-12.
15. McMahon SB, Cafferty WB, editors. Neurotrophic influences on neuropathic pain. Novartis Foundation symposium; 2004: *Chichester*; New York; John Wiley; 1999.
16. Apfel SC. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *International review of neurobiology* 2002; 50:393-413.
17. Herzberg U, Eliav E, Dorsey JM, Gracely RH, Kopin IJ. NGF involvement in pain induced by chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Neuroreport* 1997; 8(7):1613-8.
18. Rahmati M, Taherabadi SJ, & Mehrabi M. Decreased Activity in Neuropathic Pain Form and Gene Expression of Cyclin-Dependent Kinase5 and Glycogen Synthase Kinase-3 Beta in Soleus Muscle of Wistar Male Rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2015; 17(6).
19. Chae C-H, Lee H-C, Jung S-L, Kim T-W, Kim J-H, Kim N-J, et al. RETRACTED: Swimming exercise increases the level of nerve growth factor and stimulates neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neuroscience* 2012; 212:30-7.
20. 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. *Journal of physiology and biochemistry* 2011; 67(2):235-41.
21. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain research* 1996; 726(1):49-56.
22. Dakhili A, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Khazani A, Keshavarz M. The effect of 6 weeks endurance training on gene expression of nerve growth factor in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2014; 13(3):263-71.
23. Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazani A, Fouladvand M, Jahani Golbar S. Treadmill Training Modifies KIF5B Motor Protein in the STZ-induced Diabetic Rat Spinal Cord and Sciatic Nerve. *Archives of Iranian Medicine* 2015; 18(2): 94 – 101.

THE EFFECT OF DECREASED ACTIVITY IN NEUROPATHIC PAIN FORM ON INCREASED NERVE GROWTH FACTOR GENE EXPRESSION IN SCIATIC NERVE

Masoud Rahmati[1*], Abdolreza Kazemi[2], Mohammad Hosein Archangi[3], S.Jalal Taherabadi[1]

1. *Department of Physical education and sport science, Lorestan University, Khoramabad, Iran*
2. *Department of Physical education and sport science, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran*
3. *Department of Physical education and sport science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran*

ABSTRACT

Background: Neuropathic pain is associated with a profound impact on quality of life and daily activity in patients and caused high medical costs. Because of the nerves destructive nature in this disease, the neurotrophins are high regarded for their possible effects on survival, growth and development and neuronal functions as a possible therapeutic strategy. So the aim of this study is investigation of the chronic effects of decreased activity in neuropathic pain form on the NFG gene expression in the sciatic nerve of Spinal nerve ligated rats.
Methods: Ten adult male Wistar rats in the weight range of 250±30 gr randomly were divided into two groups including healthy control (C), ligation sciatic nerve ligation. Over the six weeks neuropathic pain behavior tests were conducted continually in groups. In the end change of NGF gene expression in sciatic nerve was measured with Real time PCR technique and calculated using the $^{2-\Delta\Delta CT}$ method.
Results: After 6 weeks, neuropathic pain behavior tests showed that pain threshold of thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in the SNL group was significantly lower than the control group ($P \leq 0.05$). In addition, NGF gene expression in sciatic nerve ligation group compared to controls increased significantly ($P \leq 0.05$).
Conclusion: The findings of this study suggest that the development of neuropathic pain and decreased physical activity is associated with increased endogenous NGF. Although it is not clear that increase in NGF expression is due to the nature of neuropathic pain or nerve damage, it is clear that excessive expression of NGF is associated with neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic pain, Soleus muscle, Mechanical allodynia, Thermal hyperalgesia

* Lorestan, Khoramabad, Kamalvand road kilometer 5, Lorestan University, Faculty of Literature & Humanities, Department of Physical Education and Sport Sciences, Postal Code: 6818835191, Tel: 09124525538. Email: rahmati.mas@lu.ac.ir