

## Original Article

# Therapeutic and prophylactic effects of chronic cerebrolysin regimen on the motor disorders of hyperglycemic rats

Nazila Vahidi-Eyrisofla<sup>1</sup>, Mohammad Reza Yazdian<sup>2</sup>, Javad Mahmoudi<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

<sup>2</sup> Department of Physiology, School of Medical Sciences, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

<sup>3</sup>Neurosciences Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\*Corresponding author; E-mail: Mahmoudi2044@yahoo.com

Received: 9 June 2014    Accepted: 12 August 2014    First Published online: 10 April 2017  
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 June;39(2):77-84

### Abstract

**Background:** Diabetic hyperglycemia is one of the complication of diabetes leads to development of motor neurons and movement dysfunction. In this study, using open field test, the effect of cerebrolysin, as a compound with several neurotrophic factors, has evaluated on the hyperglycemia induced locomotor disorders.

**Methods:** Following induction of diabetes, motor behavior of rats was assessed on days 7, 14 and 21, post diabetes induction. Results showed that on day 21, animals developed marked locomotion impairments. Diabetic animals were divided in to pretreatment and treatment groups. In both groups cerebrolysin was injected intraperitoneally for 21 consecutive days. Animal in pretreatment groups received different doses of cerebrolysin (1, 2.5 and 5 ml/kg). In treatment groups cerebrolysin was injected at the doses of 5 ml/kg.

**Results:** Results from open field test in diabetic rats showed that, long-term administration of cerebrolysin only at the dose of 5 ml/kg improves motor disorders both in pretreatment ( $P<0.01$ ) and treatment groups ( $P<0.05$ ).

**Conclusions:** According to obtained results, it seems that cerebrolysin can exhibit prophylactic and have therapeutic effects against the hyperglycemia induced locomotor complications in diabetic rats.

**Keywords:** Cerebrolysin, Diabetes, Hyperglycemia, Rat

**How to cite this article:** Vahidi-Eyrisofla N, Yazdian M.R, Mahmoudi J. [Therapeutic and prophylactic effects of chronic cerebrolysin regimen on the motor disorders of hyperglycemic rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 June; 39(2): 77-84. Persian.

## مقاله پژوهشی

## آثار درمانی و پیشگیری کننده رژیم طولانی مدت سربرولایزین بر اختلالات حرکتی موش های صحرایی هایپرگلیسمیک

نازیلا وحیدی ایریسفلی<sup>۱</sup>، محمد رضا یزدیان<sup>۲</sup>، جواد محمودی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران  
<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، دانشکده علوم پزشکی، قم، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات علوم اعصاب (NSRC)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
 نویسنده رابط؛ ایمیل: Mahmoudi2044@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۹ پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۲۱ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۱/۲۱  
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. خرداد و تیر ۱۳۹۶؛ ۳۹(۲): ۷۷-۸۴

## چکیده

**زمینه:** هایپرگلیسمی ناشی از دیابت به عنوان یکی از عوارض دیابت می تواند موجب درگیری اعصاب حرکتی و بروز اختلالات حرکتی شود. در این مطالعه، تاثیر سربرولایزین به عنوان یک فرآورده محتوی فاکتورهای رشد عصبی، بر اختلالات حرکتی ناشی از هایپرگلیسمیا مورد ارزیابی قرار گرفته است. **روش کار:** به دنبال القای دیابت، رفتار حرکتی موش های صحرایی با استفاده از آزمون میدان باز، در روزهای هفتم، چهاردهم و بیست و یکم بعد از القای دیابت ارزیابی شد. نتایج نشان داد که ۲۱ روز بعد از القای دیابت، اختلال حرکتی واضحی در این حیوانات بوجود می آید. حیوانات دیابتی در دو گروه پیش درمانی و درمان قرار گرفتند. در گروه درمان دوزهای مختلف سربرولایزین (۱، ۲/۵ و ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و در گروه پیش درمان سربرولایزین با دوز (۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۲۱ روز از راه داخل صفاقی تجویز شد. **یافته ها:** انجام آزمون میدان باز نشان داد که تجویز طولانی مدت سربرولایزین به مدت ۲۱ روز، هم در گروه پیش درمان ( $P < 0.01$ ) و هم در گروه درمان ( $P < 0.05$ )، فقط با دوز ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می تواند اختلال حرکتی را در موش های صحرایی دیابتی بهبود دهد. **نتیجه گیری:** بر اساس نتایج بدست آمده، به نظر می رسد که در موشهای صحرایی دیابتی، سربرولایزین می تواند تاثیرات درمانی و پیشگیری کننده علیه عوارض حرکتی ناشی از هایپرگلیسمیا داشته باشد.

**کلید واژه ها:** سربرولایزین، دیابت، هایپرگلیسمیا، موش صحرایی

**نحوه استناد به این مقاله:** وحیدی ایریسفلی ن، یزدیان م، محمودی ج. آثار درمانی و پیشگیری کننده رژیم طولانی مدت سربرولایزین بر اختلالات حرکتی موش های صحرایی هایپرگلیسمیک. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۳۹(۲): ۷۷-۸۴

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

بیماری دیابت یکی از اختلالات متابولیک است که در آن نقص در ترشح انسولین و یا عدم حساسیت به انسولین (یا هر دوی این عوامل) منجر به اختلال در متابولیسم کربوهیدرات ها، چربی ها و پروتئین ها می شود (۱). عدم کنترل فیزیولوژیک قند خون که منجر به بروز هایپرگلیسمیا در بیماران دیابتی می باشد، دارای تظاهرات بالینی متعددی می باشد که از آن میان می توان به نوروپاتی محیطی دیابتی (Diabetic Peripheral Neuropathy) اشاره کرد. این وضعیت می تواند موجب تخریب اعصاب سوماتیک و اتونومیک شود (۲). در این حالت، عوارض ناشی از آن می تواند حالت متقارن یا نامتقارن داشته باشد. در حالت متقارن، نوروپاتی دیابتی می تواند عملکرد اعصاب حسی و اتونومیک را تحت تاثیر قرار دهد و در حالت نامتقارن، عملکرد حسی و حرکتی اعصاب آسیب می بیند (۱). به نظر می رسد که هایپرگلیسمیای ناشی از دیابت می تواند موجب بروز آسیبهای ناشی از اختلالات عروقی، عدم کارکرد صحیح عروق، تخریبهای اتوایمیون و نارسایی های نوروهورموناال گردد (۲) که همگی این عوامل در پاتوفیزیولوژی آسیب های دیابت دخیل می باشند. درگیری اعصاب حرکتی از موارد ابتلای بیماران دیابتی به عوارض مزمن این بیماری است که در نهایت این امر منجر به بروز اختلالات حرکتی و تحلیل عضلات انتهایی پا و زانو می - گردد (۳). با توجه به اینکه تا به حال روش درمانی تأیید شده‌ای برای درمان آسیب های عصبی ناشی از هایپرگلیسمیا مشخص نشده و از طرفی درمان های دارویی موجود یا تاثیر چندانی بر روند آن ندارند و یا اینکه همگی با عوارضی همراه می‌باشند (۴)، بنابراین برای درمان یا پیشگیری از عوارض بایستی روشهای درمانی نوینی بوجود آیند.

مطالعات انجام یافته نشان داده است که بیماری دیابت می‌تواند موجب بروز نارسایی در میزان فاکتورهای رشد عصبی یا نوروتروفین ها شود. این فاکتورها همانند فاکتور رشد عصبی مانند: (nerve growth factor (NGF)) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز ((Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) می‌توانند موجب بازسازی سیستم عصبی و تنظیم فعالیت نورال این سیستم شوند (۵). با توجه به این امر به نظر می رسد که جایگزین کردن مقادیر از دست رفته فاکتورهای رشد عصبی می تواند در بهبود آسیب های عصبی ناشی از دیابت موثر باشد.

سربرولایزین (Cerebrolysin) یک فرآورده پپتیدی است و از ترکیب چندین فاکتور نوروتروفیک ساخته شده است، با توجه به اینکه در برخی از اختلالات عصبی مانند بیماری آلزایمر و استروک که گمان می رود میزان فاکتورهای نوروتروفیک مغزی با نقصان مواجه می شود، این دارو توانسته است آثار مثبتی بر روی نشانه های بالینی آنها اعمال نماید (۵) در مطالعه حاضر آثار درمانی و پیشگیری کننده دوزهای مختلف این فرآورده بر روی بهبود عوارض حرکتی

ناشی از وضعیت هایپرگلیسمیا و نوروپاتی دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## روش کار

مطالعه حاضر بر روی موش های صحرایی نر نژاد ویستار که در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۴۰ گرم بودند، انجام شد. این حیوانات به طور تصادفی به گروههای مورد نظر تقسیم شدند و هر ۴ حیوان در داخل یک قفس استاندارد پلی پروپیلنی نگهداری شد. دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی ۱۲ ساعته و رطوبت ۳۰-۴۰ درصدی برای حیوانات تامین شد. در این مطالعه انجام تمامی پروتکل های تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفته است و موش های استفاده شده در این مطالعه به ۳ دسته زیر تقسیم شدند:

موش های دریافت کننده حامل استرپتوزوتوسین (۲ گروه، به عنوان گروههای نرمال)، موش های سالم دریافت کننده دوزهای مختلف سربرولایزین (دوز های ۵، ۲/۵ و ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل صفاقی) (۳ گروه) و موش هایی که با تزریق استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل صفاقی) دیابتی شدند (۶ گروه). در تمام مدت نگهداری، حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و برای انجام مطالعات رفتاری ۲۴ ساعت قبل به آزمایشگاه منتقل می شدند و بعد از سازگاری با محیط آزمایشگاه، آزمون رفتاری بر روی آنها انجام می گرفت.

استرپتوزوتوسین از شرکت Sigma (آمریکا) و سربرولایزین از شرکت Ever neuro pharma (اتریش) خریداری شد. تمام محلول های مورد نیاز در روز انجام آزمایش به صورت تازه و با حل کردن در آب مقطر تهیه می شدند. تمامی تزریق ها با حجم ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد. با توجه به اینکه غلظت فاکتورهای نوروتروفیک موجود در فرمولاسیون نهایی سربرولایزین در انحصار شرکت سازنده می باشد، بنابراین در مطالعاتی که بر روی سربرولایزین انجام شده است، همواره میزان مصرف دارو بر حسب میلی لیتر بیان می شود.

برای القای دیابت، موش ها در روز تزریق استرپتوزوتوسین توزین شده و سپس استرپتوزوتوسین در آب مقطر سرد حل شده و با دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل صفاقی تزریق می شد. در روز سوم بعد از تزریق استرپتوزوتوسین، به دنبال یک شب پرهیز غذایی، میزان قند خون مورد ارزیابی قرار گرفت. به این منظور، با استفاده از پانچ دم توسط سرسوزن شماره ۲۳ از ورید دمی حیوان خونگیری شد و سپس با قرار دادن قطره خون بر روی نوار دستگاه گلوکومتر (Star)، میزان قند خون تعیین شد. آن دسته از موش های صحرایی که میزان قند خون ناشتا در آنها

### یافته ها

همانطوریکه در نمودار شماره ۱ مشاهده می شود، آزمون میدان باز در روزهای هفتم، چهاردهم و بیست و یکم در موش های صحرایی سالم، به دنبال تجویز مزمن دوزهای مختلف سربرولایزین (۵، ۲/۵، ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل صفاقی) انجام گرفت. نتایج نشان می دهد که تجویز مزمن دوزهای مذکور در موش های سالم تاثیری بر فعالیت حرکتی آنها در مقایسه با گروه نرمال ندارد.

فعالیت حرکتی خودبه خودی حیوان با استفاده از آزمون میدان باز در حیوانات دریافت کننده حامل استرپتوزوتوسین (گروه نرمال) و دیابتی در روزهای هفتم، چهاردهم و بیست و یکم بعد از تأیید القای دیابت مورد ارزیابی قرار گرفت. همانطوریکه در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است، حیوانات هایپرگلیسمیک در روز بیست و یکم کاهش شدیدی را در فعالیت حرکتی در مقایسه با گروه نرمال از خود نشان دادند ( $P < 0.001$ ).

همانگونه که در نمودار شماره ۲ مشاهده می شود، دوزهای مختلف سربرولایزین (۵، ۲/۵، ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل صفاقی) به موش های صحرایی دیابتی به مدت بیست و یک روز به طور روزانه تجویز شد. این دارو فقط با دوز ۵ میلی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در روز بیست و یکم بعد از تأیید القای هایپرگلیسمیا، توانست فعالیت حرکتی را در آزمون میدان باز، به طور معنی داری در مقایسه با گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین، افزایش دهد ( $P < 0.01$ ).

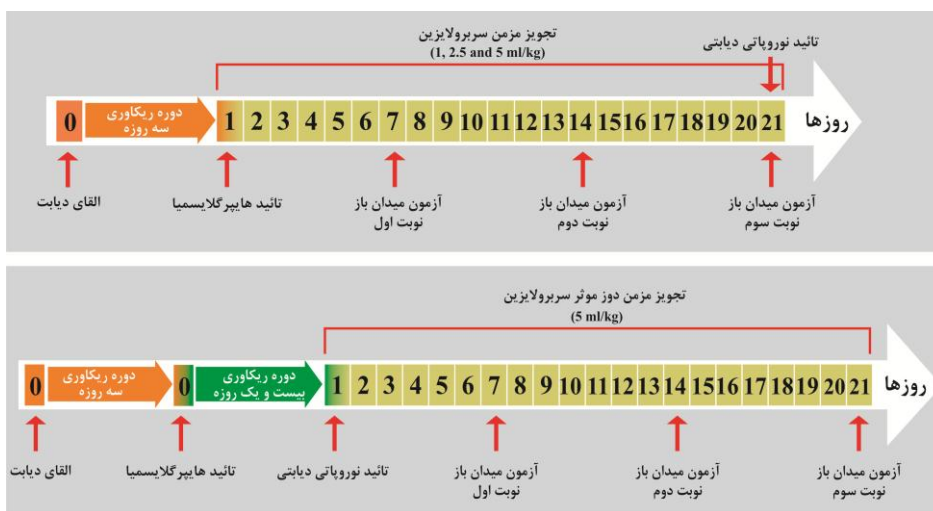
همانگونه که در نمودار شماره ۳ مشاهده می شود، با توجه به اینکه در گروه درمان کاهش چشمگیر فعالیت حرکتی در روز بیست و یکم بعد از تأیید القای هایپرگلیسمیا به اثبات رسید (نمودار شماره ۲) بنابراین، این روز به عنوان روز اول شروع درمان در نظر گرفته شد و حیوانات دیابتی دچار اختلال حرکتی ناشی از نورپاتی، سربرولایزین را با دوز (۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل صفاقی) به مدت ۲۱ روز دریافت کردند. نتایج حاصل از انجام آزمون میدان باز، در روزهای هفتم، چهاردهم و بیست و یکم بعد از تجویز سربرولایزین نشان داد که این دارو فقط با دوز ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قادر است تا فعالیت حرکتی را به طور معنی داری در مقایسه با گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین افزایش دهد ( $P < 0.05$ ).

بالتر از ۳۰۰ میلی گرم در هر دسی لیتر بود، به عنوان موش های هایپرگلیسمیک در نظر گرفته شدند و این روز به عنوان روز صفر مطالعه در نظر گرفته شد. موش هایی که میزان قند خون آن ها پایین تر از این میزان بود، از مطالعه خارج شدند. گفتنی است، گروه های نرمال هم به جای استرپتوزوتوسین فقط آب مقطر را در همان حجمی دریافت می کردند که برای تزریق آن مورد استفاده قرار گرفته بود. موش های دیابتی به دو زیر گروه زیر تقسیم شدند و مطالعات بعدی بر روی آنها انجام گرفت.

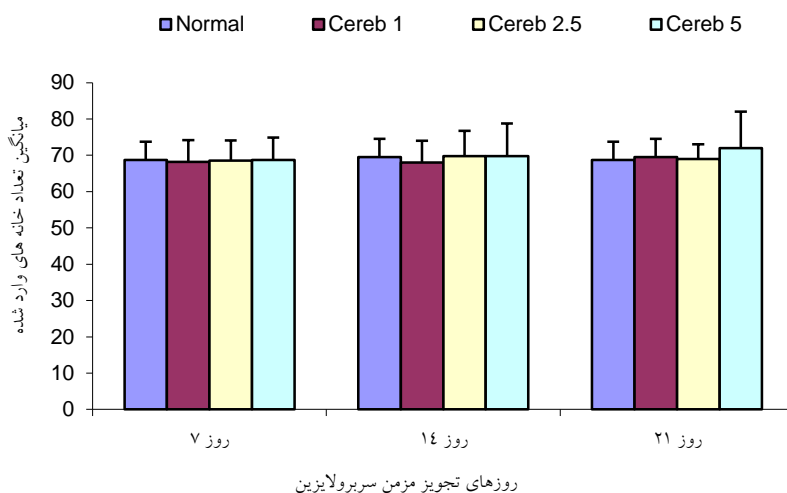
الف) گروه پیش درمانی: این پروتکل که به منظور ارزیابی قابلیت پیشگیری کننده سربرولایزین از بروز اختلالات حرکتی ناشی از هایپرگلیسمیا طراحی شده بود، از روز تأیید هایپرگلیسمیا، برای موش های دیابتی آغاز شد. این موشها هر ۷ روز یکبار و تا روز بیست و یکم بعد از تأیید هایپرگلیسمیا از نظر فعالیت حرکتی با آزمون میدان باز (Open field test) مورد ارزیابی قرار گرفتند. سه گروه دیگر از موش های دیابتی هم دوزهای مختلف سربرولایزین (۵، ۲/۵ و ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را از راه داخل صفاقی تا روز بیست و یکم دریافت کردند. (شکل ۱، بخش بالا).

ب) گروه درمان: از آنجایی که اختلال فعالیت حرکتی در موش های دیابتی در روز بیستم و یکم به اوج خود رسید، این روز به عنوان روز اول برای گروههای درمان در نظر گرفته شد و این موشها روزانه دوز موثر سربرولایزین (۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را که از نتایج گروه پیش درمانی بدست آمده بود، از راه داخل صفاقی دریافت کردند. گفتنی است رفتار حرکتی در این گروه از حیوانات هر ۷ روز یکبار و تا روز بیستم و یکم با آزمون میدان باز مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۲، بخش پایین).

برای انجام آزمایش، از یک جعبه مربعی ۶۰ در ۶۰ سانتی متر از جنس پی وی سی استفاده شد. برای جلوگیری از فرار حیوان دیوارههایی از همان جنس و به ارتفاع ۳۰ سانتی متر در نظر گرفته شد. مساحت داخلی این جعبه به ۳۶ خانه ۱۰ سانتی متر مربعی تقسیم شد. برای انجام آزمایش، حیوان به آرامی در وسط جعبه قرار داده می شد و رفتار حرکتی وی به مدت ۶ دقیقه، با استفاده از دوربین فیلمبرداری ثبت می شد. سپس تعداد خانههایی که حیوان با هر ۴ دست و پای خود در این مدت وارد شده بود، شمرده می شد. نتایج به صورت  $Mean \pm SEM$  بیان شده است. برای مقایسه تفاوت بین میانگین داده ها از آزمون ANOVA استفاده شد و در صورت وجود اختلاف معنی دار از پس آزمون Tukey استفاده شد. در تمام آزمون های آماری  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

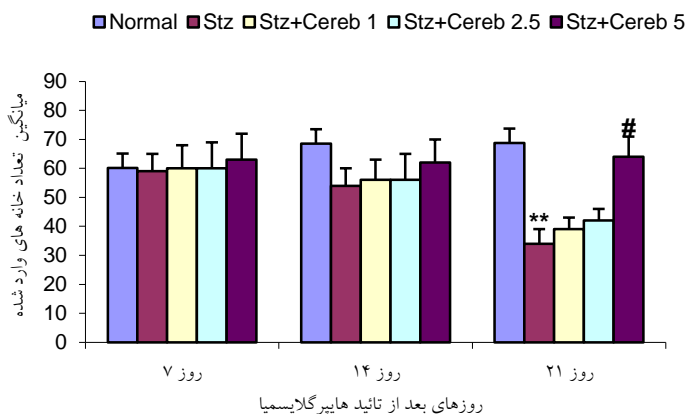


شکل ۱: نمودار زمانی انجام مطالعه، بالا: گروه پیش درمان و پایین: گروه درمان



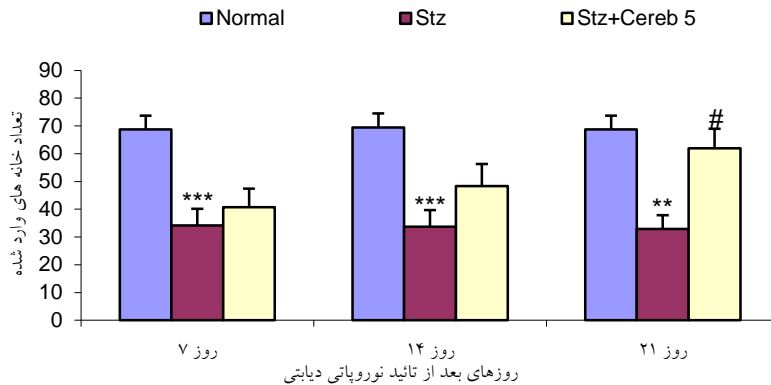
روزهای تجویز مزمن سربرولاژین

نمودار ۱: تاثیر تجویز سربرولاژین (۱، ۲/۵ و ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در موش های سالم بر میانگین تعداد خانه های طی شده در آزمون میدان باز، داده ها به شکل Mean+SEM نشان داده شده اند. n=8 حیوان در هر گروه



روزهای بعد از تائید هایپرگلیسمیا

نمودار ۲: تاثیر تجویز استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و سربرولاژین (۱، ۲/۵ و ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در موش های دریافت کننده استرپتوزوتوسین بر میانگین تعداد خانه های طی شده در آزمون میدان باز، داده ها به شکل Mean+SEM نشان داده شده اند. n=8 حیوان در هر گروه، P<0.001\*\*\* در مقایسه با گروه نرمال و P<0.01## در مقایسه با گروه Stz. (Stz: استرپتوزوتوسین)



نمودار ۳: تاثیر تجویز سربرولایزین (۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بر میانگین تعداد خانه های طی شده در آزمون میدان باز توسط موش های صحرایی نوروپاتیک، داده ها به شکل Mean+SEM نشان داده شده اند. n=8 حیوان در هر گروه، \*\*\*P<0.001 در مقایسه با گروه نرمال و #P<0.05 در مقایسه با گروه Stz. (Stz: استرپتوزوتوسین)

هایپرگلیسمیا می تواند هدایت الکتریکی را در این عصب حرکتی کاهش دهد (۹، ۱۰) که این امر به همراه اختلال وضعیت حرکتی حیوان، می تواند انعکاسی از تاثیرات حرکتی نوروپاتی محیطی باشد. در این مطالعه، در گروه پیش درمان به دنبال تایید هایپرگلیسمیا، موش های صحرایی هر روز و تا بیست و یک روز، دوز های مختلف سربرولایزین (۱، ۵/۲ و ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را دریافت کردند، نتایج نشان داد که سربرولایزین فقط با دوز ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، می تواند از بروز عوارض حرکتی ناشی از هایپرگلیسمیا جلوگیری کند. در ادامه مطالعه، همین دوز به عنوان دوز موثر در گروه درمان مورد استفاده قرار گرفت و به مدت ۲۱ روز به حیوانات نوروپاتیک تجویز گردید و نتایج حاصله، نشان داد که این دارو با دوز مذکور می تواند اثر درمانی بر عوارض نوروپاتی دیابتی اعمال نماید و وضعیت حرکتی حیوانات را بهبود بخشد.

با توجه به نتایج بدست آمده به نظر می رسد، که سربرولایزین بتواند تاثیر پیشگیرانه و درمانی بر عوارض حرکتی ناشی از دیابت نوع ۱ داشته باشد. در همین راستا، مطالعات گذشته نشان داده اند که سربرولایزین قادر است در موش های صحرایی دیابتی موجب کاهش میزان فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF- $\alpha$ ) و استرس اکسیداتیو شود و به این ترتیب عوارض این بیماری را کاهش دهد (۱۱). فاکتور نکروز دهنده آلفا و استرس اکسیداتیو از عوامل مخرب نورون ها در بیماری دیابت محسوب می شود. به طوریکه مطالعات انجام یافته نشان می دهند که مهار عملکرد فاکتور نکروز دهنده آلفا می تواند از عوارض عصبی این بیماری بکاهد و در عین حال موجب بهبود هدایت تکانه های عصبی در نورون های محیطی آسیب دیده شود (۱۲).

سربرولایزین یک فرآورده پپتیدی است و از ترکیب چندین فاکتور های نوروتروفیک مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، فاکتور نوروتروفیک مشتق از سل لاین های گلیالی (GDNF: glial

## بحث

نتایج اصلی این مطالعه نشان می دهد که سربرولایزین می تواند تاثیر پیشگیرانه و درمانی بر عوارض حرکتی ناشی از دیابت نوع یک در موش صحرایی داشته باشد. در این مطالعه، تجویز استرپتوزوتوسین با دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل صفاقی توانست موجب ایجاد دیابت در موش های صحرایی شود. استفاده از استرپتوزوتوسین برای القای دیابت نوع یک در جوندگان از روش های معمول مدل سازی این بیماری و عوارض آن محسوب می شود (۶) و می تواند در یک بازه زمانی کوتاه مدت موجب القای تاثیرات عصبی هایپرگلیسمیا در موش های صحرایی شود (۷)، تاثیر مشاهده شده در القای دیابت تجربی و بروز اختلالات عصبی آن در این مطالعه با مطالعات قبلی همخوانی دارد (۶، ۷).

در این مطالعه به دنبال تایید وضعیت هایپرگلیسمیا در موش های صحرایی، این موشها هر ۷ روز یکبار و تا ۲۱ روز از نظر بروز اختلال حرکتی، با آزمون میدان باز مورد ارزیابی قرار گرفتند. انجام این آزمون نشان داد که هایپرگلیسمیا می تواند با یک روند تدریجی و پیشرونده در طی ۲۱ روز، موجب کاهش شدید فعالیت حرکتی شود. گفتمنی است که آزمون میدان باز، از آزمون های استاندارد ارزیابی فعالیت حرکتی خود به خودی جوندگان می باشد و در ارزیابی رفتار حرکتی جوندگان به فراوانی مورد استفاده قرار می گیرد (۸).

در حقیقت، تخریب آکسون ها یا غلاف های میلینی نورون های حسی و یا نورون های حرکتی و یا هر دوی این نورونها می تواند از عوارض بیماری دیابت باشد. در چنین شرایطی، هدایت الکتریکی در این اعصاب مختل می شود (۹، ۱۰) و این امر می تواند فعالیت حرکتی حیوان را کاهش دهد (۱۰). مطالعات الکتروفیزیولوژیک در مورد هدایت الکتریکی که بر روی عصب سیاتیک موش های صحرایی دیابتی انجام شده است، نشان داده است که وضعیت

حرکتی را افزایش دهد. همچنین این دارو توانسته است تا میزان آپوپتوزیس را در نورون‌ها کاهش دهد (۲۰). ثابت شده است که در جوندگان دیابتی، خاصیت حفاظتی نوروتروفین‌ها یا فاکتورهای رشد عصبی چار نقصان می‌شود (۹). با توجه به اینکه، فاکتورهای رشد عصبی، موجب حفظ رشد و توسعه نورون‌ها می‌شوند و اینکه فاکتورهای مذکور، موجب رژنراسیون عصبی در مدل‌های تجربی آسیب‌های عصبی می‌شوند (۲۱). بنابراین به نظر می‌رسد که سربرولایزین بواسطه دارا بودن نوروتروفین‌ها می‌تواند موجب کاهش آسیب‌های عصبی ناشی از هایپرگلیسمیا شود.

### نتیجه گیری

در مجموع با توجه به نتایج بدست آمده می‌توان استنباط نمود که سربرولایزین از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله تجدید منابع فاکتورهای نوروتروفیک، جلوگیری از آپوپتوزیس، القای نوزایی عصبی، کاهش استرس اکسیداتیو و مهار تولید فاکتورهای پیش التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده آلفا و یک سری از عوامل ناشناخته دیگر می‌تواند عملکرد از دست رفته نورون‌ها را احیا نماید، که این امر می‌تواند اهمیت درمانی بسزایی در درمان اختلالات نورولوژیک و بویژه عوارض ناشی از دیابت داشته باشد. با اینحال، با توجه به ماهیت پیچیده فرآورده مذکور، لازم است مطالعات بیشتری در ارتباط با مکانیسم‌های مولکولی آن انجام گیرد.

### قدردانی

این مطالعه در آزمایشگاه‌های مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز و با حمایت‌های ریاست محترم آن مرکز و مساعدت‌های علمی آقایان دکتر سعید صدیق اعتقاد و دکتر بابک صابر معروف انجام گرفته است، که بدینوسیله مراتب تشکر خود را از آن مرکز اعلام می‌داریم.

**ملاحظات اخلاقی:** مطالعه حاضر شامل ملاحظات اخلاقی نمی‌شود.

**منافع متقابل:** مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

**منابع مالی:** منابع مالی توسط محققین این مطالعه تامین شده است.

**مشارکت مولفان:** ابری سفلی ن، انجام آزمایش‌های حیوانی، محمودی ج، طراحی و تالیف مطالعه و همکاران تحلیل داده‌های آماری و بررسی متون را بر عهده داشته‌اند. تمام همکاران نسخه نهائی را مطالعه و برای ارسال به مجله دانشگاه علوم پزشکی مورد تأیید قرار داده‌اند.

فاکتور نوروتروفیک سیلیاری (CNTF: ciliary neurotrophic factor) ساخته شده است (۱۳). هریک از عوامل مذکور به نوبه خود به طور فیزیولوژیک برای عملکرد صحیح نورون‌ها ضروری می‌باشند و بنابراین تاثیرات مفید سربرولایزین بر اختلالات عصبی ناشی از دیابت می‌تواند تحت تاثیر این عوامل القا شود. همانگونه که ذکر شد در ترکیب حاضر، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز وجود دارد، که به صورت فیزیولوژیک در نورون‌های محیطی و عضلات بیان می‌شود و گیرنده‌های مرتبط با آن مانند گیرنده تیروزین کیناز B (trkB)، بر روی نورون‌های حرکتی یافت می‌شود (۱۴)، این فاکتور، علاوه بر اینکه می‌تواند در بقا و تمایز نورون‌ها موثر باشد (۱۱) می‌تواند موجب پایداری سیستم عصبی مرکزی و محیطی شود (۱۴). بر اساس مطالعات انجام یافته مشخص شده است که در عصب سیاتیک موش‌های صحرایی دیابتی میزان این فاکتور کاهش می‌یابد (۱۵، ۱۶) و انتقال عصبی آن دچار اختلال می‌شود (۱۶). در همین راستا مطالعاتی که بر روی موش‌های صحرایی دیابتی انجام گرفته، نشان می‌دهد که در این حیوانات، تجویز فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز می‌تواند موجب حفاظت آن دسته از فیبرهای عصبی شود که بر روی آن‌ها گیرنده‌های تیروزین کیناز B بیان می‌شود (۱۷). این تاثیر احتمالا تقویت کننده این فرضیه است که فقدان یا کمبود این فاکتور می‌تواند به عنوان یکی از مهمترین علل اختلالات عصبی ناشی از دیابت تلقی گردد (۱۴-۱۷) و درمان با عواملی که بتوانند میزان این فاکتور را افزایش می‌دهند، می‌تواند تاثیرات بهبود دهنده بر نوروپاتی دیابتی داشته باشد (۱۵).

از ترکیبات اساسی دیگری که در سربرولایزین وجود دارد و تاثیرات آن بر روی آسیب‌های عصبی ناشی از دیابت مورد مطالعه قرار گرفته است، فاکتور نوروتروفیک سیلیاری می‌باشد. در اعصاب محیطی این فاکتور در سلول‌های شوان بیان می‌شود (۱۸) و میزان آن در موش‌های صحرایی دیابتی کاهش می‌یابد (۱۴). مطالعات نشان می‌دهد که تجویز این فاکتور علاوه بر افزایش ظرفیت بازسازی اعصاب تخریب شده، می‌تواند عملکرد اعصاب حسی و حرکتی را در موش‌های صحرایی دیابتی بهبود دهد (۱۹).

تحقیقات انجام یافته بر روی اثرات نوزایی (neurogenesis) و تزیاد عصبی (proliferative) سربرولایزین نشان داده است که این دارو می‌تواند هر دو خاصیت را در موش‌های صحرایی دچار استروک اعمال نماید و با کاهش آسیب‌های عصبی ناشی از ایسکمی، فعالیت

## References

1. Kumar PS, Adhikari P, Jeganathan P, D'Souza SC. Medical Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: A Focused Review of Literature. *International Journal of Neurology & Neurosurgery* 2010; 2(1): 20-28. doi: 10.4103/2278-0521.130201
2. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553-1557. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553

3. Ramji N, Toth C, Kennedy J, Zochodne DW. Does diabetes mellitus target motor neurons? *Neurobiology Dis* 2007; **26**(2): 301-311. doi: 10.1016/j.nbd.2006.11.016
4. Obrosova IG. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2009; **6**(4): 638-647. doi: 10.1016/j.nurt.2009.07.004
5. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012; **48** Suppl A: 3-24.
6. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic oral epigallocatechin-gallate alleviates streptozotocin-induced diabetic neuropathic hyperalgesia in rat: involvement of oxidative stress. *Iran Biomed J* 2012; **11**(4): 1243.
7. Beyreuther B, Callizot N, Stohr T. Antinociceptive efficacy of lacosamide in a rat model for painful diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol* 2006; **539**(1-2): 64-70. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.04.009
8. Conn PM. *Sourcebook of models for biomedical research*. Totowa, N.J: Humana Press. 2008; 778, 8 of plates.
9. Calcutt NA, Freshwater JD, Hauptmann N, Taylor EM, Mizisin AP. Protection of sensory function in diabetic rats by Neotrofin. *Eur J Pharmacol* 2006; **534**(1-3): 187-193. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.01.047
10. Zangiabadi N, Asadi-Shekaari M, Sheibani V, Jafari M, Shabani M, Asadi AR, et al. Date fruit extract is a neuroprotective agent in diabetic peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats: a multimodal analysis. *Oxid Med Cell Longev* 2011; **2011**: 948-976. doi: 10.1155/2011/976948
11. Georgy GS, Nassar NN, Mansour HA, Abdallah DM. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLoS one* 2013; **8**(6): e64847. doi: 10.1371/journal.pone.0064847
12. Shi X, Chen Y, Nadeem L, Xu G. Beneficial effect of TNF- $\alpha$  inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J Neuroinflammation* 2013; **10**: 836. doi: 10.1186/1742-2094-10-69
13. Menon PK, Muresanu DF, Sharma A, Mossler H, Sharma HS. Cerebrolysin, a mixture of neurotrophic factors induces marked neuroprotection in spinal cord injury following intoxication of engineered. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; **11**(1): 40-49. doi: 10.2174/187152712799960781
14. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; **120**(1): 1-34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005
15. Nitta A, Murai R, Suzuki N, Ito H, Nomoto H, Katoh G, et al. Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF. *Neurotoxicol Teratol* 2002; **24**(5): 695-701. doi: 10.1016/S0892-0362(02)00220-9
16. Mizisin AP, Bache M, Distefano PS, Acheson A, Lindsay RM, Calcutt NA. BDNF attenuates functional and structural disorders in nerves of galactose-fed rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; **56**(12): 1290-1301. doi: 10.1097/00005072-199712000-00004
17. Elias K, Cronin M, Stewart T, Carlsen R. Peripheral neuropathy in transgenic diabetic mice: restoration of C-fiber function with human recombinant nerve growth factor. *Diabetes* 1998; **47**(10): 1637-1642. doi: 10.2337/diabetes.47.10.1637
18. Kobayashi H, Mizisin A. CNTFR  $\alpha$  alone or in combination with CNTF promotes macrophage chemotaxis in vitro. *Neuropeptides* 2000; **34**(6): 338-3347. doi: 10.1054/npep.2000.0829
19. Mizisin AP, Vu Y, Shuff M, Calcutt NA. Ciliary neurotrophic factor improves nerve conduction and ameliorates regeneration deficits in diabetic rats. *Diabetes* 2004; **53**(7): 1807-1812. doi: 10.2337/diabetes.53.7.1807
20. Zhang X, Xu Y, Wang J, Zhou Q, Pu S, Jiang W, et al. The effect of intrathecal administration of glial activation inhibitors on dorsal horn BDNF overexpression and hind paw mechanical allodynia in spinal nerve ligated rats. *J Neural Transm* 2012; **119**(3): 329-336. doi: 10.1007/s00702-011-0713-7
21. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; **9**(1): 26-53. doi: 10.1111/j.1085-9489.2004.09105.x