Original Article

Interaction effects of cerium oxide nanoparticles and trans-anethole on improving the function of injured sciatic nerve in a rat model

Naseri Z, Mahmoudi F*, Haghighat Kh

Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, I.R. Iran.

Received: 2023/03/17 | Accepted: 2023/06/21

Abstract:

Background: Sciatica pain is a peripheral nervous system disorder that affects many people throughout the world. Trans-anethole is a phytoestrogen component derived from anise and fennel, which has strong steroidogenic and anti-inflammatory effects. Cerium oxide nanoparticles also have antioxidant properties. This study aimed at examining the interaction effects of cerium oxide nanoparticles and trans-anethole on improving the function of the injured sciatic nerve in a rat model.

Materials and Methods: In this experimental study, 20 male rats weighing 250-300 g were randomly assigned into four groups (n=5). The control and sciatica model groups received intraperitoneal injection of normal saline. One group of the sciatica model received simultaneous intraperitoneal injection of 125 mg/kg trans-anethole and 20 mg/kg cerium oxide nanoparticles, and another group of the sciatica model received simultaneous intraperitoneal injection of 250 mg/kg trans-anethole and 20 mg/kg cerium oxide nanoparticles. Behavioral tests (sensory and motor) were taken from each group and the muscle tissue removed to evaluate the atrophy rate.

Results: The simultaneous intraperitoneal injection of trans-anethole and cerium oxide nanoparticles improved the injured sciatic nerve compared to the control sciatica model group. Also, the index scores of sciatica function and sensory recovery was higher in rats receiving trans-anethole and cerium oxide nanoparticles at the same time compared to the control sciatica model group.

Conclusion: Findings of the present study show that trans-anethole and cerium oxide nanoparticles are involved in the recovery of the injured sciatic nerve due to their antioxidant and neuroprotective properties with synergistic effects.

Keywords: Sciatic, Trans-anethole, Cerium oxide nanoparticles

***Corresponding Author**
Email: f.mahmoudi@uma.ac.ir
Tel: 0098 914 419 0422
Fax: 0098 453 351 4701

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2023; Vol. 27, No 3, Pages 236-243

Please cite this article as: Naseri Z, Mahmoudi F, Haghighat Kh. Interaction effects of cerium oxide nanoparticles and trans-anethole on improving the function of injured sciatic nerve in a rat model. ***Feyz*** 2023; 27(3): 236-43.

اثرات برهم‌کنش نانوذرات سریم‌اکسید و ترانس‌آنتول بر بهبود عملکرد عصب سیاتیک آسیب‌دیده در مدل موش صحرایی

زهرا ناصری[۱]، فریبا محمودی[۲*]، خدیجه حقیقت[۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: درد سیاتیک یک نوع اختلال در سیستم عصبی محیطی است که افراد زیادی را در سراسر جهان درگیر می‌کند. ترانس آنتول بخش فیتواستروژن مشتق از انیسون و رازیانه است که اثرات استروئیدوژنیک قوی و ضد التهابی دارد. نانوذرات سریم اکسید نیز خواص آنتی‌اکسیدانی دارد. در این مطالعه، اثرات برهم‌کنش نانوذرات سریم اکسید و ترانس آنتول بر بهبود عملکرد عصب سیاتیک آسیب‌دیده در مدل موش صحرایی ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۲۰ موش صحرایی نر با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم به ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل و گروه مدل سیاتیک، نرمال سالین دریافت کردند. به یک گروه مدل سیاتیک، تزریق همزمان ۱۲۵mg/kg ترانس آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم اکسید و به گروه دیگر مدل ساتیک، تزریق همزمان ۲۵۰mg/kg ترانس آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم اکسید از طریق تزریق داخل صفاقی انجام شد. آزمون‌های رفتاری حسی و حرکتی از هر گروه گرفته شد و بافت عضله برای بررسی میزان آتروفی خارج گردید.

نتایج: تزریق همزمان ترانس آنتول و نانوذرات سریم اکسید باعث بهبود عصب سیاتیک آسیب‌دیده نسبت به گروه مدل سیاتیک کنترل شد. همچنین امتیاز شاخص عملکرد سیاتیک و بازیابی حسی در موش‌های دریافت‌کننده همزمان ترانس آنتول و نانوذرات سریم اکسید نسبت به مدل سیاتیک بالاتر بود.

نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های مطالعه حاضر احتمال می‌رود که ترانس آنتول و نانوذرات سریم اکسید به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و نوروپروتکتیو با هم‌افزایی اثرات همدیگر در بازیابی عصب سیاتیک آسیب‌دیده دخیل باشند.

واژگان کلیدی: سیاتیک، ترانس آنتول، نانوذرات سریم اکسید

دوماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و هفتم، شماره ۳، مرداد-شهریور ۱۴۰۲، صفحات ۲۴۳-۲۳۶

مقدمه

آسیب عصب محیطی تروماتیک می‌تواند ناشی از له شدن، کشش، ایسکمی، حرارت، شوک الکتریکی، تشعشع و ضربه باشد. این صدمات تروماتیک منجر به از دست دادن عملکرد حرکتی، حسی و اتونومیک در بخش‌های درگیر بدن می‌شود که عمدتاً در بزرگسالان در سنین کار تأثیر می‌گذارد [۱, ۲]. درد سیاتیک نوعی اختلال عصب محیطی است و سالیانه افراد زیادی را در سراسر جهان درگیر می‌کند. اغلب درد سیاتیک در ناحیه توزیع عصب سیاتیک، نواحی مانند پشت ران و پشت ساق پا و قسمت پشت کمر احساس می‌شود. این بیماری در مقالات با اصطلاحات گوناگون مانند سندرم رادیکولار کمری-خاجی، رادیکولوپاتی، درد ریشه عصبی ریشه عصبی بیان می‌شود [۳]. شایع‌ترین علل درد سیاتیک شامل پارگی دیسک کمر، فشرده شدن استخوان یا عروق، عفونت یا بدخیمی است. همچنین دلایل نادری برای درد سیاتیک مانند تومورها، کیست‌ها گزارش شده است [۴]. پس از آسیب عصبی، آکسون‌های محیطی توانایی بازسازی دارند، لذا هرگونه درمان دارویی که بازسازی آکسون را تسریع کند ممکن است عملکرد عصبی را بهبود بخشد. با این حال، مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک درگیر در آسیب عصب محیطی به طور کامل مشخص نشده است و هیچ دارو یا درمان رضایت بخشی برای آن وجود ندارد. بنابرین بررسی داروهای مؤثر جدید برای درمان سیاتیک از اهمیت بالایی برخوردار است [۵].

در سال‌های اخیر نانومواد در حوزه‌های مختلف مانند اپتوالکترونیک، کشاورزی، علوم غذایی و پزشکی مورد توجه زیادی قرار گرفته است. نانوذرات اکسید فلز (MO NPs) خواص فیزیکی و شیمیایی شگفت‌انگیزی مانند حساسیت مناسب، فعالیت کاتالیزوری و انتخابی و حالت فوق‌پارامغناطیس دارد. یکی از مهم‌ترین مزایای نانوذرات اکسید، سهولت اصلاح سطح آنها و ایجاد ذراتی در ابعاد نانومتری است که باعث بهبود عملکرد و افزایش زیست‌سازگاری آنها می‌شود [۶] همچنین در تعدادی از مطالعات خواص نانوذرات فلزی مختلفی مانند نقره، طلا، روی، مس و سریم بررسی شده است.

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۳. دانشجوی دکتری، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

*** نشانی نویسنده مسؤول:**

اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۴۴۱۹۰۴۲۲ **دورنویس:** ۰۴۵۳۳۵۱۴۷۰۱

پست الکترونیک: f.mahmoudi@uma.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۲۶ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۲/۳/۳۱

از میان آنها، نانوذرات سریم‌اکسید به دلیل اثرات ضد باکتریایی مورد توجه محققان بوده است. نانوذرات سریم‌اکسید در مقایسه با نقره و مس، سمیت نسبتاً کمتری برای سلول‌های پستانداران دارند یا حتی در برخی از مطالعات سمیتی از این نانوذره گزارش نشده است. علاوه بر این نانوذرات اکسید سریم عمر طولانی دارند و می‌توانند اثرات خود را در مدت زمان طولانی اعمال کنند [۷]. همچنین سریم‌اکسید به عنوان نانوذرات اکسید فلزی به دلیل داشتن اثرات ضد سرطان، ضد التهابی، محافظت از عصب، محافظت از قلب می‌تواند در زمینه پزشکی حائز اهمیت باشد [۸، ۹].

استفاده از گیاهان دارویی از زمان‌های قدیم برای درمان بسیاری از بیماری‌ها مرسوم بوده است. گیاهان حاوی ترکیبات پیچیده‌ای از مواد شیمیایی آلی هستند که می‌توانند به عنوان گزینه دارویی مورد استفاده قرار گیرند [۱۰]. ترانس‌آنتول یکی از مشتقات اصلی گیاهان رازیانه و انیسون است که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضددردی و نوروپروتکتیو می‌باشد [۱۱]. فعالیت‌های ضد التهابی و ضد دردی ترانس‌آنتول ممکن است به تغییر تحریک‌پذیری سلول مرتبط باشد، زیرا مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ممکن است با گیرنده‌ها و کانال‌های یونی تنظیم‌کننده تحریک‌پذیری عصبی تعامل داشته باشند [۱۲]. همچنین مطالعات مختلف تایید کرده‌اند که تجویز ترانس‌آنتول باعث بهبود درد التهابی، آسیب اکسیداتیو و نورون‌های آسیب دیده می‌شود [۱۳، ۱۴، ۱۵]. علاوه بر این گزارش شده که ترانس‌آنتول به طور قابل توجهی مرگ سلول‌های عصبی ناشی از محرومیت اکسیژن-گلوکز را از طریق مکانیسم اثرات آنتی اکسیدانی و محافظت میتوکندریایی کاهش می‌دهد [۱۴]. بنابرین در این مطالعه نیز اثرات هم‌افزایی نانوذرات سریم‌اکسید و ترانس‌آنتول در موش‌های صحرایی مدل سیاتیک ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

حیوان و دارو

برای انجام پژوهش حاضر ۲۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از موسسه پاستور خریداری شدند. برای تطابق با محیط آزمایشگاه، موش‌های صحرایی به مدت یک هفته در قفس‌های مخصوص رت با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی و دمای مناسب ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. حیوانات در حیوان خانه از جهت دوره نوری در ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار داشتند. در این پژوهش همه تزریقات به صورت درون صفاقی انجام شد. ترانس‌آنتول (Sigma Aldrich, Co, USA، شرکت سفیر آزما) و نانوذرات سریم‌اکسید (US-NANO Co, USA، شرکت نانو گستر سپاهان) خریداری شدند. دوزهای انتخابی برای این پژوهش با توجه به اثرات نوروپروتکتیو ترانس‌آنتول که در پژوهش‌های پیشین برای درد بررسی شده بود، ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انتخاب شد [۱۵].

القای مدل سیاتیک

برای ایجاد مدل آسیب عصب سیاتیک، ابتدا موش‌های صحرایی با مخلوط کتامین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین با دوز ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به ازای وزن بدن بیهوش شدند. سپس با شکافتن لایه عضلانی با تیغ جراحی، عصب سیاتیک به وضوح دیده شد. قطعه‌ای از عصب در بالای سه شاخه شدن عصب سیاتیک با پنس قفل‌دار کمپرس شد. شایان ذکر است که فشار کمپرسیون و مدت زمان کمپرس در همه گروه‌ها یکسان بود. سپس به کمک نخ بخیه ابتدا لایه عضلات و در نهایت پوست بخیه شد. برای جلوگیری از عفونت و ترمیم سریع‌تر، محل جراحی و بخیه شده به مدت یک هفته با بتادین ضدعفونی شد و همچنین به منظور جلوگیری از جویدگی پای جراحی شده توسط خود موش، پای جراحی شده تمامی آنها به مدت یک هفته به لاک تلخ آغشته شد. برای کاهش درد به مدت دو روز پس از جراحی بوپرنورفین با دوز ۱mg/kg (شرکت فاران شیمی) تزریق شد [۱۶].

گروه بندی حیوانات و تیمار

موش‌های صحرایی به ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. به گروه کنترل و کنترل منفی (جراحی شده) نرمال سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. یک گروه از مدل سیاتیک، ترانس‌آنتول همراه با نانوذره سریم‌اکسید با دوزهای (۱۲۵mg/kg ترانس‌آنتول/ ۲۰mg/kg نانوذرات سریم‌اکسید) دریافت کرد. به گروه دیگر ترانس‌آنتول همراه با نانوذره سریم‌اکسید با دوزهای (۲۵۰mg/kg ترانس‌آنتول/ mg/kg ۲۰ نانوذرات سریم‌اکسید) تزریق شد. تزریقات به مدت یک هفته هر روز بین ساعت ۱۱-۹ انجام گرفت.

تست‌های رفتاری حسی و حرکتی

هر ۴ گروه در روز پیش از جراحی و یک هفته بعد از جراحی تا هفته هشتم به صورت دو هفته یک بار مورد ارزیابی حسی و حرکتی با آزمون‌های «صفحه داغ» و «پیاده‌روی» قرار گرفتند.

برای انجام آزمون پیاده‌روی، کاغذ سفیدی در کف راهرویی به ابعاد ۲۵×۱۰×۱۰۰ سانتی‌متر قرار گرفت. در اجرای این آزمون، کف هر دو پای موش را به جوهر آغشته و در ابتدای راهرو در موقعیتی قرار داده شد تا حرکت کرده و به اتاقک تاریک انتهای راهرو برسد. در نهایت کاغذ حاوی رد پای موش‌های صحرایی برداشته شده و با استفاده از کولیس، فاصله پاشنه تا انگشت سوم، فاصله میان انگشت اول و پنجم، و همچنین فاصله میان انگشت دوم و چهارم بر حسب

میلی‌متر اندازه‌گیری شد. برای هر موش در هر آزمون، ۳ رد پا اندازه‌گیری و میانگین آنها ثبت شد. داده‌های به‌دست آمده در فرمول زیر وارد و شاخص فعالیت عصب سیاتیک برای پای جراحی شده محاسبه شد.

$$SFI = -۳۸,۳ [(EPL-NPL)/NPL] + ۱۰۹,۵ [(ETS-NTS)/NTS] + ۱۳,۳ [(EIT-NIT)/NIT]-۸,۸$$

در این فرمول «PL» بیانگر فاصله از پاشنه تا انگشت سوم، «TS» فاصله میان انگشت اول و پنجم و «IT» نشان‌دهنده فاصله بین انگشت دوم و چهارم پای حیوان است. همچنین در این فرمول حرف «N» نشانگر پای سالم و حرف «E» نشانگر پای جراحی شده است. مقدار «SFI» بین منفی صد تا صفر متغیر بود و «SFI» عصب سالم و طبیعی صفر و «SFI» منفی صد نشان دهنده اختلال کلی است [۱۶].

آزمون صفحه داغ برای ارزیابی میزان بازیابی عملکرد نورون‌های حسی استفاده شد. برای انجام این آزمون، پای جراحی شده موش‌های صحرایی به صورت ایستاده روی سطح فلزی دستگاه هات پلیت قرار می‌گیرد که با دمای ۱±۵۴ داغ شده است. فاصله زمانی قرار گرفتن پا بر روی سطح فلزی و پاسخ به حرارت و دردی که به صورت بلند کردن پا از روی صفحه داغ هات پلیت مشخص می‌شود، با استفاده از کرونومتر ثبت گردید. عدد به دست آمده که همان میزان تحمل حیوان است، بر حسب ثانیه محاسبه شد و با تکرار این عمل با فاصله زمانی ۲ دقیقه و ۳ مرتبه، میانگین زمان‌ها ثبت شد. برای جلوگیری از آسیب بافتی، زمان قطع آزمون ۱۰ ثانیه در نظر گرفته شد [۱۶].

ارزیابی بافت عضلانی

بعد از اتمام مطالعات، در تمامی گروه‌ها عضله گاستروکنمیوس پای چپ (جراحی نشده) و پای راست (جراحی شده) از استخوان و تاندون جدا و سپس وزن شد. در نهایت وزن ثابت عضله گاستروکنمیوس بر حسب نسبت وزن عضله پای جراحی‌شده به عضله پای سالم، برای تمامی موش‌های صحرایی به صورت جداگانه محاسبه شد [۱۵].

آنالیز آماری

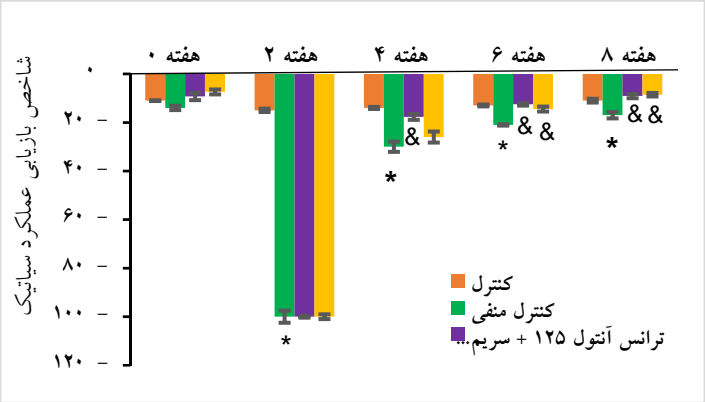
داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۳ و آنوای یک طرفه آنالیز شدند. برای تفکیک معنی‌دار بین گروه‌های مختلف از آزمون توکی استفاده گردید. مقادیر $P\leq ۰/۰۵$ به‌عنوان حداقل سطح معناداری در نظر گرفته شد. نتایج به صورت میانگین داده‌ها ± انحراف معیار میانگین ارایه شد.

ملاحظات اخلاقی

در تمامی مراحل پژوهش، اصول اخلاقی مطابق با منشور اخلاق آزمایشگاهی دانشگاه محقق اردبیلی رعایت شد و به شماره شناسه «IR.UMA.REC.1400.031» در دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ثبت شد.

نتایج

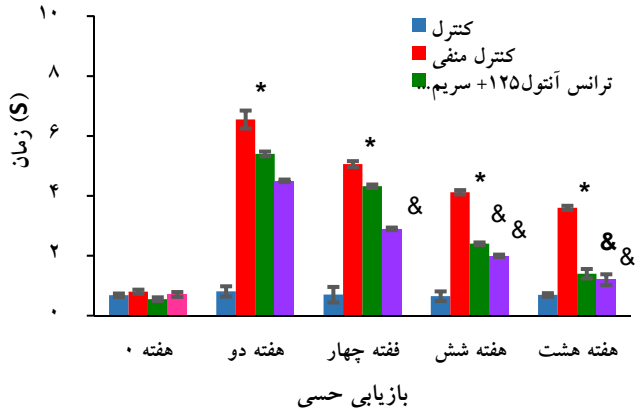
نتایج SFI نشان داد مقدار شاخص عملکرد سیاتیک (SFI) در تمام گروه‌های مورد آزمایش در هفته دوم پس از کمپرس عصب سیاتیک به طور معنی‌داری به کمترین سطح خود رسید که نشان‌دهنده اختلال حرکتی در موش‌های صحرایی بود. پس از آن در هفته‌های ۴ و ۶ و ۸ میزان شاخص SFI در گروه تیمار شده با (۱۲۵mg/kg ترانس‌آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم‌اکسید) و (۲۵۰mg/kg ترانس‌آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم‌اکسید) بیشترین میزان بهبود را در عملکرد حرکتی نسبت به گروه کنترل منفی نشان داد ($P\leq ۰/۰۵$) (نمودار ۱).



نمودار ۱- اثر ترانس‌آنتول و سریم‌اکسید بر شاخص عملکرد سیاتیک در طول ۸ هفته

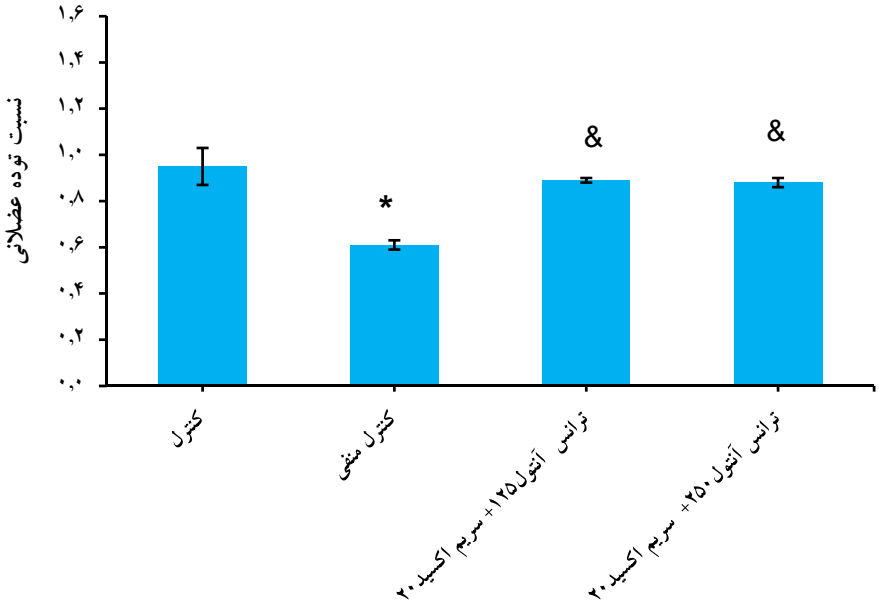
نتایج به صورت $\bar{X} \pm SD$ میانگین ارائه شدند ($P\leq ۰/۰۵$) *: در مقایسه با کنترل، &: در مقایسه با کنترل منفی.

همان طور که در نمودار ۲ آمده است از هفته دوم به بعد بهبود عملکرد حسی در تمام گروه‌ها مشاهده شد. اما در موش‌های صحرایی تیمار شده با ترانس‌آنتول همراه با سریم‌اکسید بازیابی حسی نسبت به گروه کنترل منفی بهتر بود و بهبود بیشتر در هفته ۸ حاصل شد. در گروه‌های دریافت‌کننده درمان با هر دو دوز (۱۲۵mg/kg ترانس‌آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم‌اکسید) و (۲۵۰mg/kg ترانس‌آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم‌اکسید) بهبود عملکرد حسی نسبت به گروه کنترل منفی معنی‌دار بود ($P\leq$۰/۰۵).



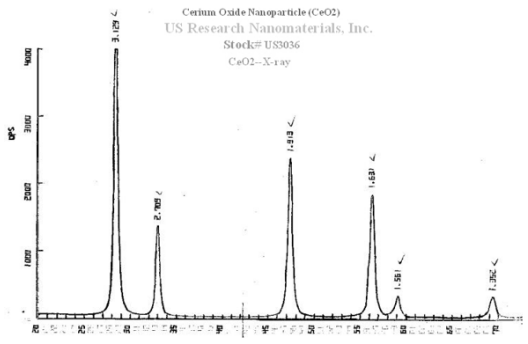
نمودار ۲- اثر ترانس‌آنتول و سریم‌اکسید بر بازیابی حسی در طول ۸ هفته.
نتایج به صورت میانگین $\bar{X} \pm SD$ ارائه شدند ($P\leq$ ۰/۰۵) ❋: در مقایسه با کنترل، &: در مقایسه با کنترل منفی.

وزن توده عضلانی در موش‌های صحرایی مدل سیاتیک نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار یافت ($P\leq$۰/۰۵). تزریق (۱۲۵ mg/kg ترانس‌آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم‌اکسید) و (۲۵۰mg/kg ترانس‌آنتول و ۲۰mg/kg نانوذرات سریم‌اکسید) به موش‌های صحرایی مدل سیاتیک باعث کاهش اتروفی عضلانی نسبت به کنترل منفی شد. کاهش آتروفی عضلانی در این گروها معنی‌دار بود (نمودار ۳).

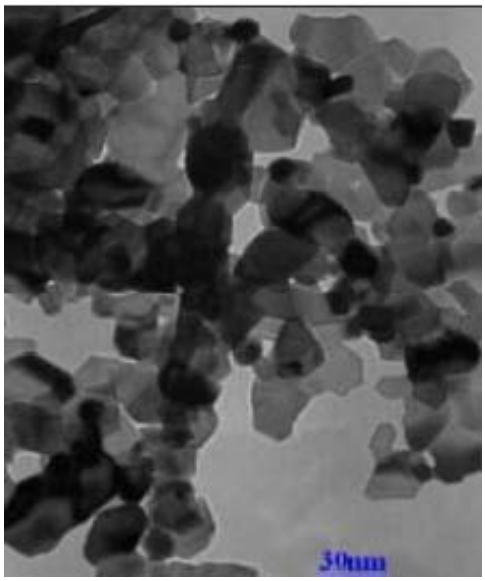


نمودار ۳- اثر ترانس‌آنتول و سریم‌اکسید بر توده عضلانی، ۸ هفته بعد از جراحی. نتایج حاصل به صورت $\bar{X} \pm SD$ ارائه شدند ($P\leq$۰/۰۵) ❋: در مقایسه با کنترل، $: در مقایسه با کنترل منفی.

برای توصیف خصوصیات ساختاری نانوذرات، از پراش اشعه ایکس (XRD) استفاده شد. طرح XRD اطلاعاتی در مورد ساختار بلوری، ماهیت فاز، پارامترهای شبکه و اندازه دانه‌های بلوری را ارایه می‌دهد. برای تخمین اندازه بلور از معادله دبای- شرر استفاده شد. الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات سریم‌اکسید در شکل ۱ آمده است. پهن‌شدگی بلورها نشان‌دهنده تشکیل نانوذرات با اندازه ۳۰ نانومتری است. شکل ۲ تصاویر TEM از نانوذرات سریم‌اکسید را نشان می‌دهد. نانوذرات تشکیل شده ابعاد ۳۰ نانومتری دارند و همچنین تجمع نانوذرات به صورت کروی است که نشان دهنده سنتز نانوذرات می‌باشد.



شکل ۱- نمودار پراش اشعه ایکس (XRD) نانوذرات سریم‌اکسید



شکل ۲- تصویر میکروسکوب الکترونی عبوری (TEM) از نانوذرات سریم‌اکسید

بحث

درد سیاتیک، اختلال شایعی است که افراد زیادی در سراسر جهان را درگیر کرده است. این اختلال در اثر آسیب به عصب محیطی ایجاد می‌شود. درد سیاتیک در اثر عوامل مختلف فیزیکی و پاتوفیزیولوژیکی نظیر ایسکمی، التهاب، و عدم تعادل یونی می‌تواند بروز کند [۱۷]. با وجود پیشرفت‌های علمی، نیاز به یافتن راهبردهای جدید برای بهبود و بازسازی عصب همچنان وجود دارد. برای رسیدن به این هدف، راهبرد درمانی باید اثرات خود را در سطوح مختلف اعمال کند تا به صورت همزمان، بازسازی آکسون را تقویت، بقای عصبی را افزایش و آتروفی اندام هدف را مهار یا کاهش دهد. در سال‌های اخیر استفاده از فناوری نانو در حوزه پزشکی رو به گسترش بوده است. همچنین دارودرمانی، راهبردی امیدوارکننده برای بهبود عصبی محسوب می‌شود و در این میان، کشف محصولات طبیعی و گیاهی که بتوانند در روند بهبود اعصاب موثر باشند توجه پژوهشگران را بیش از پیش به خود جلب کرده است. در مطالعه حاضر، ترانس‌آنتول و سریم‌اکسید به طور قابل توجهی باعث بهبود بازیابی حسی در موش‌های صحرایی مدل سیاتیک شد. این یافته مطابق با مطالعات پیشین است که اثرات نوروپروتکتیو ترانس‌آنتول و سریم‌اکسید را نشان داده‌اند [۱۸, ۱۹].

آسیب عصب محیطی (PNI) (مانند عصب سیاتیک) اختلال شایعی است که در بیمار آسیب‌دیده منجر به اختلال در حس و کاهش عملکرد حرکتی شده و در نتیجه توانایی عملکردی بیمار تحت تاثیر قرار می‌گیرد [۲۰]. همچنین آسیب عصب محیطی هزینه درمانی زیادی را بر بیمار تحمیل می‌کند و تاثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی فرد می‌گذارد. مطالعات نشان می‌دهند که پس از وقوع آسیب عصب سیاتیک، انتهای نورون‌های حسی عملکرد یکپارچه خود را از دست می‌دهند، با این حال اگر درمان زودتر شروع شود امکان بازسازی نورون‌های حسی وجود دارد [۲۱]. عوامل مختلفی می‌توانند در بروز اختلال سیاتیک نقش داشته باشند. مطالعات محققان در زمینه ارتباط فاکتورهای التهابی با آسیب عصب سیاتیک در مدل موش‌های صحرایی نشان می‌هد که افزایش پیش‌فاکتورهای التهابی مانند IL-6، IL-1 و TNF-a باعث بروز آسیب سیاتیک می‌شوند [۲۲, ۲۳]. به نظر می‌رسد یکی از مهم‌ترین عواملی که در پژوهش حاضر در بهبود روند ترمیم نقش مهمی داشته است خاصیت ضد التهابی ترانس‌آنتول باشد. تحقیقات نشان داده که ترانس‌آنتول باعث کاهش فاکتورهای پیش التهابی IL-6، IL-1 و TNF-a می‌شود [۲۴]. مطالعه دیگری نیز اثرات ضد التهابی نانو ذره سریم‌اکسید را نشان داده است [۲۵]. بنابرین با توجه به اینکه خواص ضد التهابی ترانس‌آنتول و نانوذرات سریم‌اکسید در مطالعات پیشین گزارش شده است، پیشنهاد می‌شود که احتمالاً ترانس‌آنتول و نانوذرات سریم‌اکسید با کاهش فاکتورهای پیش التهابی در بازسازی نورون‌های حسی در موش‌های صحرایی دچار آسیب سیاتیک نقش داشته باشند. بعلاه در این مطالعه تزریق ترانس‌آنتول و نانوذرات سریم‌اکسید به موش‌های صحرایی مدل سیاتیک باعث بهبود امتیاز شاخص عملکرد سیاتیک (SFI) گردید.

در مطالعات پیشین نیز اثرات ترانس‌آنتول در بازسازی نورون و اثرات محافظت عصبی نانوذرات سریم‌اکسید در موش‌های صحرایی با آسیب عصب سیاتیک تایید شده است [۱۸, ۱۹]. SFI برای بررسی عملکرد حرکتی در اختلال سیاتیک کاربرد دارد. مطالعات نشان می‌دهد که SFI در مدل موش‌های صحرایی دچار سیاتیک، کاهش می‌یابد [۲۶]. آسیب عصب محیطی (PNI) به دلایل متعددی مانند افزایش رادیکال‌های آزاد و تجمع آن در بافت‌های عصبی می‌تواند رخ دهد. چنین عواملی تغییرات شیمیایی در محل آسیب را ایجاد می‌کند که باعث افزایش زوال عصبی می‌گردد. در نهایت در اثر آسیب به اعصاب، عملکردهای حرکتی مختل می‌شود. بنابراین به حداقل رساندن این تغییرات می‌تواند منجر به محافظت از عصب پس از آسیب شود [۲۷]. ترانس‌آنتول به عنوان ترکیب فعال ثانویه، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بی‌نظیری است. خاصیت آنتی اکسیدانی ترانس‌آنتول به علت توانایی آن در جداسازی رادیکال‌های آزاد می‌باشد. تحقیقات نشان دادند که ترانس‌آنتول با کاهش استرس اکسیداتیو و حذف گونه‌های فعال اکسیژن به ترمیم نورون‌ها کمک می‌کند [۲۸]. همچنین مطالعه‌ای نشان داد که نانوذره سریم‌اکسید از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند [۲۹]. بنابرین فرض بر این است احتمالاً ترانس‌آنتول و نانوذره سریم‌اکسید با کاهش استرس اکسیداتیو و حذف رادیکال‌های آزاد تجمع یافته در بافت عصبی ناشی از آسیب، باعث بهبود شاخص عملکرد سیاتیک در این مطالعه شده است. اثرات ضد استرس اکسیداتیو ترانس‌آنتول همراه با نانوذره سریم‌اکسید می‌تواند در آینده مورد مطالعه قرار گیرد. همچنین نتایج حاضر نشان داد که در موش‌های صحرایی مدل سیاتیک دریافت‌کننده ترانس‌آنتول و نانوذره سریم‌اکسید، میزان آتروفی بافت عضلانی کاهش داشته است. در مطالعات پیشین نیز اثرات محافظت‌کننده ترانس‌آنتول و نانوذره سریم‌اکسید گزارش شده است [۱۸, ۱۹]. تحقیقات نشان می‌دهد در موش‌های دچار آسیب سیاتیک میزان اتروفی عضلانی افزایش می‌یابد [۳۰]. یکی از علل آتروفی عضلانی در اختلال سیاتیک می‌تواند اختلال در مسیر سیگنالینگ NF-KB باشد [۳۱]. همچنین مطالعات شواهدی را ارائه می‌دهند که آنتول ممکن است در چندین مسیر سیگنالینگ مهم مانند NF-kB (فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک گاپا از سلول‌های B فعال شده) دخالت کند. به نظر می‌رسد که ترانس‌آنتول و نانوذره سریم‌اکسید سبب سرکوب مسیر سیگنالینگ NF-KB می‌شود ۳۲-۱۶ [۱۴, ۱۵, ۱۶, ۱۷, ۱۸, ۱۹, ۲۰, ۲۱, ۲۲, ۲۳, ۲۴, ۲۵, ۲۶, ۲۷, ۲۸, ۲۹, ۳۰, ۳۱, ۳۲]. بنابرین، احتمالاً ترانس‌آنتول همراه با نانوذره سریم‌اکسید به دلیل توانایی مهار مسیر NF-KB باعث کاهش آتروفی عضلانی در موش‌های صحرایی دچار آسیب عصب سیاتیک، شده باشد. اثرات هم‌افزایی ترانس‌آنتول و نانوذره سریم‌اکسید از طریق مسیر NF-KB به عنوان موضوع تحقیقاتی بعدی پیشنهاد می‌شود.

به طور کلی نتایج حاضر نشان می‌دهد که متعاقب آسیب عصب سیاتیک، اختلال در عملکرد حسی و حرکتی در موش‌های صحرایی به وجود می‌آید. با این حال موش‌های تحت تیمار با ترانس‌آنتول و سریم‌اکسید، ترمیم سریع‌تر و بهتری را نشان دادند. به نظر می‌رسد که تزریق همزمان ترانس‌آنتول و نانوذره سریم‌اکسید پتانسیل درمانی این ترکیب دارویی را افزایش داده و روند ترمیم عصب را بهبود می‌بخشد. بنابرین این ترکیب دارویی را می‌توان به عنوان گزینه درمانی برای ترمیم بافت عصبی حاد پیشنهاد داد. قابل ذکر است که برای استفاده ایمن از این دارو نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده است.

نتیجه گیری

طبق یافته‌های مطالعه حاضر احتمال می‌رود که ترانس‌آنتول و نانوذرات سریم‌اکسید به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و نوروپروتکتیو، با هم‌افزایی اثرات همدیگر، در بازیابی عصب سیاتیک آسیب‌دیده دخیل باشند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از مسولین دانشگاه محقق اردبیلی برای حمایت مالی از این تحقیق تشکر و قدردانی می‌کنند.

References:

[1] Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. ***Cell Biochemistry Biophysics*** 2014; 68: 449-54.

[2] Seddighi A, Nikouei A, Saied Seddighi A, Reza Zali A, Mahmood Tabatabaei S, Reza Sheykhi A, et al. Peripheral nerve injury: a review article. ***Int Clin Neurosci J*** 2016; 3(1): 1-6.

[3] Suhail S, Jamil SS, Khan S, Jilani S, Ansari S. Concept of Irq al-nasa (sciatica) and its management in Unani system of medicine.

[4] Ostelo RW. Physiotherapy management of sciatica. ***J Physiotherapy*** 2020; 66(2): 83-8.

[5] Yu C, Wang X, Qin J. Effect of necrostatin-[1 on sciatic nerve crush injury in rat models. ***J Orthopaedic Surgery Res*** 2023; 18(1): 1-9.

[6] Rosic G, Selakovic D. Nanoparticle-Induced Toxicities: An Update on the Role of Oxidative Stress. Hindawi; 2022.
[7] Zhang M, Zhang C, Zhai X, Luo F, Du Y, Yan C. Antibacterial mechanism and activity of cerium oxide nanoparticles. ***Sci China Mater*** 2019; 62(11): 1727-39.
[8] Rajeshkumar S, Naik P. Synthesis and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles–a review. ***Biotechnol Reports*** 2018; 17: 1-5.
[9] Dhall A, Self W. Cerium oxide nanoparticles: a brief review of their synthesis methods and biomedical applications. ***Antioxidants*** 2018; 7(8): 97.
[10] Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: a review. ***Am J Med*** 2004; 116(7): 478-85.
[11] Kim KY, Lee HS, Seol GH. Anti-inflammatory effects of trans-anethole in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. ***Biomedicine Pharmacotherapy*** 2017; 91: 925-30.
[12] da Silva-Alves KS, Ferreira-da-Silva FW, Coelho-de-Souza AN, Albuquerque AAC, do Vale OC, Leal-Cardoso JH. Essential oil of Croton zehntneri and its main constituent anethole block excitability of rat peripheral nerve. ***Planta Medica*** 2015; 81(04): 292-7.
[13] Matboli M, Hasanin AH, Hamady S, Khairy E, Mohamed RH, Aboul-Ela YM, et al. Anti-inflammatory effect of trans-anethol in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. ***Biomedicine Pharmacotherapy*** 2022; 150: 113070.
[14] Aprotosoaie AC, Costache I-I, Miron A. Anethole and its role in chronic diseases. ***Drug Discovery from Mother Nature*** 2016: 247-67.
[15] Wang B, Zhang G, Yang M, Liu N, Li Y-X, Ma H, et al. Neuroprotective effect of anethole against neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve in mice. ***Neurochemical Res*** 2018; 43: 2404-22.
[16] Azimpour M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Bayrami A. Thyroxine accelerates functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush. ***Turk Neurosurg*** 2022; 32(2): 298-304.
[17] Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of Riluzole on functional recovery of locomotion in the rat sciatic nerve crush model. ***Eur J Trauma Emergency Surgery*** 2017; 43: 691-9.
[18] Ryu S, Seol GH, Park H, Choi I-Y. Trans-anethole protects cortical neuronal cells against oxygen–glucose deprivation/reoxygenation. ***Neurological Sci*** 2014; 35: 1541-7.
[19] Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. ***Br J Neurosurg*** 2020:1-6.
[20] Magaz A, Faroni A, Gough JE, Reid AJ, Li X, Blaker JJ. Bioactive silk-based nerve guidance conduits for augmenting peripheral nerve repair. ***Advanced Healthcare Materials*** 2018; 7(23): 1800308.
[21] Koh GP, Fouad C, Lanzinger W, Willits RK. Effect of intraoperative electrical stimulation on recovery after rat sciatic nerve isograft repair. ***Neurotrauma Reports*** 2020; 1(1): 181-91.
[22] Mo Y, Liu B, Qiu S, Wang X, Zhong L, Han X, et al. Down-regulation of microRNA-34c-5p alleviates neuropathic pain via the SIRT1/STAT3 signaling pathway in rat models of chronic constriction injury of sciatic nerve. ***J Neurochemistry*** 2020; 154(3): 301-15.
[23] Leskovar A, Moriarty LJ, Turek JJ, Schoenlein IA, Borgens RB. The macrophage in acute neural injury: changes in cell numbers over time and levels of cytokine production in mammalian central and peripheral nervous systems. ***J Experimental Biol*** 2000; 203(12): 1783-95.
[24] Moradi J, Abbasipour F, Zaringhalam J, Maleki B, Ziaee N, Khodadoustan A, et al. Anethole, a medicinal plant compound, decreases the production of pro-inflammatory TNF-α and IL-1β in a rat model of LPS-induced periodontitis. ***Iran J Pharmaceutical Res*** 2014;13(4):1319.
[25] Zheng Q, Fang Y, Zeng L, Li X, Chen H, Song H, et al. Cytocompatible cerium oxide-mediated antioxidative stress in inhibiting ocular inflammation-associated corneal neovascularization. ***J Materials Chemistry B*** 2019;7(43):6759-69.
[26] Jahromi Z, Mohammadghasemi F, Moharrami Kasmaie F, Zaminy A. Cinnamaldehyde enhanced functional recovery after sciatic nerve crush injury in rats. ***Cells Tissues Organs*** 2020;209(1):43-53.
[27] Kongsui R, Surapinit S, Promsrisuk T, Thongrong S. Pinostrobin from Boesenbergia rotunda attenuates oxidative stress and promotes functional recovery in rat model of sciatic nerve crush injury. ***Brazilian J Med Biological Res*** 2023; 56.
[28] Ritter AMV, Ames FQ, Otani F, de Oliveira RMW, Cuman RKN, Bersani-Amado CA. Effects of anethole in nociception experimental models. ***Evidence-Based Complementary Alternative Med*** 2014; 2014.
[29] Pagliari F, Mandoli C, Forte G, Magnani E, Pagliari S, Nardone G, et al. Cerium oxide nanoparticles protect cardiac progenitor cells from oxidative stress. ***ACS Nano*** 2012; 6(5): 3767-75.
[30] Alypoor S, Abdolmaleki A, Mamoudi F, Haghighat K, Soluki M. Evaluation of the Neuroprotective Effect of Eugenol on the Improvement of Sciatic Nerve Injury in Rats. ***Iran J Toxicol***:0-.
[31] Zhang D, Jing B, Chen Zn, Li X, Shi Hm, Zheng Yc, et al. Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting neuroinflammation and promoting nerve repair via the TLR4/NF-κB pathway. ***CNS Neurosci Therapeutics*** 2023.
[32] Selvaraj V, Nepal N, Rogers S, Manne ND, Arvapalli R, Rice KM, et al. Cerium oxide nanoparticles inhibit lipopolysaccharide induced MAP kinase/NF-kB mediated severe sepsis. ***Data Brief*** 2015; 4: 105-15.