



Original Article

Investigating the Effect of Vitamin (B1/B6/B12) Administration on Blood Glucose, Pain, and Memory Indices in An Animal Model of Streptozocin-Induced Diabetic Neuropathy in Male Mice

Negin Golestani Eraghi¹ , Elham Ghasemi¹ , Zahra Ahmadloo² , Saeed Pazhoohan¹ ,
Masoumeh Gholami¹ , Mitra Noori^{3*} 

¹. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

². Department of Immunology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

³. Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran.

* **Corresponding author:** Mitra Noori, Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran.
Address: Arak University, Faculty of Science. E-mail: m-noori@araku.ac.ir

DOI: 10.22034/cmja.16.2.157

How to Cite this Article:

Golestani Eraghi N, Ghasemi E, Ahmadloo Z, Pazhoohan S, Gholami M, Noori M. Investigating the Effect of Vitamin (B1/B6/B12) Administration on Blood Glucose, Pain, and Memory Indexes in An Animal Model of Streptozocin-Induced Diabetic Neuropathy in Male Mice. *Complement Med J*. 2026; 16(2): 157-165. DOI: 10.22034/cmja.16.2.157

Received: May 9, 2026

Accepted: July 28, 2026

Keywords:

Anxiety Memory
Cognitive Memory
Diabetes (Type I)
Diabetic Neuropathy
Neurobion

© 2026 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: One of the most common complications of diabetes is diabetic neuropathy, which is often associated with pain, loss of sensation, and amputation. The complex mechanism of this disease is not yet fully understood, leading to inadequate assessment and treatment. Prevention or diagnosis in the early stages of the disease is very important to prevent the onset of symptoms and progression of neuropathy. Therefore, this study aimed to investigate the effects of Neurobion administration on blood glucose, pain, and memory indices in an animal model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy in male mice.

Materials and Methods: In this study, 21 male mice were divided into three groups. The first group (control group) received saline only, the second group (diabetes group) received 100 mg/Kg streptozocin, and the third group (vitamin B group) received 100 mg/Kg streptozocin and 2 ml/Kg Neurobion (B1/B6/B12). Then, a glucometer kit was used to check blood sugar, an elevated plus maze and a novel object recognition test were used to check memory, and a formalin test was used to check pain.

Results: Our results showed that administration of 2 ml/kg of Neurobion to streptozotocin-induced diabetic male mice had no effect on reducing blood sugar and cognitive memory; however, it improved pain index and anxiety memory.

Conclusion: B vitamins play a crucial role in the process of nerve regeneration and cognitive functions. According to the results obtained, it is suggested that Neurobion be administered simultaneously with drugs effective in improving diabetic neuropathy and at different doses to examine its effects.

INTRODUCTION

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is among the most common complications of diabetes mellitus and is characterized by symptoms such as pain, numbness, tingling, and sensory dysfunction, leading to a significant decline in patients' quality of life. Chronic hyperglycemia-induced oxidative stress and subsequent peripheral nerve damage play key roles in the pathogenesis of DPN. In addition, oxidative stress and advanced glycation end products contribute to structural and functional alterations in the central nervous system, resulting in cognitive impairment and memory deficits. Neurotropic B vitamins, including thiamine (B1), pyridoxine (B6), and cobalamin (B12), are essential for cellular metabolism, maintenance of the myelin sheath, reduction of oxidative stress, and promotion of nerve regeneration, making them promising therapeutic agents for diabetic neuropathy. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of Neurobion administration on pain-related behaviors and memory performance in a streptozotocin-induced diabetic neuropathy model in male mice.

MATERIALS AND METHODS

Twenty-one adult male mice (9–10 weeks old, 25–30 g) were randomly assigned to three groups ($n=7$): control, diabetic, and diabetic + Neurobion. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (100 mg/kg), and animals with fasting blood glucose levels >200 mg/dL after 72 h were considered diabetic. Diabetic peripheral neuropathy was allowed to develop over 4 weeks. The treatment group received subcutaneous Neurobion (2 mL/kg; containing vitamins B1, B6, and B12) every 3 days for 5 weeks, while the control group received normal saline. Behavioral assessments included the Novel Object Recognition (NOR) test to evaluate recognition memory, the Elevated Plus Maze (EPM) to assess learning and memory performance, and the formalin test to evaluate nociceptive responses. Blood glucose levels were monitored every 2 weeks throughout the study. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. A P -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Neurobion treatment did not significantly alter blood glucose levels throughout the study. In the NOR test, no significant differences in the recognition index were observed among the experimental groups, indicating that Neurobion had no effect on recognition memory. In the EPM test, diabetic mice showed a significant increase in both the percentage of time spent in the open arms and the number of open-arm entries compared with the control group ($p<0.01$), indicating impaired anxiety-related memory. Neurobion

treatment significantly reduced both parameters compared with the diabetic group ($p<0.05$), suggesting an improvement in memory performance. In the formalin test, diabetic mice exhibited a significant reduction in pain responses compared with controls ($p<0.001$). Neurobion significantly increased the pain index ($p<0.001$), indicating an attenuation of diabetes-induced hypoalgesia, although it had no significant effect on the latency to the first pain response.

CONCLUSION

The present study demonstrated that Neurobion ameliorated selected neurological complications associated with streptozotocin-induced diabetic neuropathy. Although Neurobion did not significantly reduce blood glucose levels or improve recognition memory, it significantly enhanced memory performance in the EPM test and partially restored sensory function in the formalin test. These findings suggest that the beneficial effects of Neurobion are independent of glycemic control and are more likely attributable to its neuroprotective and neurotrophic properties. The combined actions of vitamins B1, B6, and B12 in supporting neuronal metabolism, preserving myelin integrity, reducing oxidative stress, and promoting peripheral nerve regeneration may underlie these effects. Collectively, these results indicate that Neurobion may serve as a promising adjunctive therapeutic strategy for improving neurological complications of diabetic peripheral neuropathy. Further studies are warranted to clarify the underlying molecular mechanisms and to evaluate its long-term therapeutic efficacy.

Ethical Considerations

All experimental procedures were performed following approval by the Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Ethics Approval No. IR.ARAKMU.AEC.1404.011).

Funding

This study was financially supported by Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Authors' Contribution

Authors contributed equally to the conceptualization and writing of the article. All of the authors approved the content of the manuscript and agreed on all aspects of the work.

Conflict of Interest

Authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We are grateful to all the individuals for their scientific consulting on this paper.



بررسی اثر تجویز ویتامین B1/B6/B12 بر شاخص‌های قند خون، درد و حافظه مدل حیوانی نوروپاتی دیابتی القا شده با استرپتوزوسین در موش‌های سوری نر

نگین گلستانی عراقی^۱، الهام قاسمی^۱، زهرا احمدلو^۲، سعید پژوهان^۱، معصومه غلامی^۱،
میترا نوری^{۳*}

^۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

^۲ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

^۳ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول: میترا نوری، استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

ایمیل: m-noori@araku.ac.ir

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۰۶

واژگان کلیدی:

دیابت نوع یک

نوروپاتی دیابتی

نوروبیون

ویتامین‌های گروه ب

حافظه شناختی

حافظه اضطرابی

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

زمینه و هدف: یکی از عوارض بسیار شایع دیابت، نوروپاتی دیابتی بوده که اغلب با ایجاد درد، ازدست‌دادن حس و قطع عضو همراه است. مکانیسم پیچیده این بیماری هنوز به‌طور کامل روشن نشده و منجر به ارزیابی و درمان ناکافی می‌شود. پیشگیری یا تشخیص در مراحل اولیه بیماری برای جلوگیری از شروع علائم و پیشرفت نوروپاتی، بسیار مهم است؛ بنابراین، هدف از این مطالعه، بررسی تجویز نوروبیون بر شاخص‌های قند خون، درد و حافظه مدل حیوانی نوروپاتی دیابتی القا شده با استرپتوزوسین در موش‌های سوری نر است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۲۱ سر موش سوری نر به ۳ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. گروه اول (گروه کنترل) فقط سالیین، گروه دوم (گروه دیابت) فقط استرپتوزوسین با دوز ۱۰۰ mg/kg به‌صورت داخل صفاقی و گروه سوم (گروه ویتامین ب) استرپتوزوسین با دوز ۱۰۰ mg/kg و نوروبیون (ویتامین B1/B6/B12) با دوز ۲ ml/kg به‌صورت زیرجلدی دریافت کردند. سپس از کیت گلوکومتر برای بررسی قند خون، از آزمون ماز به‌علاوه مرتفع و آزمون تشخیص شیء جدید برای بررسی حافظه و آزمون فرمالین برای بررسی درد استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد تجویز ۲ ml/kg نوروبیون به موش‌های سوری نر دیابتی شده با استرپتوزوسین بر کاهش قند خون و حافظه شناختی آن‌ها تأثیری نداشته اما شاخص درد ($P < 0/001$) و حافظه اضطرابی ($P < 0/05$) را بهبود می‌بخشد.

نتیجه‌گیری: ویتامین‌های گروه B نقش مهمی در فرایند بازسازی عصبی و عملکردهای شناختی ایفا می‌کنند. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده پیشنهاد می‌شود نوروبیون با داروهای مؤثر در بهبود نوروپاتی دیابتی به‌صورت هم‌زمان و با دوزهای مختلف تجویز شوند تا اثرات آن مورد بررسی قرار گیرد.

امروزه دیابت در سطح جهان به یک اپیدمی تبدیل شده و شایع‌ترین عارضه این بیماری نوروپاتی محیطی دیابتی (Diabetic Peripheral Neuropathy/DPN) است (۱). تظاهرات بالینی نوروپاتی شامل بی‌حسی، گزگز، درد یا ضعف بوده و بسته به رشته‌های عصبی درگیر، علائم بالینی متفاوت است (۲). اختلال حس در نوروپاتی دیابتی الگوی دستکش جورابی دارد یعنی ابتدا طولانی‌ترین آکسون‌های پا و سپس دست‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند و ازدست‌دادن حس به‌صورت آسیب پیش‌رونده دیستال به پروگزیمال پیشرفت می‌کند (۳، ۴). نوروپاتی در ابتدا موجب حساسیت بیش‌ازحد فرد به درد اولیه شده و سبب ناتوانی او می‌شود؛ با گذر زمان و پیشرفت بیماری، عدم حساسیت همراه با بهبود ضعیف زخم و عفونت می‌تواند منجر به ایجاد ضایعاتی در اندام‌ها شود که در شرایط شدید قطع عضو اندام ممکن است ضروری باشد (۴). گرچه علت دقیق نوروپاتی تا حد زیادی نامشخص است اما شواهد نشان می‌دهد اختلال در تعادل متابولیک و فیزیولوژیک در محیط عصبی همراه با اثرات دیابت که مستقیماً بر عصب و همچنین عروق ریز تأمین‌کننده اعصاب تأثیر می‌گذارد، در ایجاد نوروپاتی نقش دارند (۵). همچنین هیپرگلیسمی مزمن و سطوح بالای گلوکز پلاسما باعث ایجاد ناهنجاری‌های متابولیکی شده و در طی مکانیسم‌های بیوشیمیایی ناکارآمد منجر به آسیب عصبی می‌شود (۴).

افزایش قند خون در بیماران دیابتی، سبب تولید بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species/ROS) و رادیکال‌های آزاد اکسیژن در بدن شده که به‌تبع آن استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود (۶، ۷). اثرات متعدد تخریب‌کننده استرس اکسیداتیو بر بدن منجر به پیشرفت عوارض دیابت از جمله نوروپاتی شده و همچنین اختلال در متابولیسم گلوکز باعث کاهش حجم هیپوکامپ و تغییراتی در عروق ریز می‌شود که بر توانایی یادگیری، مسیرهای عصبی و تثبیت حافظه تأثیر می‌گذارد؛ به‌عبارت دیگر، به‌دلیل استرس اکسیداتیو محصولات نهایی گلیکاسیون، در مغز تغییراتی ایجاد می‌شود که منجر به آپوپتوز در سلول و بافت می‌شود (۸، ۹). اکثر تحقیقات، هیپرگلیسمی را به‌عنوان اولین نشانه این بیماری در نظر می‌گیرند و وضعیت نوروپاتی را در هر دو نوع دیابت (نوع ۱ و ۲) با کنترل قند خون بهبود می‌بخشند (۱۰). باوجود گزینه‌های درمانی متعدد برای نوروپاتی دیابتی، این بیماری همچنان یک مشکل بالینی است زیرا بسیاری از درمان‌ها یا برای موارد خاص مؤثر نیستند و یا با گذشت زمان اثربخشی آن‌ها کم می‌شود. همچنین بسیاری از درمان‌ها نیز به‌دلیل عوارض جانبی به‌خوبی تحمل نمی‌شوند (۱۱).

ویتامین‌های گروه B دسته‌ای از ویتامین‌های محلول در آب هستند که به‌عنوان کوفاکتور در مسیرهای متابولیسم سلولی نقش دارند (۱۱). ویتامین‌های این گروه دائماً از اعصاب در برابر تأثیرات مخرب محیطی محافظت می‌کنند؛ به‌طور مثال، ویتامین B1 به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان موضعی عمل می‌کند، ویتامین B6 متابولیسم عصبی را متعادل می‌کند و ویتامین B12 غلاف‌های میلین را حفظ می‌کند. بااین‌حال، آسیب عصبی گاهی اوقات به‌دلیل عدم تعادل بین عوامل محافظتی، استرس و

عوامل آسیب‌رسانندهٔ تجمعی رخ می‌دهد (۱۲). مصرف کافی ویتامین B برای رشد و سنتز اسید نوکلئیک در همه سلول‌ها ضروری بوده و ثابت شده است که کمبود ویتامین B1 (تیامین)، ویتامین B6 (پیریدوکسین) و ویتامین B12 (کوبالامین) می‌تواند باعث نوروپاتی شود (۱۱، ۱۳، ۱۴). این ویتامین‌ها به‌دلیل عملکردهای مهمشان در سیستم عصبی، ویتامین‌های «نوروتروپیک» نیز نامیده می‌شوند (۱۲). ویتامین B12 ممکن است اثربخشی نورآدرنالین و ۵-هیدروکسی تریپتامین را در سیستم مهاری نزولی درد افزایش دهد زیرا این ویتامین در مسیرهای ریشه‌های خلفی نخاع، انتقال حس‌های ارتعاش و لرزش و حس‌های عمقی نقش دارد و کمبود آن می‌تواند با نوروپاتی دیابتی همراه باشد (۱۳).

دوزهای بالای متیل کوبالامین با افزایش قابل‌توجه در میزان بازسازی فیبر عصبی حرکتی همراه بوده که می‌تواند مکانیسمی برای اصلاح و درمان پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای باشد به همین دلیل در برخی از کشورها از ویتامین B12 و کوآنزیم‌های آن برای درمان درد استفاده می‌شود (۱۳). ویتامین B6 نیز که در بسیاری از غذاها و مکمل‌های غذایی یافت می‌شود، به سه شکل طبیعی پیریدوکسین، پیریدوکسال و پیریدوکسامین وجود دارد (۱۴). ویتامین B6 یک کوفاکتور برای تقریباً ۱۵۰ واکنش است که متابولیسم گلوکز، لیپیدها، اسیدهای آمینه، DNA و انتقال‌دهنده‌های عصبی را تنظیم می‌کنند. علاوه‌براین، با مقابله با تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (Advanced Glycation End-Products/AGEs) نقش آنتی‌اکسیدانی را ایفا می‌کند (۱۵). پیریدوکسین (B6)، مانند سیانو کوبالامین (B12) و فولات (B9)، برای تبدیل متیونین به سیستئین مهم است و از این‌رو برای عملکرد عصبی و بقای نورون‌ها ضروری است و مصرف کم یا زیاد B6 هر دو به‌عنوان عوامل خطر برای ابتلا به نوروپاتی محیطی (Peripheral Neuropathy/PN) در نظر گرفته می‌شوند (۱۴). مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباط آشکاری را بین سطح ویتامین B6 و دیابت و همچنین اثر محافظتی ویتامین B6 را بر عوارض دیابت نشان داده‌اند (۱۵). ویتامین B1 (تیامین) به‌عنوان یک کوآنزیم در متابولیسم کربوهیدرات نقش کلیدی دارد و منبع اصلی انرژی برای فیبرهای عصبی است. تیامین پیروفسفات برای تغذیه پیرووات به متابولیسم انرژی اکسیداتیو ضروری است و در نهایت منجر به تولید آدنوزین تری فسفات (Adenosine triphosphate/ATP) می‌شود. علاوه‌براین، مطالعات متعدد نشان می‌دهد که ویتامین B1 به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان موضعی عمل کرده و از اعصاب در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۲). با توجه به اینکه ویتامین‌های نوروتروپیک گروه B، تیامین (B1)، پیریدوکسین (B6) و کوبالامین (B12) از عوامل کلیدی هستند که به روش‌های مختلف، قابلیت حیات عصبی را حفظ می‌کنند؛ هدف از این مطالعه، بررسی اثرات ویتامین‌های گروه B با تجویز نوروبیون بر شاخص‌های درد و حافظه مدل حیوانی نوروپاتی دیابتی الفاء شده با استرپتوزوسین (دیابت نوع یک) در موش‌های سوری نر است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، ۲۱ سر موش سوری نر بالغ و جوان در محدوده سنی ۹-۱۰ هفته با وزن ۲۵-۳۰ گرم از دانشگاه اراک خریداری و در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی اراک با شرایط کنترل شده (دمای تقریبی 22 ± 2 درجه سانتی گراد و در دوره ۱۲ ساعت تاریکی/روشنایی) و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. دو هفته پس از سازگاری حیوانات با محیط، استرپتوزوسین (STZ)، که از شرکت سیگما آمریکا خریداری شده بود، به ۱۴ حیوان القا شد و ۷ موش دیگر در گروه کنترل قرار گرفتند. استرپتوزوسین ابتدا در سالیان حل و به صورت داخل صفاقی به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش تزریق شد. سپس برای اطمینان از ایجاد دیابت، ۷۲ ساعت بعد از آخرین تزریق استرپتوزوسین، با استفاده از خون سیاهرگ دمی و به کمک کیت گلوکومتر، میزان قند خون حیوانات اندازه گیری شد تا میزان آن از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بیشتر باشد. در صورت عدم وجود این مقدار، دوز یادآور به حیوانات تزریق می شد (۱۶). در نهایت، حیواناتی که قند خون آن‌ها به بالای ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر رسید، به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته و به طور تصادفی به دو گروه ۷ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل فقط سالیان دریافت کردند. بعد از گذشت یک ماه به دلیل هایپرگلیسمی مزمن، مدل نوروپاتی دیابتی در حیوانات ایجاد شد. برای تأیید ایجاد نوروپاتی و تأثیر نوروبیون بر آن آزمون‌های رفتاری انجام شد. یک گروه از موش‌های دیابتی شده به مدت ۵ هفته به صورت ۳ روز یکبار، آمپول نوروبیون با دوز ۲ میلی لیتر بر کیلوگرم (یک میلی لیتر نوروبیون شامل ۳۳/۳ میلی گرم B1، ۳۳/۳ میلی گرم B6 و ۰/۳۳۳ میلی گرم B12) به صورت زیرجلدی (در پشت) دریافت کردند (۱۷). در طی این مدت قند خون حیوانات هر دو هفته یکبار اندازه گیری شد تا تغییرات بررسی شوند.

آزمون تشخیص شیء جدید

آزمون تشخیص شیء جدید (Novel Object Recognition Test) یک ارزیابی ساده و در عین حال پرکاربرد برای بررسی جنبه‌های مختلف یادگیری و حافظه در جوندگان است که در آن نیازی به هیچ انگیزه خارجی، پاداش یا تنبیه نیست و تنها بر رفتار ذاتی جست‌وجوگری جوندگان تکیه دارد. این آزمون با استفاده از جعبه (باکس) روبازی که ابعاد آن $50 \times 50 \times 50$ و قابل تمیز کردن است، انجام شد. این آزمون شامل سه مرحله است. در مرحله اول (مرحله سازش) سازگاری حیوان با محیط انجام می‌شود. ابتدا حیوان در باکس آزمون قرار می‌گرفت و به مدت ۱۰ دقیقه آزادانه و بدون وجود هیچ شیئی محوطه آن را بررسی می‌کرد؛ سپس حیوان به قفس خود برگردانده می‌شد. ۲۴ ساعت پس از مرحله سازش، دو شیء کاملاً یکسان از نظر خصوصیات ظاهری (جنس، شکل، رنگ و بافت) در گوشه‌های مجاور و قرینه باکس به فاصله ۱۰ سانتی متر از دیوار قرار داده می‌شوند. این دو شیء توسط حیوان قابل حمل و یا جابه‌جایی نیستند؛ سپس حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در داخل باکس قرار می‌گرفت و به بررسی اشیاء می‌پرداخت (مرحله

آموزش).

برای پیشگیری از ایجاد اجبار به جست‌وجوگری، حیوان در کنار دیوار سمت مقابل اشیاء در باکس قرار داده می‌شد و در آخر حیوان به قفس خود برگردانده می‌شد. ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش، یک شیء جدید با خصوصیت ظاهری متفاوت را با یکی از اشیاء قدیمی جایگزین کرده و سپس حیوان را داخل جعبه قرار داده شد تا به رفتار جست‌وجوگرانه خود بپردازد (مرحله آزمون). کاوش یک شیء به عنوان زمانی تعریف می‌شد که طی آن حیوانات با اشیاء تعامل داشتند یا آن‌ها را با بینی خود در فاصله یک سانتی متری مورد بررسی قرار دادند. شایان ذکر است، پس از هر آزمایش، به منظور جلوگیری از تأثیر محرک‌های بویایی بر رفتار حیوان، هم اشیاء و هم جعبه توسط الکل ۷۰ درصد ضد عفونی می‌شد و برای سهولت و دقت مشاهدات، ثبت رفتار حیوان توسط دوربینی که در بالای باکس تعبیه شده بود، انجام شد (۱۸). برای این آزمون یک شاخص محاسبه شد: شاخص شیء جدید (Recognition index/RI): (نسبت زمان گذرانده شده برای بررسی شیء جدید به مجموع زمان گذرانده شده برای بررسی شیء جدید با شیئی که قبلاً با آن آشنایی داشت).

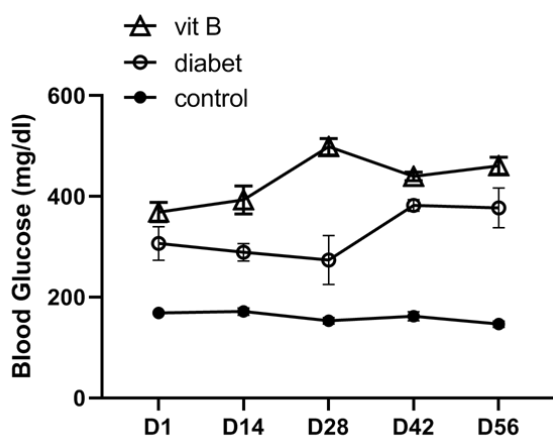
آزمون رفتاری ماز چلیپایی بلند

آزمون رفتاری ماز چلیپایی مرتفع (Elevated Plus Maze/EPM) از بیزاری طبیعی موش‌ها نسبت به فضاهای باز و مرتفع استفاده می‌کند و به محققان امکان می‌دهد رفتار اکتشافی و حافظه آنها را در یک محیط کنترل شده ارزیابی کنند. این ماز به شکل به علاوه است و با ارتفاع ۵۰ سانتی متر از سطح زمین بر روی چهارپایه استوار است. دو عدد از بازوها فاقد دیواره جانبی و انتهایی هستند (بازوهای باز: 50×10 سانتی متر) و دو بازوی دیگر دارای دیواره جانبی و یک دیواره انتهایی بوده ولی سقف آن باز است (بازوهای بسته $50 \times 10 \times 40$). در محل برخورد این چهار بازو یک صفحه مربع شکل به ابعاد 10×10 قرار دارد. هر حیوان به تنهایی در مرکز ماز به صورتی گذاشته می‌شود که صورت حیوان به سمت بازوی باز باشد و ۵ دقیقه در ماز به صورت آزاد حرکت کند. عبور هر چهار دست و پای حیوان از خط ورودی بازوها ورود محسوب می‌شود (۱۹).

تمام حرکات حیوان از جمله تعداد دفعات ورود حیوان به بازوهای باز، بازوهای بسته و مجموع زمان صرف شده در بازوهای باز و همچنین مجموع زمان‌های صرف شده در بازوی بسته در مدت ۵ دقیقه فیلم برداری و محاسبه شد. پس از هر آزمون نیز دستگاه با الکل تمیز شد تا بو یا رد حیوان قبلی حذف شود. برای این آزمون نیز دو شاخص زیر ارزیابی شد: ۱- تعداد دفعات ورود به بازوی باز: (نسبت ورود به بازوی باز به مجموع ورود به بازوهای باز و بسته) ۲- درصد زمان حضور در بازوهای باز: (نسبت زمان صرف شده در بازوهای باز به مجموع زمان صرف شده در بازوهای باز و بسته $100 \times$)

آزمون فرمالین برای بررسی درد

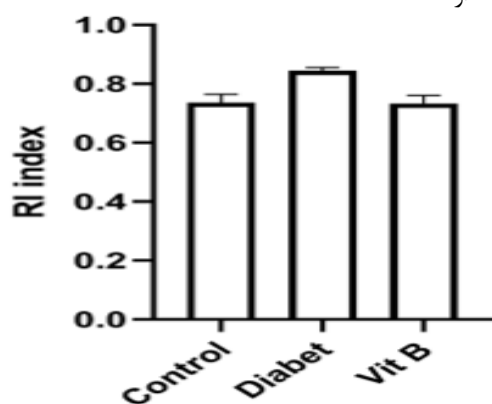
آزمایش فرمالین به طور گسترده در تحقیقات درد استفاده می‌شود و



شکل ۱. نمودار مقایسه نتایج تغییرات قند خون (گروه کنترل در مقایسه با گروه دیابت و گروه ویتامین ب)

بررسی اثر نوروبیون بر تشخیص شیء جدید

در طول آزمون، یک شیء جدید، جایگزین یکی از اشیاء قدیمی (آشنا) شد تا حافظه شناختی موش توسط شاخص شیء جدید (RI) مورد ارزیابی قرار گیرد. هرچه این شاخص از مقادیر بالاتری برخوردار باشند، حاکی از حافظه شناختی قابل قبول در موش است. تحلیل واریانس یکطرفه (One-way ANOVA) نشان داد که شاخص‌های RI در گروه دیابت و گروه ویتامین (ب) نسبت به گروه کنترل، تفاوت معناداری نداشته است. بنابراین، درمان با نوروبیون تأثیری در حافظه شناختی ندارد.



شکل ۲. نمودار نتایج حافظه شناختی. شاخص RI ($P > 0.05$)

بررسی اثر نوروبیون بر آزمون EPM

در آزمون EPM افزایش زمان حضور در بازوهای باز و تعداد ورود به بازوهای باز معیار کاهش حافظه اضطرابی در نظر گرفته شد. محاسبات از طریق انجام روش تحلیل واریانس یکطرفه برای مقایسه گروه‌ها با گروه کنترل آن‌ها انجام شد. در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل، تعداد دفعات ورود به بازوی باز (نمودار a) و درصد زمان حضور در بازوهای باز (نمودار b) به‌طور معناداری افزایش پیدا کرده است ($p < 0.01$) که بیانگر اختلال حافظه اضطرابی است. از طرفی درمان با نوروبیون منجر به کاهش معنادار در هر دو پارامتر، در مقایسه با گروه دیابت شد ($p < 0.05$)؛ بنابراین، تجویز نوروبیون باعث بهبود حافظه اضطرابی شد.

برخی از مکانیسم‌های آن شبیه به مکانیسم‌های درد بالینی در انسان است. بلافاصله پس از تزریق، فرمالین دو موج (مرحله اولیه و مرحله نهایی) از رفتار قوی و دردزا را ایجاد می‌کند که با لیسیدن، گازگرفتن، بلندکردن و تکان دادن پنجه تزریق شده حیوان مشخص می‌شود (۲۰). حدود ۳۰ دقیقه قبل از آزمون فرمالین، حیوانات به محل آزمایش آورده شدند تا با محیط تطابق پیدا کنند. سپس فرمالین (۲۰ میکرولیتر با غلظت ۱/۸۵٪) (سیگما، انگلستان) به‌صورت زیرجلدی به پنجه پای راست عقبی حیوان تزریق شد و بلافاصله در محفظه آزمایش، از جنس پلکسی گلاس با ابعاد ۴۰×۳۰×۳۰ متشکل از سه دیوار پوشیده و یک دیوار شفاف قرار داده شد. یک دوربین فیلم‌برداری با زاویه تقریبی ۳۰ درجه نسبت به سطحی که محفظه آزمایش روی آن قرار گرفته و ۵۰ سانتی‌متر دورتر از آن قرار داده شد؛ بنابراین تمام رفتارهای موش به‌راحتی برای تجزیه و تحلیل بعدی ثبت شد. پاسخ‌های رفتاری درد با استفاده از یک کرومومتر با محاسبه تعداد دفعات جمع‌کردن و لیسیدن پنجه پای تزریق‌شده، به‌کمک آینه‌ای که با زاویه ۴۵ درجه نسبت به سطح افق در زیر محفظه تعبیه شده بود، ثبت شدند. مرحله اول آزمایش به‌عنوان زمان بین صفر تا ۱۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین تعیین شد، درحالی‌که مرحله آخر (یا دوم) از ۱۵ دقیقه به بعد (تا ۴۵ دقیقه) بود. لنگیدن، تغییر حرکت یا نظافت سایر قسمت‌های بدن به‌عنوان رفتارهای درد محسوب نمی‌شد (۲۰).

تحلیل آماری

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار GraphPad Prism استفاده شد. با توجه به اینکه داده‌های حاصل دارای توزیع نرمال بودند با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk test)، برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (One-way ANOVA) و برای مشاهده تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post-hoc test) استفاده شد. تمامی داده‌ها به‌صورت $\text{means} \pm \text{SEM}$ گزارش شده است. همچنین $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

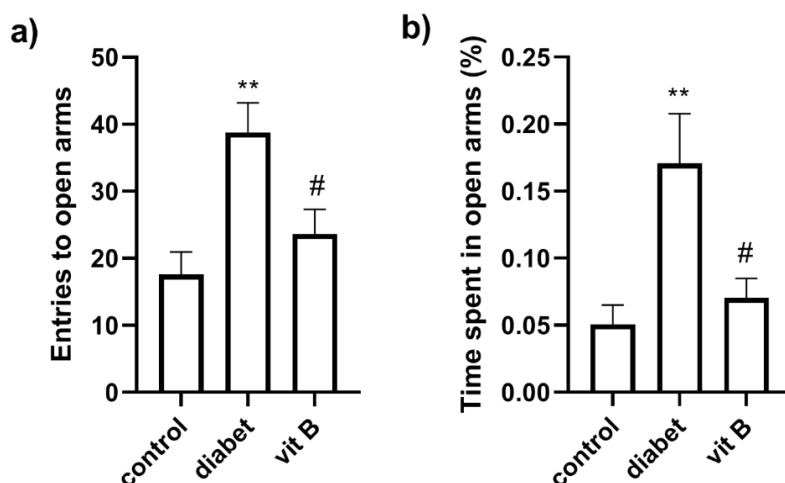
ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل اجرای کار بعد از دریافت کد اخلاق با شناسه IR.ARAKMU.AEC.1404.011 از طرف کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک صورت گرفت.

یافته‌ها

بررسی اثر نوروبیون بر قند خون

در طی آزمایش، هر دو هفته یکبار قند خون حیوانات با کمک دستگاه قند خون اندازه‌گیری و ثبت شد تا روند تغییرات ارزیابی شود. تحلیل واریانس یکطرفه (One-way ANOVA) نشان داد که تزریق زیرجلدی نوروبیون بر روی کاهش قند خون تأثیری نداشته و روند آن تقریباً ثابت بوده است بنابراین نوروبیون به‌تنهایی نمی‌تواند قند خون حیوانات مبتلا به دیابت را کاهش دهد (شکل ۱).



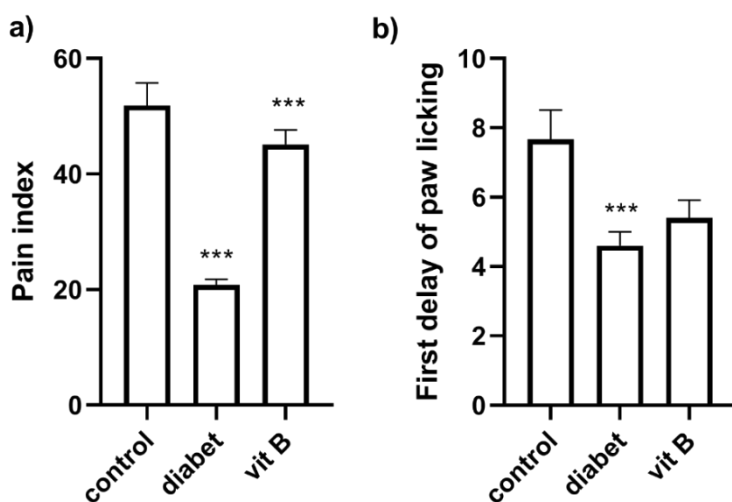
شکل ۳. نمودار نتایج حافظه اضطرابی.

(a) تعداد دفعات ورود به بازوی باز: ** ($p < 0.01$) و # ($p < 0.05$) نسبت به گروه کنترل. (b) درصد زمان حضور در بازوهای باز: ** ($p < 0.01$) و # ($p < 0.05$) نسبت به گروه کنترل.

بررسی اثر نوروبیون بر تست فرمالین

محاسبات این آزمون از طریق انجام روش تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه گروه‌ها با گروه کنترل انجام شد. در این آزمون، گروه دیابت کاهش معناداری در شاخص درد و اولین تأخیر در بروز پاسخ نسبت به

گروه کنترل داشت ($p < 0.001$). تجویز نوروبیون شاخص درد را افزایش داد ($p < 0.001$)، ولی تأثیری بر اولین تأخیر در بروز پاسخ نسبت به گروه کنترل نداشت؛ بنابراین درمان با نوروبیون تا حد زیادی می‌تواند درد ناشی از نوروپاتی دیابتی را بهبود بخشد.



شکل ۴. نمودار نتایج آزمون فرمالین. (a) شاخص درد: *** ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل. (b) اولین تأخیر در بروز پاسخ: *** ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل.

بحث

در این مطالعه، تأثیر تجویز نوروبیون بر شاخص‌های قند خون، درد و حافظه مدل حیوانی نوروپاتی دیابتی القاشده با استرپتوزوسین را در موش‌های سوری نر بررسی کردیم. نتایج نشان داد تجویز نوروبیون بر کاهش قند خون و حافظه شناختی موش‌های دیابتی‌شده با استرپتوزوسین تأثیری نداشته اما شاخص درد و حافظه اضطرابی را بهبود بخشید.

مطالعات متعدد روی حیوانات، شواهدی را برای نقش ویتامین‌های نوروتروپیک گروه B (B1، B6 و B12) در فرایند بازسازی عصب ارائه

می‌دهند. استراک و همکارانش نشان دادند ویتامین B1 از اعصاب محیطی در برابر آسیب ناشی از هاپیرگلیسمی در موش‌های زنده، به‌ویژه هنگامی که در اوایل دوره دیابت تجویز شود، محافظت می‌کند. آن‌ها به‌طور دقیق نشان دادند که سرعت هدایت عصبی در موش‌های دیابتی تحت درمان با ویتامین B1 پس از سه ماه تجویز، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی درمان‌نشده، به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است که به کاهش تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) نسبت داده شد (۲۱). علاوه‌براین، سونگ و همکارانش دریافتند که ویتامین B1 پس از فشرده‌سازی مزمن ریشه‌های پشتی، تحریک‌پذیری عصبی

تحریک پذیری یا سایر علائم شناختی نیز ممکن است در موارد پیشرفته بروز کند. دژنراسیون مرکب تحت حاد بیشتر به صورت منتشر است تا کانونی و علائم عموماً به صورت قرینه هستند و نشان دهنده درگیری مسیرهای خلفی و جانبی ریشه های نخاع در سیستم عصبی است. تشخیص این بیماری با یافتن گلبول های قرمز ماکروسیتیک، غلظت پایین B12 سرم و افزایش سطح سرمی متیل مالونیک اسید و هیپروموسیستئینی تأیید می شود (۳۱).

سطوح بالای هموسیستئین کل در گردش خون بیماران مبتلا به اختلالات نورودژنراتیو و دمانس ناشی از آلزایمر شناسایی شده است. در مطالعه ای مکمل هم زمان فولات و ویتامین B12 تولید بیش از حد بتآمیلوئید ناشی از هیپروموسیستئینی و نقص حافظه را کاهش داده که نشان از تأثیر این گروه از ویتامین ها در بهبود اختلالات شناختی دارد (۳۲).

امروزه دریافت مقدار متوسطی از ویتامین های گروه B از طریق رژیم غذایی و یا با مصرف مکمل های برای پیشگیری از اختلالات و بیماری های عصبی سال ها است که پذیرفته شده است. با وجود این، شواهدی نیز وجود دارد که مصرف بیش از اندازه مکمل های حاوی ویتامین های گروه B دارای اثرات جانبی مضر بر تکامل سیستم عصبی دارد. در این مطالعه، تأثیر مصرف دوز ۳۳/۳ میلی گرم B1، ۳۳/۳ میلی گرم B6 و ۰/۳۳۳ میلی گرم B12 را بر حافظه شناختی، حافظه اضطرابی، آزمون درد و شاخص قند خون را بررسی کردیم. نتایج نشان داد تجویز این مقدار بر کاهش قند خون و حافظه شناختی تأثیری نداشته اما شاخص درد ($p < 0.01$) و حافظه اضطرابی ($p < 0.05$) را بهبود می بخشد.

نتیجه گیری

همان طور که گفته شد، ویتامین های گروه B نقش مهمی در فرایند بازسازی عصبی و عملکردهای شناختی ایفا می کند. با توجه به اینکه کمبود ویتامین B12 یک علت قابل درمان برای میلوپاتی و اختلالات حسی است که با تشخیص زودهنگام آن می توان از آسیب عصبی دائمی پیشگیری کرد و طبق نتایج به دست آمده از مقالات و تأثیر مثبت نوروبیون بر بهبود حافظه اضطرابی و شاخص درد، پیشنهاد می شود نوروبیون با داروهای مؤثر در بهبود نوروپاتی دیابتی به صورت هم زمان تجویز شوند تا اثرات آن مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاصل با همکاری دانشگاه اراک انجام شده است. از تمامی افرادی که در انجام آن ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می کنیم.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در طراحی این مقاله نقش داشتند.

تضاد منافع

منفعت یا سود مالی شخصی بابت انتشار این مقاله برای نویسندگان مقاله وجود ندارد.

نورون های موش صحرایی را به طور مثبت تحت تأثیر قرار می دهد؛ یعنی منجر به بهبود انتقال سیگنال و درعین حال کاهش تحریک پذیری بیش از حد می شود که نشان دهنده یک اثر ترمیمی است (۲۲).

ویتامین B6 (پیریدوکسین) برای متابولیسم اسید آمینه ضروری است. از این رو، ویتامین B6 متابولیسم انتقال دهنده های عصبی (مانند GABA و سروتونین) را که برای انتقال سیگنال در سیستم عصبی ضروری هستند، تضمین می کند و با آزادسازی گلوتامات مرتبط است. ویتامین B6 ممکن است با سرکوب ورود Ca^{2+} وابسته به ولتاژ پیش سیناپسی و فعالیت پروتئین کیناز C، آزادسازی گلوتامات را مهار کند (۲۳). علاوه بر این، ویتامین B6 می تواند با افزایش سنتز GABA فعالیت نورون های گلوتاماترژیک تحریکی را متعادل کند (۲۴). همچنین برای سنتز اسفنگولیپیدها که از اجزای ضروری غلاف میلین هستند، مورد نیاز است (۲۵).

بر اساس چندین مطالعه، شواهد قوی برای عملکرد بازسازی عصبی ویتامین B12 (کوبالامین) وجود دارد. به عنوان مثال، آزمایش ها روی موش ها نشان داد این ویتامین تشکیل میلین را افزایش داده و پاسخ های تخریب والری را کاهش می دهد (۲۶) و مشابه ویتامین B1 و B6، اعتقاد بر این است که دارای اثر محافظت عصبی نیز هستند (۲۷). کوبالامین برای چرخه متیونین وابسته به فولات ضروری است. اگر مقدار B12 کافی نباشد، نه تنها پروتئین های مهم (به عنوان مثال، پروتئین پایه میلین) نمی توانند تولید شوند، بلکه هموسیستئین نیز تجمع می یابد و استرس اکسیداتیو و آسیب را افزایش می دهد (۲۶، ۲۷). این امر ممکن است دژنراسیون والرین را تشدید کند و پیشرفت بازسازی را به تأخیر انداخته یا حتی از آن جلوگیری کند؛ درحالی که نقش مهم ویتامین B12 در بازسازی آکسون، به دلیل تثبیت میکروتوبول ها، تنها در چندین بیماری سیستم عصبی مرکزی (CNS) نشان داده شده است، اثر دیگری، یعنی سطح استرس شبکه آندوپلاسمی (ER)، نیز احتمالاً برای سیستم عصبی محیطی (PNS) تعیین کننده است (۲۸، ۲۹). به ویژه در مورد آسیب عصبی همراه با التهاب، استرس ER افزایش می یابد و از سطوح خود-محافظتی فراتر می رود و منجر به مرگ نورونی می شود (۲۸، ۲۹). یوان و همکارانش با استفاده از ویتامین B12 برای بازسازی عصب در موش ها پس از آسیب عصب سیاتیک، نشان دادند که این ویتامین نه تنها به طور قابل توجهی بهبود عملکرد را افزایش می دهد، بلکه تعداد فیبرهای میلین دار، قطر فیبرها و آکسون های میلین دار و تعداد تیغه ها را نیز افزایش می دهد (۳۰).

کمبود ویتامین B12 ناشی از عللی همچون رژیم گیاهخواری مطلق، سندرم های سوء جذب معده، بیماری های گوارشی و یا داروها سبب ایجاد نوعی میلوپاتی می شود که تحت عنوان دژنراسیون مرکب تحت حاد (Subacute combined degeneration) شناخته شده است. علاوه بر این، کمبود فولات هم می تواند نوعی میلوپاتی ایجاد کند که امروزه به دلیل غنی سازی رژیم غذایی با فولات به ندرت دیده می شود. این میلوپاتی با علائمی همچون پaresthesia) و گزگز در دست ها و پاها، از دست دادن حس موقعیت و ارتعاش و ضعف اسپاستیک و آتاکسیک پیش رونده اندام ها بروز می کند. آتروفی عصب اپتیک و

References

- Khan S, Ahmad S, Khan M, Lohani M, Khan MS, Haneef M. Diabetic peripheral neuropathy: navigating controversies and pioneering advances. *Advanc Life Sci.* 2025;12(1):1-12. doi: [10.62940/als.v12i1.3627](https://doi.org/10.62940/als.v12i1.3627)
- Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020;102(12):732-9. pmid
- Yaşar H, Çifci A. Current approach to diabetic polyneuropathy: current diagnosis and treatment. *Int J Internal Med.* 2023;1(3):66-70. doi: [10.51271/IJIM-0014](https://doi.org/10.51271/IJIM-0014)
- O'Brien PD, Sakowski SA, Feldman EL. Mouse models of diabetic neuropathy. *ILAR J.* 2014;54(3):259-72. doi: [10.1093/ilar/ilt052](https://doi.org/10.1093/ilar/ilt052) pmid
- Gonçalves NP, Vægtter CB, Andersen H, Østergaard L, Calcutt NA, Jensen TS. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(3):135-47. doi: [10.1038/nrneuro.2016.201](https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.201) pmid
- Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt Jr PIH. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J.* 2016;473(24):4527-50. doi: [10.1042/BCJ20160503C](https://doi.org/10.1042/BCJ20160503C) pmid
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2017;114(12):1752-61. doi: [10.1172/JCI12625](https://doi.org/10.1172/JCI12625) pmid
- Noor A, Zahid S. Alterations in adult hippocampal neurogenesis, aberrant protein S-nitrosylation, and associated spatial memory loss in streptozotocin-induced diabetes mellitus type 2 mice. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20(10):1159. doi: [10.22038/IJBMS.2017.9366](https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9366) pmid
- Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015;5(1):194-222. doi: [10.3390/biom5010194](https://doi.org/10.3390/biom5010194) pmid
- Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con) fusion of pathogenic mechanisms? *Pain.* 2020;161:65-86. doi: [10.1097/j.pain.0000000000001922](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001922) pmid
- Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(5):1199-212. doi: [10.1111/jcpt.13375](https://doi.org/10.1111/jcpt.13375) pmid
- Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *BioMed Res Int.* 2021;2021(1):9968228. doi: [10.1155/2021/9968228](https://doi.org/10.1155/2021/9968228) pmid
- Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016;57(2):55. doi: [10.11622/smedj.2016027](https://doi.org/10.11622/smedj.2016027) pmid
- Muhamad R, Akrivaki A, Papagiannopoulou G, Zavidis P, Zis P. The role of vitamin B6 in peripheral neuropathy: a systematic review. *Nutrient.* 2023;15(13):2823. doi: [10.3390/nu15132823](https://doi.org/10.3390/nu15132823) pmid
- Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3669. doi: [10.3390/ijms21103669](https://doi.org/10.3390/ijms21103669) pmid
- Ito M, Kondo Y, Nakatani A, Hayashi K, Naruse A. Characterization of low-dose streptozotocin-induced progressive diabetes in mice. *Env Tox Pharmacol.* 2001;9(3):71-8. doi: [10.1016/s1382-6689\(00\)00064-8](https://doi.org/10.1016/s1382-6689(00)00064-8) pmid
- Dimpfel W, Spüler M, Bonke D. Influence of repeated vitamin B administration on the frequency pattern analysed from rat brain electrical activity (Tele-Stereo-EEG). *Klinische Wochenschrift.* 1990;68(2):136-41 doi: [10.1007/BF01646862](https://doi.org/10.1007/BF01646862) pmid
- Lueptow LM. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *J Vis Exp.* 2017(126):55718. doi: [10.3791/55718](https://doi.org/10.3791/55718) pmid
- Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;24(3):525-9. doi: [10.1016/0091-3057\(86\)90552-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90552-6) pmid
- Lopes DM, Cater HL, Thakur M, Wells S, McMahon SB. A refinement to the formalin test in mice. *F1000Res.* 2019;8:891. doi: [10.12688/f1000research.18338.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.18338.2) pmid
- Stracke H, Hammes H, Werkmann D, Mavrikis K, Bitsch I, Netzel M, et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(06):330-6. doi: [10.1055/s-2001-17399](https://doi.org/10.1055/s-2001-17399) pmid
- Song X-S, Huang Z-J, Song X-J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiol.* 2009;110(2):387-400. doi: [10.1097/ALN.0b013e3181942f1e](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181942f1e) pmid
- Yang T-T, Wang S-J. Pyridoxine inhibits depolarization-evoked glutamate release in nerve terminals from rat cerebral cortex: a possible neuroprotective mechanism? *Journal Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(1):244-54. doi: [10.1124/jpet.109.155176](https://doi.org/10.1124/jpet.109.155176) Epub 2009 Jul 23 pmid
- Dakshinamurti K, Dakshinamurti S, Czubyrt M. Vitamin B6: effects of deficiency, and metabolic and therapeutic functions. *Handbook Fam Star Nut Dep.* 2017;1-23. doi: [10.1007/978-3-319-40007-5_81-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-40007-5_81-1)
- Combs Jr GF, McClung JP. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. *Acad Press.* 2016. doi: [10.1016/C2020-0-03233-0](https://doi.org/10.1016/C2020-0-03233-0)
- Liao W-C, Chen J-R, Wang Y-J, Tseng G-F. Methylcobalamin, but not methylprednisolone or pleiotrophin, accelerates the recovery of rat biceps after ulnar to musculocutaneous nerve transfer. *Neurosci.* 2010;171(3):934-49. doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.09.036](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.036) pmid
- Tamaddonfard E, Farshid A, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug Res.* 2014;64(09):470-5. doi: [10.1055/s-0033-1363219](https://doi.org/10.1055/s-0033-1363219) pmid
- Wu F, Xu K, Liu L, Zhang K, Xia L, Zhang M, et al. Vitamin B12 enhances nerve repair and improves functional recovery after traumatic brain injury by inhibiting ER stress-induced neuron injury. *Front Pharmacol.* 2019;10:437087. doi: [10.3389/fphar.2019.00406](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00406) pmid
- Nouri A, Patel K, Montejó J, Nasser R, Gimbel DA, Sciubba DM, et al. The role of vitamin B12 in the management and optimization of treatment in patients with degenerative cervical myelopathy. *Global Spine J.* 2019;9(3):331-7. doi: [10.1177/2192568218758633](https://doi.org/10.1177/2192568218758633) pmid
- Yuan Y, Shen H, Yao J, Hu N, Ding F, Gu X. The protective effects of Achyranthes bidentata polypeptides in an experimental model of mouse sciatic nerve crush injury. *Brain Res Bull.* 2010;81(1):25-32. doi: [10.1016/j.brainresbull.2009.07.013](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.07.013) pmid
- Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill. 2022. Link
- Nassini-Asl M, Sarookhani M-R, Abbasi E, Zangivand A-A, Shakiba E, Sedighi A, et al. The effects of pre-treatment with vitamin B6 on memory retrieval in rats. *Food Chem.* 2012;132(2):1046-8. doi: [10.1016/j.foodchem.2011.11.095](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.095)