

۴ هفته تمرین استقامتی از افزایش سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی هیپوکامپ پس از محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد مغز در موش‌های صحرایی نر جلوگیری می‌کند

نبی شمسائی^{*۱}

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: محدودیت جریان خون با تغییرات فیزیولوژیکی متعددی در نورون‌ها همراه است که در نهایت به مرگ سلولی منجر خواهد شد. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت بدنی اثرات محافظت عصبی دارد و می‌تواند از مغز در برابر آسیب‌های ناشی از محدودیت جریان خون محافظت کند. این مطالعه با هدف بررسی اثر ۴ هفته تمرین استقامتی بر سطح عامل نکروزیس تومور آلفا، اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱ بتا هیپوکامپ پس از محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد مغز در موش‌های صحرایی نر صورت گرفت. **روش تحقیق:** تعداد ۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به سه گروه کنترل، محدودیت جریان خون و تمرین - محدودیت جریان خون تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت ۴ هفته، ۵ روز در هفته بر روی نوارگردان دویدند. ایسکمی مغزی با انسداد شریان‌های کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه ایجاد شد. سطح سایتوکاین‌ها با روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی شفه در سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ ، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. **یافته‌ها:** تمرین استقامتی موجب کاهش معنی‌دار سطح عامل نکروزیس تومور آلفا ($p=0.04$)، اینترلوکین-۶ ($p=0.03$) و اینترلوکین-۱ بتا ($p=0.04$) شد. **نتیجه‌گیری:** تمرین بدنی استقامتی می‌تواند با کاهش التهاب ناشی از محدودیت جریان خون، در مقابل آسیب‌ها و اختلالات ناشی از محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد مغز در ناحیه هیپوکامپ، اثر محافظتی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: التهاب، محدودیت جریان خون، تمرین بدنی، هیپوکامپ.

*نویسنده مسئول، آدرس: ایلام، دانشگاه ایلام، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی؛

مقدمه

محدودیت جریان خون مغزی، یک اختلال عصبی حاد است که به دلیل قطع یا کاهش شدید خون‌رسانی به مغز پس از انسداد عروقی ناشی از آمبولی، ترومبوز و یا خون‌ریزی و اسپاسم عروق مغزی ایجاد می‌شود (فلنسبجر^۲ و دیگران، ۲۰۰۸). محدودیت جریان خون مغزی با فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک پیچیده‌ای همراه است که منجر به تغییرات مهمی در سلول‌های عصبی و در نهایت، آسیب بافت نواحی مختلف مغز خواهد شد (لی^۳ و دیگران، ۱۹۹۹).

مطالعات تجربی و بالینی اخیر، نقش پیچیده سیستم ایمنی را در تغییرات پاتوفیزیولوژیک پس از محدودیت جریان خون مغزی نشان داده و مشخص کرده اند که فرآیند التهاب عصبی، نقش مهمی در پاتولوژی محدودیت جریان خون مغزی دارد. محدودیت جریان خون مغزی از طریق فعال‌سازی عواملی همانند عامل نکروزیس تومور-آلفا^۴ (TNF- α)، اینترلوکین-۶^۵ (IL-6) و اینترلوکین-۱ بتا^۶ (IL-1 β)؛ موجب ایجاد واکنش‌های التهابی شدیدی می‌شود (برتی^۷ و دیگران، ۲۰۰۲). افزایش سطح این سایتوکاین‌های پیش‌التهابی به دنبال محدودیت جریان خون موجب افزایش میزان ضایعه ایجاد شده و تشدید اختلالات نورولوژیکی در نواحی مختلف مغز خواهد شد (استول^۸ و دیگران، ۱۹۹۸؛ وانگ^۹ و دیگران، ۲۰۰۷). علاوه بر این، TNF- α که یک سایتوکاین پیش‌التهابی بسیار مهم است، تأثیر قابل توجهی بر پاسخ مغزی به آسیب ناشی از محدودیت جریان خون دارد. افزایش حاد میزان TNF- α در جریان خون عروق مغزی، موجب اختلال در یکپارچگی واحد عصبی-عروقی شده، مرگ نورونی را افزایش داده و موجب افزایش میزان ضایعه به دنبال محدودیت جریان خون می‌گردد (کوچانسکی^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۳).

هیپوکامپ یکی از نواحی مغز است که نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد. هیپوکامپ از دیگر مناطق مغز نسبت به محدودیت جریان خون حساس‌تر است و به دنبال محدودیت جریان خون مغز، بسیار آسیب‌پذیر خواهد بود (نتو^{۱۱} و دیگران، ۱۹۹۳؛ پتیتو^{۱۲} و دیگران، ۱۹۹۷). تغییرات فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی ناشی از محدودیت جریان خون مغز موجب آسیب‌های ساختاری و عملکردی برگشت‌ناپذیری در هیپوکامپ می‌شود (وانگ و کین^{۱۳}،

۲۰۱۲)؛ تغییراتی که منجر به آسیب گسترده نورونی در هیپوکامپ گردیده و اختلالات رفتاری، از جمله نقص در یادگیری و حافظه فضایی را به دنبال دارد (آلباسر^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۲). با توجه به آسیب‌های بافتی و اختلالات نورولوژیکی شدیدی که به دنبال محدودیت جریان خون مغز رخ می‌دهد، یافتن یک شیوه درمانی کم‌عارضه که بتواند از طریق کاهش عوامل آسیب‌زا و افزایش فاکتورهای محافظتی از گسترش آسیب‌های مغزی و ایجاد اختلالات نورولوژیکی به دنبال محدودیت جریان خون-خون‌رسانی مجدد مغزی جلوگیری نماید، بسیار حائز اهمیت است. اگر چه مطالعات تجربی نقش عوامل محافظت عصبی را در کاهش آسیب‌های نورونی ناشی از محدودیت جریان خون مغزی تأیید می‌کنند، ولی تاکنون راهکار مناسبی برای کاهش این آسیب‌ها ارائه نشده است. از این رو، مطالعه در خصوص عواملی که بتوانند به طور مؤثر در پیشگیری از آسیب‌های ناشی از محدودیت جریان خون مغزی در افرادی که با خطر بالای ابتلا به این عارضه، مفید واقع شود، ضروری به نظر می‌رسد.

در سال‌های اخیر در کنار روش‌های دارویی، به فعالیت ورزشی به عنوان یک روش درمانی کم‌هزینه و بدون عارضه در کاهش عوارض ناشی از محدودیت جریان خون مغزی توجه شده است. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت بدنی اثرات محافظت عصبی دارد و می‌تواند از طریق کاهش عوامل خطر از مغز در برابر آسیب‌های ناشی از محدودیت جریان خون محافظت کند (ژانگ^{۱۵} و دیگران، ۲۰۱۲). مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند عملکرد رفتاری و تغییرات ساختاری در مغز پس از محدودیت جریان خون را بهبود بخشد (دیمیان و کوهن^{۱۶}، ۲۰۱۱؛ لانگهامر و لیندمارک^{۱۷}، ۲۰۱۲). با این حال، مکانیسم دقیق حفاظت عصبی ناشی از فعالیت ورزشی به دنبال محدودیت جریان خون مغزی در نواحی آسیب‌پذیر مغز، به ویژه هیپوکامپ، به طور دقیق مشخص نشده است و تحقیقات بیشتری نیاز است تا اثرات محافظتی فعالیت ورزشی بر آسیب‌های مغزی ناشی از محدودیت جریان خون در نواحی مختلف مغز مشخص شود. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ۴ هفته تمرین استقامتی بر سطح TNF- α ، IL-6 و IL-1 β در ناحیه هیپوکامپ پس از محدودیت جریان خون-خون‌رسانی مجدد مغز در موش‌های صحرایی نر به اجرا درآمد.

1. Ischemia

2. Flansbjerg

3. Lee

4. Tumor necrosis factor- alpha

5. Interleukin-6

6. Interleukin-1 beta

7. Berti

8. Stoll

9. Wang

10. Kochanski

11. Netto

12. Petito

13. Wang & Qin

14. Albasser

15. Zhang

16. Dimyan & Cohen

17. Langhammer & Lindmark

روش تحقیق

تعداد ۲۱ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (با دامنه وزنی ۳۰۰-۲۶۰ گرم) از انستیتو پاستور خریداری شده و در محیط کنترل شده (دمای ۲۴-۲۲ سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-۴۵ درصد و چرخه ۱۲ ساعته روشنایی- تاریکی)، با دسترسی آزاد به آب و غذا؛ نگهداری شدند. این رت‌ها به طور تصادفی به سه گروه مساوی شامل گروه کنترل، گروه تمرین+ محدودیت جریان خون (۴ هفته ورزش قبل از ایجاد محدودیت جریان خون) و گروه محدودیت جریان خون تقسیم شدند؛ به طوری که در هر گروه، ۷ سر موش قرار گرفتند.

رت‌های گروه تمرین ورزشی قبل از القای محدودیت جریان خون، به مدت ۴ هفته و با تکرار ۵ روز در هفته، به فعالیت دویدن بر روی نوارگردان (نوارگردان ۴ کاناله، ساخت شرکت IITC آمریکا) پرداختند. تمرین ورزشی مورد نظر شامل تمرین استقامتی بود که با شدت و مدت مشخص اجرا شد. به منظور آشناسازی، ابتدا و قبل از تمرینات اصلی، رت‌ها به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۷-۵ متر بر دقیقه و با شیب صفر درجه، به مدت ۲ روز متوالی بر روی نوارگردان دویدند. دو روز پس از آشناسازی، تمرینات اصلی آغاز شد و رت‌ها به مدت ۴ هفته به اجرای فعالیت روی نوارگردان پرداختند. تمرین در هفته اول با سرعت ۱۸ متر در دقیقه برای ۳۵ دقیقه با شیب صفر درجه اجرا شد. پس از آن، مدت زمان و شیب نوارگردان به تدریج افزایش یافت، به طوری که حیوانات در هفته دوم با سرعت ۱۸ متر در دقیقه با شیب ۵ درجه به مدت ۴۰ دقیقه، در هفته سوم با سرعت ۱۸ متر در دقیقه با شیب ۱۰ درجه به مدت ۴۵ دقیقه، و در هفته آخر با سرعت ۱۸ متر در دقیقه با شیب ۱۵ درجه به مدت ۵۰ دقیقه روی نوارگردان دویدند (کوبین و کرگل دیوید، ۲۰۰۶؛ دیوزوا^۱ و دیگران، ۲۰۰۹).

برای ایجاد محدودیت جریان خون مغزی، ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها با کتامین/زایلازین که به میزان ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و به صورت درون صفاقی تزریق شد؛ بی‌هوش شدند. سپس هر دو شریان کاروتید مشترک از صفحه کاروتید آزاد شده و پس از آن، عصب واگ به دقت از شریان کاروتید جدا شد. سپس هر دو شریان کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه با

استفاده از گیره‌های جراحی مسدود شدند. در ادامه، با برداشتن گیره‌ها، شریان‌های کاروتید آزاد گردیده و بلافاصله جریان خون برقرار شد. برقراری مجدد جریان خون در شریان‌های کاروتید با مشاهده تأیید شد. در طول عمل جراحی، درجه حرارت مقعدی رت‌ها با استفاده از یک سیستم گرمایش تنظیم بازخوردی در $36/50 \pm 0/50$ درجه سانتی‌گراد حفظ شد. حیوانات پس از عمل جراحی، به قفس خود بازگردانده شده و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند (عرفانی و دیگران، ۲۰۱۵).

۲۴ ساعت بعد از القای محدودیت جریان خون، حیوانات تحت بی‌هوشی عمیق (با دوز بالای کتامین/زایلازین) کشته شدند، سپس مغز آن‌ها خارج شد، هیپوکامپ به دقت جدا گردید، داخل نیتروژن مایع قرار داده شد و سپس به فریزر -۸۰ درجه منتقل گردید. نمونه‌ها در بافر مخصوص هموژنایز شده، سانتریفیوژ گردیدند و سوپرناتانت آن‌ها برای ارزیابی‌های بیوشیمیایی جمع‌آوری شد. سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (IL-6، TNF- α) و IL-1 β) به روش الیزا^۲ و با استفاده از کیت‌های با حساسیت بالا (۱/۱۱ پیکوگرم در هر میلی‌گرم) ساخت شرکت R&D کشور آمریکا اندازه‌گیری شدند و میزان سایتوکاین‌ها به صورت پیکوگرم در هر میلی‌گرم پروتئین بیان گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها، از آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) یک سویه و آزمون تعقیبی شفه استفاده شد و سطح معنی داری $p \leq 0/05$ تعیین گردید.

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای وابسته تحقیق به تفکیک گروه‌های شرکت کننده، در جدول ۱ گزارش شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس و شفه (جدول ۲ و شکل ۱) نشان داد که سطح TNF- α در گروه محدودیت جریان خون نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($p=0/0001$)؛ در حالی که تمرین استقامتی پیش از محدودیت جریان خون، موجب کاهش معنی‌دار سطح TNF- α شد ($p=0/04$). همچنین سطح IL-6 در گروه محدودیت جریان خون نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری

1. Kevin & Kregel David
2. Duzova
3. Elisa

داشت (p=۰/۰۰۰۱)؛ اما تمرین استقامتی پیش از محدودیت جریان خون، موجب کاهش معنی‌دار این شاخص شد (p=۰/۰۰۳). از طرف دیگر، سطح IL-1 β در گروه محدودیت جریان خون نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار افزایش یافت (p=۰/۰۰۰۱)؛ در حالی که تمرین استقامتی پیش از محدودیت

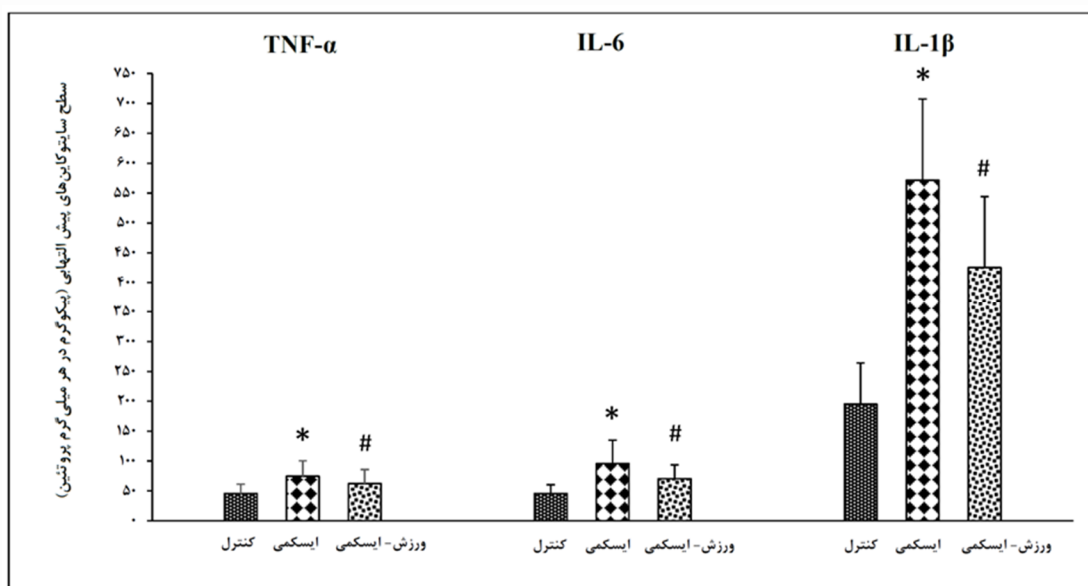
جریان خون، موجب کاهش معنی‌دار IL-1 β شد (p=۰/۰۰۴). نتایج آزمون تعقیبی شفه در جدول ۲ آمده است و در شکل ۱، سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی در ناحیه هیپوکامپ به دنبال محدودیت جریان خون مغزی در گروه‌های مختلف مقایسه شده است.

جدول ۱. سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی در ناحیه هیپوکامپ به دنبال محدودیت جریان خون مغزی در گروه‌های مختلف

IL-1 β (پیکوگرم/ میلی‌گرم پروتئین)	IL-6 (پیکوگرم/ میلی‌گرم پروتئین)	TNF- α (پیکوگرم/ میلی‌گرم پروتئین)	گروه
۱۹۵/۲۹±۶۸/۹۳	۴۵/۷۱±۱۴/۴۶	۴۵/۵۷±۱۵/۶۷	کنترل
۵۷۱/۷۱±۱۳۵/۹۶	۹۵/۷۱۵±۳۹/۴۵	۷۴/۴۲±۲۵/۹۳	محدودیت جریان خون
۴۲۵/۴۳±۱۱۸/۷۲	۷۰/۲۸±۲۳/۳۸	۶۲/۱۴±۲۳/۵۲	ورزش + محدودیت جریان خون

جدول ۲. نتایج آزمون شفه در مورد مقایسه سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی در گروه‌های مختلف

IL-1 β	IL-6	TNF- α	گروه‌ها	کنترل
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	محدودیت جریان خون	کنترل
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	ورزش + محدودیت جریان خون	
۰/۰۰۰۴	۰/۰۰۰۳	۰/۰۰۴	ورزش + محدودیت جریان خون	محدودیت جریان خون



شکل ۱. مقایسه سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی در ناحیه هیپوکامپ به دنبال محدودیت جریان خون مغزی در گروه‌های مختلف (* وجود تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل؛ # وجود تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه محدودیت جریان خون)

بحث

عروق قشر مغز و جسم مخطط^۳، موجب کاهش حجم ضایعه و آسیب مغزی می‌گردد (دینگ^۴ و دیگران، ۲۰۰۵). لذا به نظر می‌رسد که فعالیت بدنی از طریق تنظیم کاهشی مولکول‌های چسبان می‌تواند به کاهش فیلتراسیون لکوسیت‌ها در مرحله خون‌رسانی مجدد پس از محدودیت جریان خون مغز کمک کند. به علاوه، نشان داده شده است که عامل هسته‌ای کاپا B^۵ (NF-kB) که یک فاکتور رونویسی هسته ای است، نقش مهمی در بیان ژن‌های پیش التهابی از جمله سایتوکاین‌های التهابی و مولکول‌های چسبان دارد. نتایج مطالعات حاکی از آن است که تمرینات ورزشی، افزایش بیان NF-kB در بافت مغز موش‌ها بعد از محدودیت جریان خون را مهار می‌کند (یوون^۶ و دیگران، ۲۰۱۳). تنظیم کاهشی این عوامل پیش التهابی به کاهش التهاب پس از آسیب محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد منجر شده و به عنوان یک مکانیسم محافظت عصبی^۷ ناشی از فعالیت بدنی، عمل می‌کند.

مطالعات نشان داده‌اند که TNF- α تأثیر قابل توجهی بر پاسخ مغزی به آسیب ناشی از کمبود اکسیژن (هیپوکسی) دارد و افزایش حاد میزان TNF- α در جریان خون عروق مغزی، موجب اختلال در یکپارچگی واحد عصبی-عروقی شده، مرگ نورونی را افزایش داده و موجب بزرگ‌تر شدن حجم ضایعه، متعاقب آسیب محدودیت جریان خون می‌گردد (کوچانسکی و دیگران، ۲۰۱۳). هرچند که این سایتوکاین به عنوان یک عامل مخرب شناخته شده است، اما مشخص شده است که در بافت عصبی، بسته به میزان غلظت آن هم دارای اثرات مضر و هم دارای اثرات مفید است. شواهدی وجود دارند که از TNF- α به عنوان عاملی مؤثر در ترمیم و حفاظت بافت عصبی حمایت می‌کند (روتول و هاپکینز^۸، ۱۹۹۵)؛ به گونه‌ای که پس از یک دوره طولانی فعالیت بدنی، این سایتوکاین ممکن است به عنوان یک عامل محافظت عصبی درونی^۹ عمل کند. اعتقاد بر آن است که تمرین ورزشی موجب افزایش اندکی در غلظت TNF- α می‌شود؛ تغییری که در نهایت تعدیل آسیب‌ها به دنبال افزایش شدید TNF- α در طول محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد و افزایش حفاظت از

در این مطالعه اثر ۴ هفته تمرین استقامتی بر سطح TNF- α ، IL-6 و IL-1 β در ناحیه هیپوکامپ پس از محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد مغز در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که محدودیت جریان خون مغزی با افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی (TNF- α ، IL-6 و IL-1 β) همراه است؛ در حالی که اجرای یک دوره تمرین استقامتی پیش از محدودیت جریان خون، سطح این سایتوکاین‌ها را کاهش می‌دهد.

مطالعات گذشته به خوبی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی از مغز در برابر آسیب‌های ناشی از محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد محافظت می‌کنند (دیمیان و کوهن، ۲۰۱۱؛ لانگهامر و لیندمارک، ۲۰۱۲). مکانیسم اثر محافظتی فعالیت بدنی به طور کامل شناخته نشده است؛ اما مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی از طریق کاهش عوامل خطر، موجب حفاظت از نوروها در برابر آسیب محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد می‌شود. نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که مکانیسم‌های اساسی اثرات محافظت عصبی تمرینات ورزشی می‌تواند شامل کاهش واکنش‌های پیش التهابی، کاهش آسیب سد خونی مغز، جلوگیری از ادم مغزی و کاهش اختلالات شناختی و رفتاری باشد (ژانگ و دیگران، ۲۰۱۲).

به خوبی مشخص شده است که افزایش التهاب پس از محدودیت جریان خون، عامل مهمی در پیشرفت آسیب مغزی ناشی از محدودیت جریان خون - خون‌رسانی مجدد می‌باشد. به دنبال محدودیت جریان خون، سطح سایتوکاین‌هایی پیش التهابی افزایش می‌یابد و این موضوع موجب تحریک بیان مولکول‌های چسبان سلولی می‌شود. این مولکول‌ها موجب افزایش چسبندگی و فیلتراسیون لکوسیت‌ها به درون مغز می‌شوند که در نهایت، انسداد عروق ریز و افزایش آسیب نورونی را به همراه دارد (آبرنویچ^۱، ۲۰۰۸). در یک مطالعه نشان داده شده است که تمرینات ورزشی پیش از محدودیت جریان خون، با جلوگیری از افزایش شدید بیان واسطه‌های التهابی مانند مولکول چسبان بین سلولی-۱^۲ (ICAM-1) و کاهش تجمع لکوسیت‌های التهابی در

1. Obrenovitch

2. Intercellular adhesion molecule-1

3. Striatum

4. Ding

5. Nuclear factor-kappa B

6. Yüewen

7. Neuroprotective

8. Rothwell & Hopkins

9. Endogenous neuroprotective factor

شک^۱، ۱۹۹۸). همچنین نشان داده شده است که به دنبال فعالیت‌های استقامتی، افزایش ترشح هورمون‌ها از غده آدرنال موجب تحریک محور هیپوفیز-هیپوتالاموس و افزایش ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین از هیپوفیز شده و افزایش ترشح کورتیزول را موجب می‌شود (تروچیمیاک و هابنر^۳، ۲۰۱۲)؛ روندی که می‌تواند بر کاهش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی به دنبال محدودیت جریان خون-خون‌رسانی مجدد مغز، مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری: التهاب جزء محوری در پاتوفیزیولوژی محدودیت جریان خون مغزی است و تمرینات استقامتی از طریق کاهش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی، می‌توانند التهاب ناشی از محدودیت جریان خون را کاهش داده، در مقابل آسیب‌ها و اختلالات ناشی از محدودیت جریان خون-خون‌رسانی مجدد مغز (به ویژه در ناحیه هیپوکامپ) اثر محافظتی داشته و موجب افزایش بقای نورونی می‌شود. این اثرات محافظتی فعالیت‌های استقامتی یک دیدگاه درمانی نوین را فراهم می‌کند که احتمالاً می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در کاهش عوارض مغزی ناشی از محدودیت جریان خون مورد توجه قرار گیرد.

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه ایلام که پشتیبانی مالی این طرح را تقبل نموده و همچنین از مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، سپاسگزار می‌شود.

سلول‌های عصبی را به دنبال دارد (ریس^۱ و دیگران، ۲۰۰۶). مکانیسم‌های اساسی این تصویر پیچیده از TNF- α هنوز به طور کامل مشخص نشده است، اما پیشنهاد گردیده که مکانیسم مقاومت عصبی ایجاد شده، مربوط به کاهش بیان گیرنده TNF- α بر اثر افزایش اندک و مزمن میزان TNF- α پس از فعالیت بدنی است. در واقع، فعالیت بدنی به افزایش اندک و مزمن در میزان TNF- α منجر می‌شود و پیامد این تغییر، کاهش بیان و حساسیت‌زدایی گیرنده‌های این عامل می‌باشد (ریس و دیگران، ۲۰۰۶). لذا در شرایط پس از آسیب محدودیت جریان خون که میزان TNF- α به طور حاد افزایش پیدا می‌کند، کم بودن تعداد و حساسیت گیرنده‌های آن، احتمالاً اثرات مخرب TNF- α را تعدیل کرده و به بقای نورونی و بازتوانی عصبی بهتر پس از آسیب، منجر می‌شود (کوچانسکی و دیگران، ۲۰۱۳).

علاوه بر این، نشان داده شده است که تمرینات استقامتی منظم با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی، می‌تواند رهایش سایتوکاین‌های پیش التهابی TNF- α و IL-1 β را مهار کند (دینگ و دیگران، ۲۰۰۵). اعتقاد بر آن است که تمرینات استقامتی با افزایش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) به عنوان یک عامل ضد آتروژنیک و کاهش لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) به عنوان عامل آتروژنیک، موجب کاهش شاخص‌های التهابی ICAM-1، TNF- α و IL-1 β می‌شود (مقرنسی و دیگران، ۲۰۰۸). به علاوه، مشخص شده است که کورتیزول به عنوان یک عامل ضد التهابی بسیار قوی، می‌تواند تولید سایتوکاین‌ها و واکنش‌های التهابی را مهار کند (شفارد و

منابع

- Albasser, M. M., Amin, E., Lin, T-C. E., Iordanova, M. D., & Aggleton, J. P. (2012). Evidence that the rat hippocampus has contrasting roles in object recognition memory and object recency memory. *Behavioral Neuroscience*, 126(5), 659-669.
- Berti, R., Williams, A. J., Moffett, J. R., Hale, S. L., Velarde, L. C., Elliott, P. J., Yao, C., Dave, J. R., & Tortella, F. C. (2002). Quantitative real-time RT-PCR analysis of inflammatory gene expression associated with ischemia-reperfusion brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 22(9), 1068-1079.
- Dimyan, M. A., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nature Reviews Neurology*, 7(2), 76-85.

- Ding, Y. H., Young, C. N., Luan, X., Li, J., Rafols, J. A., Clark, J. C., McAllister, J. P., & Ding, Y. (2005). Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathologica (Berl)*, 109(3), 237-246.
- Duzova, H., Karakoc, Y., Emre, M. H., Dogan, Z. Y., & Kilinc, E. (2009). Effects of acute moderate and strenuous exercise bouts on IL-17 production and inflammatory response in trained rats. *Journal of Sports Science and Medicine*, 8(2), 219-224.
- Erfani, S., Khaksari, M., Oryan, S., Shamsaei, N., Aboutaleb, N., & Nikbakht, F. (2015). Namp1/PBEF/Visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of Caspase-3 activation. *Journal of Molecular Neuroscience*, 56(1), 237-243.
- Flansbjer, U. B., Miller, M., Downham, D., & Lexell, J. (2008). Progressive resistance training after stroke: effects on muscle strength, muscle tone, gait performance and perceived participation. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 40(1), 42-48.
- Kregel, K. C., Allen, D. L., Booth, F. W., Fleshner, M. R., Henriksen, E. J., Musch, T. I., ... & Sheriff, D. D. (2006). Resource book for the design of animal exercise protocols. *American Physiological Society*, 152.
- Kochanski, R., Dornbos, III D., & Ding, Y. (2013). *Innate Tolerance in the CNS: Neuroprotection and physical preconditioning: Exercise, Hypothermia, and Hyperthermia*. In *Innate Tolerance in the CNS* (pp. 105-131). Springer, New York, NY.
- Langhammer, B., & Lindmark, B. (2012). Functional exercise and physical fitness post stroke: The importance of exercise maintenance for motor control and physical fitness after stroke. *Stroke Research and Treatment*, 2012, 1-9.
- Lee, J. M., Zipfel, G. J., & Choi, D. W. (1999). The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. *Nature*, 399, 7-14.
- Mogharnasi, M., Gaeini, A. A., & Sheikholeslami Vatani, D. (2008). Changes in pre-inflammatory cytokines and markers of vascular inflammation after regular endurance training. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 10(2), 125-135. [Persian]
- Netto, C., Hodges, H., Sinden, J., Le Peillet, E., Kershaw, T., Sowinski, P., Meldrum, B. S., & Gray, J. A. (1993). Effects of fetal hippocampal field grafts on ischaemic-induced deficits in spatial navigation in the water maze. *Neuroscience*, 54(1), 69-92.
- Obrenovitch, T. P. (2008). Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiological Reviews*, 88(1), 211-247.
- Petito, C. K., Torres-Munoz, J., Roberts, B., Olarte, J. P., Nowak, T. S., & Pulsinelli, W. A. (1997). DNA fragmentation follows delayed neuronal death in CA1 neurons exposed to transient global ischemia in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 17(9), 967-976.
- Reyes, J. R., Wu, Y., Lai, Q., Mrizek, M., Berger, J., Jimenez, D. F., Barone, C. M., & Ding Y. (2006). Early inflammatory response in rat brain after peripheral thermal injury. *Neuroscience Letters*, 407(1), 11-15.

- Rothwell, N. J., & Hopkins, S. J. (1995). Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends in Neurosciences*, 18(3), 130-136.
- Shephard, R. J., Shek, P. N. (1998). Immune responses to inflammation and trauma: a physical training model. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76(5), 469-472.
- Stoll, G., Jander, S., & Schroeter, M. (1998). Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions. *Progress in Neurobiology*, 56(2), 149-171.
- Trochimiak, T., & Hubner Wozniak, E. (2012). Effect of exercise on the level of immunoglobulin A in saliva. *Biology of Sport*, 29(4), 255-261.
- Wang, Q., Tang, X. N., & Yenari, M. A. (2007). The inflammatory response in stroke. *Journal of Neuroimmunology*, 184 (1-2), 53-68.
- Wang, Y., & Qin, Z. h. (2012). Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis*, 15(11), 1382-1402.
- Yuewen, M., Man, H., & Lin, Q. (2013). Exercise Therapy Downregulates the Overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF-KB after Cerebral Ischemia in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 149(2), 3718-3733.
- Zhang, P., Zhang, Q., Pu, H., Wu, Y., Bai, Y., Vosler, P. S., ... & Hu, Y. (2012). Very early-initiated physical rehabilitation protects against ischemic brain injury. *Frontiers in Bioscience*, 4(7), 2476-2489.

Abstract**4 weeks of endurance training prevents the increase of pro-inflammatory cytokines levels in the hippocampus after cerebral ischemia-reperfusion in male rats****Nabi Shamsaei***

1. Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran.

Background and Aim: Ischemia induces physiological alterations in neurons that lead to cell death. Evidence suggests that physical exercise have a neuroprotective effect and can protect the brain from ischemic injury. The aim of this study was to evaluate the effect of 4 weeks of endurance training on tumor necrosis factor alpha, Interleukin-6 and Interleukin-1 beta levels after cerebral ischemia-reperfusion in male rats. **Materials and Methods:** Twenty one male Wistar rats were randomly divided into three groups including control, exercise-ischemia and ischemia groups. Physical exercise group were trained 5 days a week for 4 weeks. Ischemia induced by occlusion both common carotid arteries for 20 minutes. The cytokines level was measured by the ELISA method. The data were analyzed by the one way-ANOVA and Scheffe's post hoc tests and the significance level was considered if $p < 0.05$. **Results:** Endurance exercise led to significant decreases in the levels of tumor necrosis factor alpha ($p = 0.04$), Interleukin-6 ($p = 0.003$) and Interleukin-1 beta ($p = 0.004$). **Conclusion:** Endurance exercise can protect hippocampus against ischemia-induced injuries by attenuation of ischemic- produced inflammation.

Keywords: Inflammation, Ischemia, Physical exercise, Hippocampus.

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, vol. 6, no. 11, Spring & Summer 2018

Received: Apr 23, 2016

Accepted: Sep 19, 2016

*Corresponding Author, Address: Department of Physical Education & Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran;
Email: n.shamsaei@ilam.ac.ir