

## The effect of lifetime aerobic exercise training on memory and IL-1beta cytokine in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice with brain trauma

Zahra Shokri, Saeed Naghibi\*, Ali Barzegari

Department of Exercise Physiology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran.

### Original Article

#### Abstract

**Background and Purpose:** Brain trauma injury is one of the leading causes of death and disability in the world among all injuries related to the central nervous system. Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of death under the age of 40 and accounts for a significant percentage of traumatic deaths. This damage leads to a series of events that depend in part on the nature and location of the injury. Trauma to the head due to the death of neurons in the limbic system, especially the hippocampus, can impair memory and learning function. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of lifetime aerobic exercise training on memory and cytokine IL-1beta in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice with brain trauma.

**Materials and Methods:** For this purpose, 40 male NMRI laboratory rats with an approximate age of 20 days and weighing eight to nine grams were prepared from the Pasteur Institute of Iran and divided into four groups: non-exercise + mTBI, non-exercise, exercise and exercise + mTBI. Rats from 28 days to 80 days of age did aerobic exercise for eight weeks (56 days). At the end of the eighth week after the completion of the exercise protocol, induction of the brain trauma model by weight loss was performed. 10 days after mTBI induction, rats were assessed for spatial memory by maze Y behavioral test. The cytokine IL-1β was evaluated in the hippocampus and peripheral cortex of mTBI mice by ELISA. After checking the normality of the data by Shapiro-Wilk Test and checking the homogeneity of variances by Leven test, One-way analysis of variance was performed by Tukey post hoc test at the significance level of  $P \leq 0.05$ , using SPSS software version 22.

**Results:** The results showed that aerobic exercise had an effect on the memory of mice with brain trauma ( $P = 0.001$ ). Also, aerobic exercise has an effect on the cytokine IL-1beta in the hippocampus of mice with brain trauma ( $P = 0.03$ ). In addition, aerobic exercise was shown to have an effect on IL-1beta cytokine in the prefrontal cortex of mice with brain trauma ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion:** This reduction may be due to mechanisms such as low- and high-density lipoproteins, the systemic effects of exercise on neuroprotection, and the reduction of B and T lymphocytes. However, more studies are needed to accurately express the mechanisms of effectiveness. It seems that the exercises used in this study can be used as a therapeutic approach in the treatment of injury and inflammation.

**Keywords:** Aerobic exercise training, IL-1beta cytokine, Hippocampus, Prefrontal cortex, Traumatic brain injury

How to cite this article: Shokri Z, Naghibi S, Barzegari A. The effect of lifetime aerobic exercise training on memory and IL-1beta cytokine in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice with brain trauma. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(3):71-80.

\*Corresponding Author; E-mail: sdnaghibi@pnu.ac.ir  
DOI: 10.52547/joeppa.15.3.71

## تأثیر تمرینات ورزشی هوازی در طول زندگی بر حافظه و سایتوکاین IL-1beta در هیپوکامپ و پره‌فرونتال کورتکس موش‌های نر نژاد NMRI مبتلا به ترومای مغزی

زهرا شکری، سعید نقیبی<sup>۱</sup>، علی برزگری

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**زمینه و هدف:** آسیب ترومای مغزی یکی از علت‌های مرگ‌ومیر و معلولیت در جهان در میان تمام آسیب‌های مرتبط با دستگاه عصبی مرکزی است. آسیب‌های تروماتیک مغزی (TBI) از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در سنین زیر ۴۰ سال است و درصد زیادی از مرگ‌های ناشی از تروما را شامل می‌شود. این آسیب به مجموعه‌ای از اتفاقات منجر می‌شود که تا حدی به ماهیت و محل آسیب بستگی دارد. ضربه به سر به دلیل مرگ نورون‌ها در دستگاه لیمبیک و به ویژه هیپوکامپ، می‌تواند موجب نقصان عملکرد حافظه و یادگیری شود. از این رو هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرینات ورزشی هوازی در طول زندگی بر حافظه و سایتوکاین IL-1beta در هیپوکامپ و پره‌فرونتال کورتکس موش‌های نر نژاد NMRI مبتلا به ترومای مغزی بود.

**مواد و روش‌ها:** بدین منظور، ۴۰ سر موش آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با سن تقریبی ۲۰ روز و وزن ۸ تا ۹ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه و به چهار گروه غیرورزشی mTBI+، گروه غیرورزشی، گروه ورزشی و گروه ورزشی+mTBI تقسیم شدند. موش‌ها از ۲۸ روزگی تا ۸۰ روزگی به مدت ۸ هفته (۵۶ روز) به انجام ورزش هوازی پرداختند. در انتهای هفته هشتم پس از اتمام پروتکل ورزشی، القای مدل ترومای مغزی با روش سقوط وزنه اجرا شد. ده روز پس از القای mTBI، موش‌ها مورد سنجش حافظه فضایی از طریق آزمون رفتاری ماز وای قرار گرفتند. سایتوکاین IL-1β در هیپوکامپ و پره‌فرونتال کورتکس موش‌های مدل mTBI به روش الیزا بررسی شد. پس از بررسی وضعیت طبیعی داده‌ها از طریق آزمون شاپیرو-ویلک و بررسی همگنی واریانس‌ها از طریق آزمون لون، از تحلیل واریانس یکطرفه با آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری  $P \leq 0/05$  و نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. **نتایج:** نتایج نشان داد که هشت هفته تمرینات ورزشی روی حافظه موش‌های مبتلا به ترومای مغزی تأثیر دارد ( $P=0/001$ ). همچنین تمرینات هوازی روی سایتوکاین IL-1beta در هیپوکامپ موش‌های مبتلا به ترومای مغزی تأثیر دارد ( $P=0/003$ ). افزون بر این مشاهده شد که تمرینات هوازی بر سایتوکاین IL-1beta در پره‌فرونتال کورتکس موش‌های مبتلا به ترومای مغزی تأثیر دارد ( $P=0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطلوب پژوهش احتمالاً ناشی از آثار سیستمی فعالیت ورزشی بر حفاظت عصبی و کاهش لنفوسیت‌هاست. با این حال برای بیان دقیق سازوکارهای اثربخشی به مطالعات بیشتری نیاز است. به نظر می‌رسد داشتن سبک زندگی فعال در طول زندگی می‌تواند به‌عنوان رویکردی مؤثر در کاهش عوارض ترومای مغزی به‌کار رود.

**واژه‌های کلیدی:** آسیب ترومای مغزی، پره‌فرونتال کورتکس، تمرینات ورزشی هوازی، سایتوکاین IL-1beta، هیپوکامپ.

\* نویسنده مسئول: رایانامه: sdnaghbi@pnu.ac.ir

## مقدمه

هر ساله ۱۰ میلیون نفر در سراسر جهان از آسیب تروماتیک مغزی (TBI) رنج می‌برند (۱). ترومای مغزی از شایع‌ترین علل آسیب به دستگاه عصبی مرکزی و نگرانی عمده در بهداشت عمومی است که می‌تواند سبب مرگ و ناتوانی‌های بلندمدت شود (۲). براساس تعریف سازمان آسیب مغزی ایالات متحده آمریکا، آسیب مغزی تروماتیک به هرگونه آسیب مغزی ایجادشده به وسیله یک نیروی خارجی اطلاق می‌شود که به آسیب موقتی یا دائمی جسمی، شناختی و رفتاری می‌انجامد (۳). آسیب مغزی براساس شدت به سه دسته آسیب مغزی خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌شود (۴). آسیب مغزی تروماتیک خفیف ۷۵ تا ۹۵ درصد آسیب‌های مغزی تروماتیک را به خود اختصاص داده است و از شایع‌ترین علل آسیب به دستگاه عصبی مرکزی (CNS) است (۵). رایج‌ترین علل آسیب‌های تروماتیک مغزی حوادث رانندگی و ورزشی، سقوط از ارتفاع، خشونت و نزاع، حوادث در حین کار و مواجهه با امواج ناشی از انفجار و غیره گزارش شده است (۶). دامنه و شدت این آسیب‌ها به ماهیت، شدت و مدت زمان نیروهای مذکور بستگی دارد (۷).

با توجه به آمار روزافزون جهانی ترومای مغزی و اهمیت آن پژوهش‌های متعددی انجام گرفته و شواهد نشان می‌دهد که آسیب مغزی تعامل بین آسیب اولیه و ثانویه است که مورد دوم رابطه نزدیکی با فرایندهای التهابی عصبی دارد (۷، ۸). بلافاصله پس از ضربه به سر یا خونریزی اولیه، آسیب‌های اولیه ظاهر می‌شود و در اثر فرایندهای پیچیده‌ای از پاسخ‌های مولکولی و بیوشیمیایی در برابر آسیب اولیه یک پاسخ تأخیری (آسیب ثانویه) ایجاد می‌شود که سبب به وجود آمدن التهاب نورونی، ادم مغزی و مرگ نورونی می‌شود. بنابراین، می‌توان گفت آسیب‌های بازگشت‌ناپذیر از جمله مرگ سلولی از نتایج آسیب اولیه و ثانویه است (۹). در آسیب مغزی سلول‌های میکروگلیا، آستروسیت‌ها و ماکروفاژهای مغزی با آزاد کردن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی سبب ایجاد پاسخ التهابی می‌شوند (۱۰).

التهاب نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی TBI ایفا می‌کند و می‌تواند تأثیر محافظتی یا زیانباری بر بافت مغز داشته باشد (۸، ۱۰).

سلول‌های ایمنی آزاد می‌شوند که در ایجاد التهاب و تنظیم آن نقش مهمی دارند. سایتوکاین‌ها با تولید و تنظیم فعالیت دیگر سایتوکاین‌ها می‌توانند موجب افزایش (سایتوکاین پیش‌التهابی) یا کاهش (سایتوکاین ضدالتهابی) پاسخ التهابی شوند (۱۱). سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله اینترلوکین ۱ (IL-1 $\beta$ )، اینترلوکین ۶ (IL-6) و عامل نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) التهاب را پیش می‌برند، حال آنکه سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین ۴ (IL-4) و IL-۱۰ پاسخ التهابی را در CNS مهار می‌کنند (۱۲). برخی سایتوکاین‌ها افزون بر اثر التهابی با توجه به زمان رها شدن آن، ناحیه آسیب دیده، غلظت و واکنش‌پذیری بافت نسبت به سایتوکاین می‌توانند اثرهای ضدالتهابی نیز داشته باشند (۱۳).

IL-beta با ویژگی التهابی خود موجب کاهش عملکرد سلولی می‌شود. در پاسخ‌های ایمنی حاد، سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن که با پپتید خارجی روبه‌رو می‌شوند، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱ (بتا و TNF- $\alpha$ ) ترشح می‌شوند که به جذب سلول‌های T و ایجاد پاسخ ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن کمک می‌کنند (۱۴). افزایش سایتوکاین‌های IL-1beta و TNF- $\alpha$  در مایع مغزی نخاعی در بافت پارانشیم مغزی در ساعات بعد از ترومای مغزی گزارش شده است (۱۵). از طرف دیگر، اگر سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب افزایش پیدا کند، جراحات مغزی ناشی از آسیب مغزی تشدید می‌شود (۱۶). به طوری که بیشتر تحقیقات در زمینه TBI روی التهاب دستگاه عصبی مرکزی متمرکز شده و از آنجا که التهاب پس از آسیب با نتایج بسیار منفی ثانویه TBI مانند افسردگی، اختلال حافظه، اسکیزوفرنیا، اختلال استرس و زوال عقل همراه است (۱۷-۱۹)، از این رو نیاز آشکاری به مداخلات برای کاهش التهاب پس از TBI وجود دارد. تمرینات ورزشی به عنوان یک مداخله غیردارویی برای کاهش درگیری در زمینه TBI مطرح است (۱۸). براساس نتایج پژوهش‌ها تمرینات ورزشی به عنوان راهبردی مهم در بهبود نمای التهابی مؤثر است، به طوری که تمرینات ورزشی را به منزله عاملی مهم در کاهش التهاب مزمن در نظر گرفتند (۱۴). بسیاری از تحقیقات نشان داده است که تمرینات ورزشی به ویژه تمرینات ورزشی هوازی تأثیر مفیدی بر سلامت مغز و عملکرد شناختی دارد و می‌تواند به عنوان عامل پیشگیرانه درمانی برای اصلاح

(Exercise)؛ ۳. حیواناتی که ورزش نمی‌کردند و مبتلا به ترومای مغزی بودند (non-Exercise+mTBI)؛ ۴. حیواناتی که ورزش می‌کردند و مبتلا به ترومای مغزی بودند (Exercise+mTBI). شایان توضیح است با توجه به اینکه موش‌ها در این تحقیق در دوره نوجوانی مورد مطالعه قرار گرفتند و دوره بلوغ را پشت سر می‌گذاشتند، به منظور خنثی کردن تأثیرات بلوغ بر نتایج پژوهش دو گروه کنترل بدون ابتلای به ترومای مغزی با و بدون تمرینات ورزشی در نظر گرفته شد. در برنامه ورزشی مورد استفاده، حیوانات از ۲۸ روزگی تا ۸۰ روزگی، پس از یک جلسه آشناسازی با فعالیت روی نوار گردان، به مدت هشت هفته (۵۶ روز) تحت انجام ورزش نوار گردان قرار گرفتند (۲۱). پنج روز در هفته به مدت هشت هفته ورزش انجام دادند. روش و شدت ورزش روی نوار گردان بدین شرح بود: هفته اول: سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز؛ هفته دوم: سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در روز؛ هفته سوم: سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه در روز؛ هفته چهارم: سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در روز؛ هفته پنجم تا هشتم: سرعت ۱۳ متر بر دقیقه به مدت ۴۰ دقیقه در روز. پیش از شروع و پس از اتمام ورزش پنج دقیقه گرم و سرد کردن حیوان با سرعت پنج دقیقه بر دقیقه انجام گرفت. در انتهای هفته هشتم پس از اتمام پروتکل ورزشی، القای تروما با روش سقوط وزنه اجرا می‌شود (۲۲)، به‌طور خلاصه حیوانات با کتامین بی‌هوش می‌شوند. سپس به‌صورت انفرادی در زیر دستگاه سقوط وزنه روی سکوی مناسب قرار می‌گیرند. ناحیه تمپورال در زیر محل برخورد تنظیم می‌شود. وزنه ۵۰ گرمی از ارتفاع ۸۰ سانتی متری روی موضع مورد نظر سقوط می‌کند. پس از آن موش‌ها برای بازتوانی سریع به قفس‌ها منتقل می‌شوند. میزان موفقیت روش ایجاد تروما براساس مدل‌سازی ابتلا به تروما در مقاله ژانگ و همکاران (۲۰۱۳) تأیید شد (۲۳). همچنین برای تأیید موفقیت روش تظاهرات بالینی حیوانات از روش مشاهده استفاده شد.

**روش‌های آزمایشگاهی:** ده روز پس از القای mTBI، حافظه فضایی موش‌ها با استفاده از دستگاه ماز‌وای شکل (Y maze) مورد سنجش قرار گرفت (۲۴). پس از تکمیل آزمون‌های رفتاری، موش‌ها با کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بی‌هوشی عمیق داده شدند. سپس عمل پرفیوژن انجام گرفت. پرفیوژن شامل باز

آسیب‌های دستگاه عصبی قلمداد شود و تأثیرات مفیدی بر عملکرد و شکل‌گیری دستگاه عصبی داشته باشد و تولید نورون‌های جدید را افزایش دهد (۲۰). به نظر می‌رسد ورزش بتواند به‌عنوان راهبردی مهم در کاهش التهاب ناشی از آسیب ترومای مغزی حاد و ثانویه ایفای نقش کند. هدف از این تحقیق بررسی اثر ورزش در طول زندگی بر میزان حافظه و سایتوکاین IL-1beta در هیپوکامپ و پرفیوژن کورتکس موش‌های مبتلا به ترومای مغزی است.

### روش پژوهش

**نمونه‌های پژوهش:** در این تحقیق تجربی، ۴۰ سر موش آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با سن تقریبی ۲۰ روز و وزن ۸ تا ۹ گرم از مؤسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری تهیه شد و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای  $23 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفت (۲۱). در واقع در این سن موش‌ها در ابتدای نوجوانی قرار دارند و پایان دوره تمرینی پژوهش ابتدای دوره جوانی موش‌هاست. حیوانات مورد آزمایش طی یک دوره دوهفته‌ای سازگاری با محیط جدید و آشنایی با نوار گردان و همچنین اجرای پروتکل ورزشی در قالب گروه‌های پنج سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به طول ۳۰، عرض ۱۵ و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر ساخت ایران، نگهداری شدند. در این پژوهش غذای موش‌ها، تولید شرکت خوراک دام به‌پرور کرج بود که به‌همراه آب در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی به‌صورت دسترسی آزاد در اختیار آن‌ها قرار گرفت. در این پژوهش تمامی قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بی‌هوشی و کشتن حیوان) مطابق با انجمن ارزیابی و اعتباربخشی مراقبت از حیوانات انجام گرفت و مجوز اجرای این پژوهش در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه پیام نور بررسی و با شناسه اخلاق IR.PNU.REC.1400.101 مصوب شد.

**روش اجرای پژوهش:** موش‌ها پس از دو هفته سازگاری با محیط، به‌صورت چهار گروه ده‌تایی تقسیم و نگهداری شدند. حیوانات به‌صورت چهار گروه ده‌تایی به شرح زیر تقسیم و نگهداری شدند: ۱. حیواناتی ورزش نمی‌کردند و فاقد ترومای مغزی بودند (non-Exercise)؛ ۲. حیوانات ورزش می‌کردند و فاقد ترومای مغزی بودند

آمریکا با استفاده از تکنیک الایزا انجام گرفت. **تحلیل آماری:** برای بررسی پیش فرض طبیعی بودن توزیع داده‌ها در هر چهار گروه از آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌های از آزمون لون استفاده شد. برای بررسی تفاوت میانگین گروه‌ها نیز از روش آماری تحلیل واریانس یکطرفه با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی آزمون‌های آماری در سطح معناداری  $P < 0/05$  و به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام گرفت.

### نتایج

اطلاعات توصیفی میانگین و خطای استاندارد به دست آمده از متغیرهای مورد پژوهش در گروه‌های پژوهش در قالب جدول ۱ ارائه شده است.

کردن قفسه سینه حیوان و ورود یک سوزن به بطن چپ قلب و ایجاد یک برش در دهلیز راست است. سرنگ حاوی محلول سالین است که به آرامی هماهنگ با مقدار خون خروجی از قلب در بطن تزریق شده و وارد جریان خون می‌شود. این عمل را تا جایی ادامه می‌دهیم تا خون خروجی از دهلیز راست تمام شده و به سالین تبدیل شود. پس از آن حیوان می‌میرد، سپس نواحی هیپوکامپ و پرفرونتال جداسازی شدند (۲۵). این عمل موجب می‌شود تا خون مغز کامل تخلیه شود و مارکرهای موجود در خون تأثیری بر مقادیر مارکرهای بافت مغز نگذارد. سپس در ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. تمام مراحل سنجش سایتوکاین IL-1 $\beta$  براساس روش کار موجود در کیت شرکت (ABCAM Co)

جدول ۱. شاخص‌های توصیفی متغیرهای اصلی پژوهش در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	non-Exercise	non-Exercise+mTBI	Exercise	Exercise+mTBI
اینترلوکین ۱ بتا هیپوکامپ (pg/ml)	۱۷/۳۰ ± ۴/۹۰	۲۶ ± ۸/۲۸	۱۶/۲۰ ± ۴/۵۹	۲۳ ± ۶/۸۱
اینترلوکین ۱ بتا پرفرونتال (pg/ml)	۱۵/۴۰ ± ۵/۰۳	۳۱/۴۰ ± ۱۰/۲۱	۱۷/۶۰ ± ۶/۱۸	۱۹/۱۰ ± ۶/۹۳
آزمون حافظه (درصد)	۷۰/۴۰ ± ۹/۳۱	۴۶/۳۰ ± ۹/۱۶	۷۶ ± ۶/۶۸	۶۱/۱۰ ± ۹/۴۶

همان طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه بین میانگین امتیاز حافظه موش‌ها در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری وجود دارد ( $P = 0/001$ )؛ (شکل ۲)؛ همچنین براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس بین میانگین سایتوکاین IL-1 $\beta$  در پرفرونتال چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری وجود دارد ( $P = 0/001$ )؛ (شکل ۳).

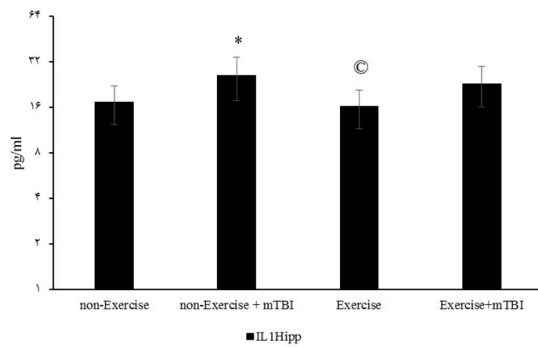
همان طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه بین میانگین امتیاز حافظه موش‌ها در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری وجود دارد ( $P = 0/001$ )؛ (شکل ۱)؛ افزون بر این براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس بین میانگین

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) متغیرهای پژوهش

شاخص	منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجات آزادی	میانگین مربعات	F	P
حافظه موش‌ها	بین‌گروهی	۵۰۵۴/۵۰	۳	۱۶۸۴/۸۳۳	۲۲/۰۹۳	*/۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۲۷۴۵/۴۰	۳۶	۷۶/۲۶۱		
	کل	۷۷۹۹/۹۰	۳۹			
IL-1 $\beta$ در هیپوکامپ	بین‌گروهی	۶۵۱/۶۷۵	۳	۲۱۷/۲۲۵	۵/۴۲۴	*/۰/۰۳۳
	درون‌گروهی	۱۴۴۱/۷۰۰	۳۶	۴۰/۰۴۷		
	کل	۲۰۹۳/۳۷۵	۳۹			
IL-1 $\beta$ در پرفرونتال	بین‌گروهی	۱۵۴۶/۲۷۵	۳	۵۱۵/۴۲۵	۹/۵۴	*/۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۱۹۴۴/۱۰۰	۳۶	۵۴/۰۰۳		
	کل	۳۴۹۰/۳۷۵	۳۹			

\* معناداری در سطح  $P \leq 0/05$

گروه های پژوهش تفاوت معناداری داشت ( $P=0/003$ ). میانگین سایتوکاین IL-1beta در هیپوکامپ در گروه ورزش کمترین و در گروه بدون ورزش mTBI بیشترین مقدار بود. نتایج آزمون توکی نشان داد که در سطح معناداری 0/05 بین میانگین IL-1beta در پری فرونتال در گروه های پژوهش تفاوت معناداری وجود دارد ( $P=0/001$ ).

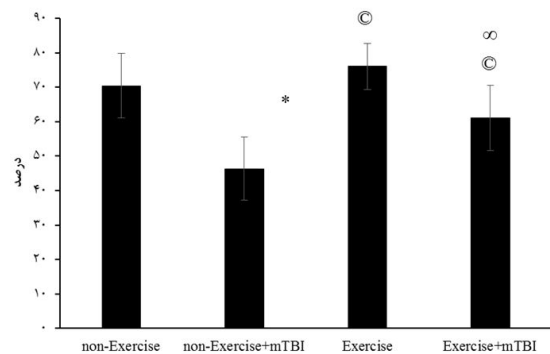


شکل ۲. مقایسه میانگین سطوح IL-1beta در هیپوکامپ

گروه های پژوهش

\* تفاوت معنادار نسبت به گروه non-Exercise: ∞ تفاوت معنادار نسبت به گروه Exercise: © تفاوت معنادار نسبت به گروه non-Exercise+mTBI ( $P \leq 0/05$ )

نتایج آزمون توکی نشان داد که در سطح معناداری 0/05 بین میانگین امتیاز حافظه موش ها در گروه های پژوهش تفاوت معناداری وجود دارد ( $P=0/001$ ). میانگین امتیاز گروه ورزش نسبت به سایر گروه ها بیشتر بود، در حالی که در گروه بدون ورزش mTBI کمترین امتیاز داشت. همچنین میانگین IL-1beta هیپوکامپ در



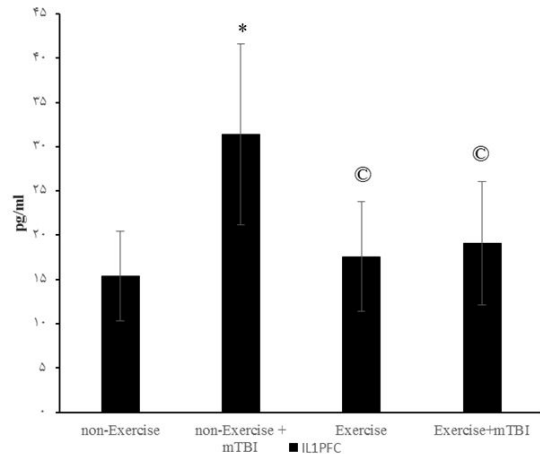
شکل ۱. مقایسه درصد حافظه در گروه های پژوهش

\* تفاوت معنادار نسبت به گروه non-Exercise: ∞ تفاوت معنادار نسبت به گروه Exercise: © تفاوت معنادار نسبت به گروه non-Exercise+mTBI ( $P \leq 0/05$ )

شکل ۳. مقایسه میانگین سطوح IL-1beta در پرفرونتال

گروه های پژوهش

\* تفاوت معنادار نسبت به گروه non-Exercise: ∞ تفاوت معنادار نسبت به گروه Exercise: © تفاوت معنادار نسبت به گروه non-Exercise+mTBI ( $P \leq 0/05$ )



### بحث و نتیجه گیری

التهابی و اختلالات موضعی در بافت های مختلف بدن منجر می شود (۲۶).

بر اساس نتایج تحقیقات فعالیت بدنی می تواند خطر زوال شناختی را کاهش دهد. یک سبک زندگی فعال را می توان به عنوان یک راهبرد «پیشگیرانه» برای بهبود وخامت سلامت مغز در نظر گرفت. الگوهای حیوانی نشان داده اند که افزایش فعالیت بدنی عوامل نوروتروفیک را در ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز افزایش می دهد و انتقال عصبی را در سراسر مغز تسهیل می کند. فعالیت بدنی همچنین سبب افزایش تکثیر، بلوغ و بقای

آسیب مغزی تروماتیک (TBI) یک نگرانی بهداشت عمومی است که به شدت با عوارض و مرگ و میر مرتبط است. این آسیب عصبی با ترکیبی از اختلال عملکرد مکانیکی فوری بافت مغز و آسیب ثانویه ایجاد شده طی چند ساعت تا چند روز پس از آسیب مشخص می شود. افزون بر این آسیب های مربوط به TBI به دستگاه عصبی مرکزی محدود نمی شود، زیرا تغییرات سوخت و ساز پروتئین با انتقال نیتروژن از عضلات به کبد پس از TBI مرتبط است، که به سنتز پروتئین های

بروز اختلال در عملکرد پروتئین، ناتوانی عصبی رفتاری (اختلال عملکرد عصبی حرکتی و یادگیری فضایی) و آسیب سلولی هیپوکامپ در موش‌های کم‌تحرك نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی مسیرهای اکسیداتیو و التهاب محیطی را در TBI تعدیل می‌کند. این نتایج شواهد روزافزون در مورد پیامدهای مرتبط با سلامتی مرتبط با سبک زندگی فعال بدنی را تأیید می‌کند. با توجه به سازگاری‌های سیستمی ناشی از ورزش، مطالعات مقطعی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی منظم در برابر بیماری‌های مرتبط با التهاب سیستمیک مزمن درجه پایین نقش حفاظتی دارد (۳۰). همچنین نتایج این پژوهش مؤید نتایج تحقیق موتا و همکاران (۲۰۱۲) بود (۳۱). آن‌ها گزارش کردند که تمرینات دویدن قبلی (چهار هفته) مانع اختلال عملکرد حرکتی ناشی از TBI شد. تمرینات بدنی قبلی همچنین سبب افزایش IL-10 شد که یک مارکر ضدالتهابی است و اثر محافظتی در برابر IL-1β مغزی پس از TBI دارد. تمرینات ورزشی در برابر افزایش فعالیت MPO و مهار فعالیت Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase پس از TBI مؤثر بود. آن‌ها گزارش کردند که حفاظت فعلی مرتبط با کاهش فعالیت MPO نشان می‌دهد که تغییر مشخصات وضعیت التهابی مغزی ناشی از تمرینات بدنی قبلی، آسیب اولیه را کاهش می‌دهد و آسیب ثانویه طولانی‌مدت پس از TBI را محدود می‌کند. دکاسترو و همکاران (۲۰۱۷) نتیجه‌گیری کردند که احتمالاً تغییرات مطلوب در وضعیت ضدالتهابی کبدی ناشی از تمرینات ورزشی قبلی ممکن است اثر پیشگیرانه‌ای بر پاسخ التهابی اولیه پس از TBI شدید داشته باشد (۲۹). نتایج تحقیقات پیشین نشان می‌دهد که تعدیل ایمنی ناشی از تمرینات ورزشی رویکرد درمانی غیردارویی منحصربه‌فردی برای کنترل آسیب ثانویه مربوط به TBI است (۳۲). این اثر پیشگیرانه ممکن است بهبود عملکردی را در بیماران مبتلا به آسیب مغزی ناشی از TBI تسهیل کند.

در مطالعه حاضر، نتایج اثر تمرین ورزشی بر حافظه موش‌های مبتلا به mTBI نشان داد که تمرینات ورزشی در گروه mTBI به افزایش معنادار حافظه در مقایسه با گروه mTBI بدون تمرین منجر شد. تحقیقات پیشین نشان دادند که متعاقب افزایش سطوح IL-1beta پس از TBI، تکثیر لنفوسیت‌های B و T نیز افزایش می‌یابد و تولید TNF-α و IL-6 القا می‌شود. رهایش

سلول‌ها در شکنج سینوسی دندانه‌دار مغز می‌شود و به فرایند نوروزن هیپوکامپ بزرگسالان کمک می‌کند (۲۷). تمرینات ورزشی مزایای فراوانی برای ساختار مغز و عملکرد حافظه از جمله افزایش سطح BDNF، نوروزن و رگ‌زایی در هیپوکامپ و بهبود یادگیری و حافظه دارد (۲۸). در مجموع، مطالعات پیش‌بالینی نشان می‌دهد که ورزش مسیرهای محافظت‌کننده عصبی متنوع و قدرتمندی را آغاز می‌کند که ممکن است برای ارتقای سلامت مغز تا سنین بالا همگرا شوند. از این‌رو درک اختلالات مواد درون‌ریز سلول‌های عصبی پس از آسیب در TBI برای اتخاذ راهبردهای توانبخشی علمی ضروری است. یکی از این راهبردها ممکن است حمایت از تمرینات ورزشی از دیدگاه پیش‌بالینی و پیشگیرانه، با توجه به نقش آن در کاهش شروع آسیب پس از TBI باشد که پیامدهای مرگ عصبی ثانویه را محدود می‌کند و سبب افزایش ترمیم عصبی و روش‌های توانبخشی می‌شود. دنیس هد و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهشی با عنوان «نقش تعدیل‌کننده ورزش بر اثرات مرتبط با استرس بر هیپوکامپ و حافظه در بزرگسالی بعدی» گزارش کردند در سالمندانی که در دوره زندگی دارای فعالیت ورزشی بالا بودند، در مقایسه با آن‌هایی که سطح فعالیت ورزشی پایینی داشتند، در برابر استرس تأثیر منفی معنادار کمتری بر حجم هیپوکامپ وجود داشت. افزون بر این، درگیری ورزشی تأثیرات استرس در طول زندگی را بر حجم و میزان حافظه هیپوکامپ تعدیل کرد. به‌طور خاص، افرادی که درگیر ورزش کمتری بودند، کاهش بیشتر مرتبط با استرس را در مقایسه با افراد با ورزش بالا نشان دادند. آن‌ها گزارش کردند که ورزش در بزرگسالی بعدی در به حداقل رساندن تأثیرات مضر استرس بر هیپوکامپ و حافظه نقش مهمی دارد (۲۸). یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که میزان IL-1beta در هیپوکامپ و پری‌فرونتال در گروه دارای تمرینات ورزشی کاهش یافت، به طوری که در گروه تمرین + mTBI میانگین سطوح IL-1beta در مقایسه با گروه بدون تمرین + mTBI کمتر بود. همراستا با نتایج این پژوهش دکاسترو و همکاران در پژوهشی (۲۰۱۷) گزارش کردند (۲۹) که تمرینات ورزشی پیشین شاخص کبدی وضعیت اکسیداتیو-التهابی را تغییر می‌دهد و آسیب مغزی ثانویه ناشی از آسیب شدید تروماتیک مغزی در موش‌ها را محدود می‌کند. همچنین طبق نتایج این پژوهش

نشانگرهای پیش‌التهابی موجب کاهش بروز آسیب‌های اولیه و ثانویه پس از ابتلا به آسیب ترومای مغزی (TBI) شود. از این رو نتایج این پژوهش مؤید آن است که یکی از راهبردهای احتمالی برای مدیریت عواقب TBI ممکن است گنجاندن تمرینات ورزشی به‌عنوان یک وسیله پیشگیری‌کننده باشد.

در پایان پیشنهاد می‌شود تا پژوهش‌های بعدی به مطالعه تأثیر سبک زندگی فعال (تمرینات ورزشی پیشین) بر مارکرهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی همراه با گیرنده‌های آن‌ها در بیماری TBI بپردازند.

### حامی / حامیان مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه پیام نور مرکز کرج است که با هزینه شخصی انجام گرفته است.

### مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت یکسان داشته‌اند.

### تعارض منافع

بر اساس نظر نویسندگان، هیچ‌گونه تعارض منافی در این مقاله وجود ندارد.

### منابع

1. Mozaffari M, Mehrinejad SA, Peyvstegar M, Sol-tani S. Compared Injury Brain Traumatic Severe With Men in Impairment Cognitive Men Healthy to. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2020;29(3):22-33 (In Persian).
2. Ko I-G, Kim C-J, Kim H. Treadmill exercise improves memory by up-regulating dopamine and down-regulating D2 dopamine receptor in traumatic brain injury rats. Journal of exercise rehabilitation. 2019;15(4):504.
3. Vartanian M, Hatami, J., Khzaei, A., Bahrami Ehsan, H. The effect of cognitive rehabilitation group therapy on memory and executive functions of people with brain injuries. Applied Psychological Research. 2016;7(2):105-26 (In Persian).
4. Sharifi A, Zare, H., Hatami, J. The effect of computer cognitive rehabilitation on the working memory function of patients with traumatic brain injury. Cognitive Science News. 2015;17(4):71-8 (In Persian).
5. Mozaffari M, Mehrinejad, S., Continuger, M.,

این سایتوکاین‌ها در هیپوکامپ سبب کاهش بیان تعدیل‌کننده‌های حافظه مانند عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و پروتئین Arc که در پایین دست مشتق از مغز IL-1beta قرار دارد، می‌شود. کاهش این عوامل تخریب حافظه بلندمدت هیپوکامپی را در پی دارد (۳۳). بنابراین تمرینات هوازی منظم با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی می‌تواند رهایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- $\alpha$  و IL-1beta را مهار کند، بنابراین کاهش رهایش آن‌ها در اثر سبک زندگی فعال پیش از ابتلا به TBI موجب افزایش سطوح BDNF در پره‌فرونتال کورتکس و هیپوکامپ می‌شود که آن نیز به نوبه خود موجب بهبود عملکرد حافظه می‌شود (۳۴). اعتقاد بر این است که تمرینات هوازی با افزایش HDL به‌عنوان یک عامل ضدآتروژنیک و کاهش LDL به‌عنوان عامل آتروژنیک، موجب کاهش شاخص‌های التهابی مانند IL-1beta، TNF- $\alpha$  و ICAM-1 می‌شود (۳۵). همچنین گزارش شده است که افزایش سطح VEGF در قشر مغز و هیپوکامپ در تأثیرات محافظت عصبی تمرینات ورزشی قبل از آسیب نقش دارد. در سال‌های اخیر تحقیقات نشان داده است که می‌توان از ورزش به‌عنوان عامل پیش‌شرطی‌سازی استفاده کرد. پیش‌شرطی‌سازی مغز مفهومی است که طی آن مغز از خودش در مقابل استرس‌های شدید با کمک روبه‌رو شدن قبلی با دوزهای خفیف استرس‌زا محافظت می‌کند. پژوهش‌های قبلی نشان می‌دهد که فعالیت بدنی پیش از آسیب عصبی به‌عنوان محافظ عصبی در برابر آسیب عمل می‌کند. بدین‌صورت که پیش‌شرطی‌سازی با ورزش با افزایش اندک و مزمن سایتوکاین TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  به کاهش بیان و حساسیت‌های گیرنده‌های آن منجر می‌شود. در نتیجه پس از وقوع آسیب، به‌علت کم بودن تعداد و حساسیت گیرنده‌ها، احتمالاً تأثیرات مخرب سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را تعدیل می‌کند و به بقای نورونی و بازتوانی عصبی بهتر منجر می‌شود (۳۶).

بنابر نتایج این پژوهش، درک آسیب ثانویه به‌دنبال TBI برای طراحی برنامه پیشگیری مؤثر و به حداقل رساندن عوارض بیماری امری ضروری است. به‌نظر می‌رسد تمرینات ورزشی در طول زندگی و داشتن سبک زندگی فعال می‌تواند به‌عنوان عاملی تأثیرگذار با تغییرات متعددی که ایجاد می‌کند، مانند کاهش رهایش



- years after a single traumatic brain injury. *Brain*. 2013;136(1):28-42.
18. Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, Ansinelli HA, Gleason EA, Rasmussen BB, et al. Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. *European journal of applied physiology*. 2015;115(1):111-8.
  19. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
  20. Vivar C, Potter MC, van Praag H. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Neurogenesis and neural plasticity*. 2012:189-210.
  21. Rahimi S, Peeri M, Azarbayjani MA, Anoosheh L, Ghasemzadeh E, Khalifeh N, et al. Long-term exercise from adolescence to adulthood reduces anxiety-and depression-like behaviors following maternal immune activation in offspring. *Physiology & Behavior*. 2020;226:113130.
  22. Shokouhi G, Kosari-Nasab M, Salari A-A. Silymarin sex-dependently improves cognitive functions and alters TNF- $\alpha$ , BDNF, and glutamate in the hippocampus of mice with mild traumatic brain injury. *Life Sciences*. 2020;257:118049.
  23. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(2):128-42.
  24. Salari A-A, Samadi H, Homberg JR, Kosari-Nasab M. Small litter size impairs spatial memory and increases anxiety-like behavior in a strain-dependent manner in male mice. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-12.
  25. Zeraati M, Najdi N, Mosaferi B, Salari A-A. Environmental enrichment alters neurobehavioral development following maternal immune activation in mice offspring with epilepsy. *Behavioural brain research*. 2021;399:112998.
  26. Mirzayan M, Probst C, Krettek C, Samii M, Pape H, Van Griensven M, et al. Systemic effects of isolated brain injury: an experimental animal study. *Neurological research*. 2008;30(5):457-60.
  27. Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I. The Neuroprotective Effects of Exercise: Maintaining a Healthy Brain Throughout Aging. *Brain Plast*. 2018;4(1):17-52.
  28. Head D, Singh T, Bugg JM. The moderating role of exercise on stress-related effects on the hippocampus and memory in later adulthood. *Neuropsychology*. 2012;26(2):133-43.
  29. de Castro MRT, Ferreira APdO, Busanello GL, da Silva LRH, da Silveira Junior MEP, Fiorin FdS, et al. Previous physical exercise alters the hepatic profile of oxidative-inflammatory status and limits the secondary brain damage induced by Saghafnia, M., Soltani, S. Evaluation of patients' cognitive status one year after mild traumatic brain injury: A case-control study. *Iranian Journal of Emergency Medicine*. 2019;6(1). (In Persian).
  6. Mozaffari M, Mehrinejad, S., Continuger, M., Saghafnia, M., Soltani, S. Evaluation of cognitive complications following mild traumatic brain injury on patients' executive function and working memory. *Journal of Cognitive Psychology*. 2017;6(3):31-40 (In Persian).
  7. Aligholi H, Safahani, M., Experimental models of brain injury. *Journal of Khatam Healing Neuroscience*. 2015;13. (2). (In Persian).
  8. Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Frontiers in neurology*. 2017;8:244.
  9. Sahabunghah S, Ishaqabadi, A., Mohammadzadeh, A. The role of progesterone neuroprotection in post-traumatic brain injury, reduction of inflammatory cytokines. *Khatam Healing Neuroscience*. 2015;3(4):139-50 (In Persian).
  10. Patterson ZR, Holahan MR. Understanding the neuroinflammatory response following concussion to develop treatment strategies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2012;6:58.
  11. Mahnam K, Payab, N. Proinflammatory cytokines and methods of inhibiting them. *Biosafety Quarterly*. 2017;9(2):74-87.
  12. Khaksari M, Soltani, Z., Sarkaki, A., Sepehri, G., Hajizadeh, S., Sabahi, A. The effect of estrogen and progesterone consumption on cytokine levels at different times after traumatic brain injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2011;14(3):220 (In Persian).
  13. Wei H, Chadman KK, McCloskey DP, Sheikh AM, Malik M, Brown WT, et al. Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(6):831-42.
  14. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta*. 2010;411(11-12):785-93.
  15. Ross SA, Halliday MI, Campbell GC, Byrnes DP, Rowlands BJ. The presence of tumour necrosis factor in CSF and plasma after severe head injury. *British journal of neurosurgery*. 1994;8(4):419-25.
  16. Lawrence CB, Allan SM, Rothwell NJ. Interleukin-1 $\beta$  and the interleukin-1 receptor antagonist act in the striatum to modify excitotoxic brain damage in the rat. *European Journal of Neuroscience*. 1998;10(3):1188-95.
  17. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for

- Neuroscience. 2015;309:84-99.
34. Martínez-Drudis L, Amorós-Aguilar L, Torras-García M, Serra-Elias B, Costa-Miserachs D, Portell-Cortés I, et al. Delayed voluntary physical exercise restores “when” and “where” object recognition memory after traumatic brain injury. *Behavioural Brain Research*. 2021;400:113048.
35. Shamsai N. Four weeks of endurance training prevents elevated levels of hippocampal proinflammatory cytokines after restricting blood flow - cerebral reperfusion in male rats. *Applied studies of life sciences in sports*. 2018;6(11):39-47 (In Persian).
36. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*. 2007;37(S1):S34-S45.
- severe traumatic brain injury in rats. *The Journal of Physiology*. 2017;595(17):6023-44.
30. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
31. Mota BC, Pereira L, Souza MA, Silva LFA, Magni DV, Ferreira APO, et al. Exercise Pre-conditioning Reduces Brain Inflammation and Protects against Toxicity Induced by Traumatic Brain Injury: Behavioral and Neurochemical Approach. *Neurotoxicity Research*. 2012;21(2):175-84.
32. Motta L, Dutton E. Suspected exercise-induced seizures in a young dog. *Journal of Small Animal Practice*. 2013;54(4):213-8.
33. Barrientos R, Kitt M, Watkins L, Maier S. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus.