DOI: 10.22122/jims.v38i605.12533 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۶۰۵/هفته‌ی اول اسفند ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۷/۱۶ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۱۲/۷

اثر تمرین هوازی بر بهبود التهاب عصبی ناشی از ایسکمی مغزی: بررسی نقش میکروگلیاها و آستروسیت‌ها

نبی شمسایی[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: التهاب عصبی، یک مجموعه‌ی پیچیده از فعل و انفعالات بین سلول‌های التهابی و مولکول‌ها می‌باشد که پس از ایسکمی مغزی رخ می‌دهد و به طور قابل توجهی به توسعه‌ی پاتولوژی ناحیه‌ی ایسکمیک کمک می‌کند. در این مطالعه، اثر محافظتی تمرین هوازی بر بهبود التهاب عصبی ناحیه‌ی هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر به دنبال ایسکمی مغزی با تأکید بر نقش میکروگلیاها و آستروسیت‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم به سه گروه ایسکمی، ورزش + ایسکمی و شم تقسیم شدند. حیوانات گروه ورزش به مدت ۴ هفته، ۵ روز در هفته بر روی نوار گردان دویدند. ایسکمی مغزی با انسداد هر دو شریان کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه ایجاد شد. برای بررسی میزان التهاب عصبی بر اساس شاخص آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای فعال شده به ترتیب از بررسی سطح بیان پروتئین‌های Glial fibrillary acidic protein (GFAP) و Ionized calcium binding adaptor molecule-1 (Iba-۱) به روش رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی استفاده شد.

یافته‌ها: تمرین هوازی تعداد آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای فعال شده در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ پس از ایسکمی مغزی را کاهش می‌دهد ($P < ۰/۰۱۰$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی با کاهش فعال‌سازی میکروگلیاها و آستروسیت‌ها، التهاب عصبی را کاهش می‌دهد و موجب اثرات محافظتی در برابر ایسکمی مغزی خواهد شد. با توجه به نقش کلیدی التهاب عصبی در شروع پیام‌رسانی پاتولوژی ناحیه‌ی ایسکمیک، این موضوع می‌تواند به عنوان یک مسیر مهم برای کاهش آسیب مغزی ناشی از ایسکمی مطرح باشد.

واژگان کلیدی: ورزش؛ هیپوکامپ؛ ایسکمی؛ ریپرفیوژن؛ التهاب

ارجاع: شمسایی نبی. **اثر تمرین هوازی بر بهبود التهاب عصبی ناشی از ایسکمی مغزی: بررسی نقش میکروگلیاها و آستروسیت‌ها.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۶۰۵): ۹۶۴-۹۵۸.

مقدمه

سکته‌ی مغزی (Stroke) شرایطی است که به علت انسداد و یا پاره شدن رگ‌های خونی- مغزی ایجاد می‌شود. این عارضه یکی از علل اصلی مرگ و ناتوانی در جهان محسوب می شود که اثرات بالینی، اجتماعی و اقتصادی قابل توجهی دارد (۱). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که گسترش راهبردهای درمانی نوروپروتکتیومی، می‌واند موجب کاهش آسیب مغزی به دنبال ایسکمی مغزی در مدل‌های حیوانی شود (۲). به نظر می‌رسد که این مکانیسم‌های حفاظتی احتمالی شامل مهار التهاب موضعی، سمیت تحریکی (Excitotoxicity)، آسیب رادیکال‌های آزاد، آپوپتوز (Appotosis) عصبی و نفوذ کلسیم به سلول‌ها باشند که در نهایت، منجر به بهبود عملکرد و کاهش اندازه‌ی ناحیه‌ی انفارکته می‌شود (۳).

ایسکمی مغزی با کاهش یا قطع جریان خون به مغز به علت انسداد شریان مغزی ایجاد می‌شود. ایسکمی مغزی، تغییرات مولکولی و عملکردی پیچیده‌ای در مغز ایجاد می‌کند که یکی از آن‌ها، فعال‌سازی قوی آستروسیت‌ها و میکروگلیاها می‌باشد (۴). به خوبی مشخص شده است که آسیب ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن (Ischemia-Reperfusion) مغزی منجر به التهاب عصبی می‌شود، پدیده‌ای است که به واسطه‌ی فعال‌سازی آستروسیت‌ها و میکروگلیاها و نیز آزادسازی عوامل سایتوتوکسیک مانند نیتریک اکسید (Nitric oxide یا NO)، گونه‌های فعال اکسیژن

۱- استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: نبی شمسایی؛ استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

Email: n.shamsaei@ilam.ac.ir

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(Reactive oxygen species یا ROS)، و سیتوکین‌های التهابی و همچنین، آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئینازها (Matrix metalloproteinase enzymes) مشخص می‌شود. این عوامل در نهایت، منجر به تخریب سد خونی- مغزی (Blood brain barrier) و مرگ تأخیری سلول‌های عصبی می‌شود (۵).

به نظر می‌رسد که جلوگیری از التهاب و فرایندهای آپوپتوزی، می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی برای کاهش آسیب ناشی از ایسکمی مغزی استفاده شود (۶). پروتئین آداپتور یونیزه‌ی متصل شونده به کلسیم-۱ (Ionized calcium binding adaptor molecule-1 یا Iba-۱)، یک پروتئین ۱۷ کیلو دالتونی اتصالی به اکتین است که به طور ساختاری و خاص در میکروگلیا (Microglia) بیان می‌شود. Iba-۱ نقش مهمی در تنظیم عملکرد میکروگلیاها به ویژه عملکرد میکروگلیاهای فعال شده دارد تا آن جایی که به طور گسترده به عنوان نشانگرهای ایمنوهیستوشیمی میکروگلیاهای فعال شده به کار می‌رود (۷). پس از فعال شدن میکروگلیاها، آن‌ها به واسطه‌ی آزادسازی سیتوکین‌های التهابی مختلف نظیر عامل نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF-a)، اینترلوکین-۱ بتا (IL-۱β)، اینترلوکین-۶ (IL-۶) و کموکاین‌های مختلف مانند اینترلوکین-۸ (IL-۸)، پروتئین التهابی ماکروفاژ-۱ آلفا (Macrophage Inflammatory Protein یا MIP-۱α)، پروتئین التهابی ماکروفاژ ۱ بتا (MIP-۱β)، پروتئین کموآتراکتانت مونوسیت-۱ (Monocyte chemoattractant protein-1 یا MCP-۱)، پروتئازها و همچنین، رادیکال‌های آزاد اکسید کننده و نیتروژنیک (سوپر اکسید، اکسید نیتریک، پراکسی نیتریت)، منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شود (۸).

از سوی دیگر، آستروسیت‌ها (Astrocytes) از جمله واسطه‌های مهم مغزی هستند که پس از آسیب‌های ایسکمیک عوامل مختلف پیش‌التهابی مانند پروتئین اسیدی رشته‌ای گلیال (Glial fibrillary acidic protein یا GFAP) آزاد می‌کنند (۹). در موش‌هایی که دچار نقصان در GFAP هستند، کمبود پروتئین GFAP، حساسیت به آسیب مغزی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، شواهد نشان می‌دهد که آستروسیت‌های فعال تا حد زیادی بیان GFAP را در بسیاری از بیماری‌های عصبی مانند ایسکمی مغزی افزایش می‌دهند. بنابراین، GFAP به طور گسترده‌ای به عنوان نشانگر آسیب‌های عصبی در ایسکمی مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰).

به دنبال ایسکمی- ریپرفیوژن مناطق مختلف مغز دچار آسیب می‌شوند. هیپوکامپ (Hippocampus) یکی از نواحی مغز است که حساسیت بسیار بالایی به ایسکمی دارد و به دنبال ایسکمی مغزی، بسیار آسیب‌پذیر است. مرگ سلولی تأخیری در این ناحیه از مغز، چند روز بعد از ریپرفیوژن و برقراری مجدد جریان خون رخ می‌دهد (۱۱). در بیماران مبتلا به ایسکمی مغزی، اعمال شناختی از جمله حافظه و یادگیری دچار اختلال می‌شوند. مشخص شده است که نورون‌های هرمی هیپوکامپ در فرایندهای حافظه و یادگیری، نقش مهمی دارند (۱۲).

ارتباط بین افزایش فعالیت بدنی و عملکرد شناختی همیشه مورد بحث بوده است. به تازگی، مکانیسم‌های اصلی این ارتباط در حال مشخص شدن هستند. شواهد مختلف نشان می‌دهد که فعالیت بدنی، یک روش مقرون به صرفه و مؤثر برای بهبود عملکرد شناختی در تمام افراد، به ویژه افراد دچار آسیب‌های اختلالات نوروژنیک می‌باشد (۱۳). مطالعات بسیاری در مدل‌های جوندگان نشان داده‌اند که افزایش فعالیت بدنی، عوامل نوروتروفیک (Neurotrophic factors) را در نواحی مختلف هیپوکامپ و قشر مغز افزایش می‌دهد و موجب تسریع انتقال عصبی در مغز می‌شود. افزایش فعالیت جسمانی نظیر استفاده‌ی داوطلبانه از یک چرخ گردان یا جلسات منظم و زمان‌بندی شده بر روی یک نوار گردان، همچنین موجب افزایش تکثیر، بلوغ و بقای سلول‌های ناحیه‌ی هیپوکامپ می‌شود که به روند نوروژنز کمک می‌کند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده است که فعالیت بدنی می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف مانند افزایش بیان عوامل نوروتروفیک، افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی، حمایت از سیستم عروقی مغزی، حفظ یکپارچگی سد خونی- مغزی و تنظیم فعالیت‌های میکروگلیاها، سلامت مغز را تأمین کند (۱۴).

از آن جایی که آسیب ثانویه‌ی ناشی از التهاب مغزی، ممکن است در مقایسه با آسیب اولیه پس از انسداد شریانی، پنجره‌ی طولانی‌تری داشته باشد، کنترل التهاب یک هدف درمانی مهم به شمار می‌رود. از این رو، این مطالعه به بررسی اثر یک دوره‌ی تمرین ورزشی هوازی بر التهاب عصبی به واسطه‌ی فعال‌سازی میکروگلیاها و آستروسیت‌های ناحیه‌ی هیپوکامپ پس از ایسکمی- ریپرفیوژن مغزی پرداخته است.

روش‌ها

تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar (با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم) تهیه و در محیط کنترل شده (دمای ۲۴-۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰-۴۵ درصد، و چرخه‌ی ۱۲ ساعت روشنایی/ تاریکی)، با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات به طور تصادفی به سه گروه شم، ورزش + ایسکمی و ایسکمی (۶ سر موش در هر گروه) تقسیم شدند.

حیوانات گروه تمرین ورزشی به مدت ۴ هفته ۵ روز در هفته بر روی نوارگردان دویدند. تمرین در هفته‌ی اول با سرعت ۱۸ متر/دقیقه برای ۳۵ دقیقه با شیب صفر درجه به مدت ۵ روز در هفته اجرا شد. پس از آن، مدت زمان و شیب نوار گردان به تدریج افزایش یافت؛ به طوری که حیوانات در هفته‌ی دوم با سرعت ۱۸ متر/دقیقه با شیب ۵ درجه به مدت ۴۰ دقیقه، در هفته‌ی سوم با سرعت ۱۸ متر/دقیقه با شیب ۱۰ درجه به مدت ۴۵ دقیقه و در هفته‌ی آخر، با سرعت

۱۸ متر/دقیقه با شیب ۱۵ درجه به مدت ۵۰ دقیقه روی نوار گردان دویدند (۱۶-۱۵).

حیوانات گروه شم (که به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند) تحت عمل جراحی ایسکمی قرار گرفتند؛ با این تفاوت که شریان کاروتید مشترک مسدود نمی‌شد. همچنین، Ratهای این گروه روزانه به مدت ۱۰ دقیقه درون نوار گردان خاموش قرار داده شدند.

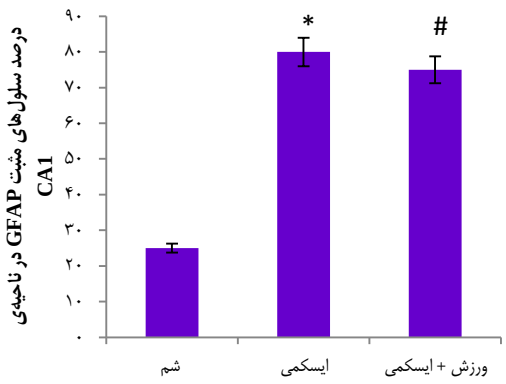
به منظور القای ایسکمی مغزی، حیوانات با کتامین/زایلازین (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم شامل ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلازین به صورت تزریق داخل صفاقی) بیهوش شدند. سپس، هر دو شریان کاروتید مشترک از صفحه‌ی کاروتید خود آزاد شدند. سپس، عصب واگ به دقت از شریان کاروتید جدا شد و هر دو شریان کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه با استفاده از میکروکلیپ مسدود شدند (۱۷). ایجاد ایسکمی به وضوح و با کمک دستگاه استریو میکروسکوپ تأیید شد. پس از آن، شریان‌های کاروتید آزاد شد و بلافاصله جریان خون برقرار شد. حیوانات پس از عمل جراحی با دسترسی آزاد به آب و غذا به قفس‌خانه‌ی خود باز گردانده شدند. ۴ روز بعد از القای ایسکمی، موش‌های گروه ایسکمی و گروه ورزش + ایسکمی بی‌هوش شدند و پرفیوژن ترانس کاردیال (Transcardial perfusion) با ۰/۹ درصد سالین و به دنبال آن ۴ درصد پارافرمالدهید در ۰/۱ مولار بافر فسفات (pH = ۷/۴) به عنوان تثبیت کننده (Fixative) انجام شد. سپس، مغز موش‌ها برداشته شد و به مدت یک شبانه‌روز در تثبیت کننده قرار داده شد. سپس، از مغزها بلوک‌های پارافینه تهیه شد و با استفاده از دستگاه میکروتوم مقاطع کرونال با ضخامت ۷ میکرومتر برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی تهیه شد.

برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، برش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در ۶۰ درجه انکوبه شدند. سپس، از طریق سری الکل نزولی رهیدراته شدند و پس از آن به منظور کاهش فعالیت آنزیم درون‌زا، در پراکسید هیدروژن ۱۰ درصد در متانول به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شد. سپس، در بافر تریس شسته شد و آنتی‌ژن‌ها با اتوکلاوینگ در بافر سیترات به مدت ۱۱ دقیقه بازیابی گردید. برش‌ها سپس با آنتی‌بادی اولیه (شرکت Abcam، انگلستان) برای یک شب در دمای ۴ درجه انکوبه شدند. پس از آن، برش‌های بافتی در آنتی‌بادی ثانویه (شرکت Abcam، انگلستان) به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس، محلول 3,3'diaminobenzidine (DAB) (شرکت Sigma، آمریکا) بر روی برش‌ها اضافه شد. در پایان، برش‌ها با هماتوکسیلین رنگ‌آمیزی شدند. در سری‌ها الکل صعودی دهیدراته شدند، با زایلین شفاف شدند و برای مشاهده با آنتالن مونته شدند. تعداد سلول‌های مثبت GFAP و Iba-۱ در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ موش‌های صحرایی شمارش شد.

نتایج به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه‌ی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Scheffe استفاده شد. P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تمرین هوازی تعداد آستروسیت‌های فعال در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ پس از ایسکمی را کاهش داد. نتایج رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی GFAP نشان داد که در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ، از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در درصد سلول‌های مثبت GFAP در بین گروه‌ها وجود دارد. میزان بیان GFAP در گروه شم (۲/۶۳۹ ± ۲۳/۸۳۳) بسیار پایین بود. درصد سلول‌های مثبت GFAP در گروه ایسکمی (۲/۲۸ ± ۸۱/۰۰) نسبت به گروه شم به طور معنی‌داری افزایش داشت (P < ۰/۰۰۱). همچنین، در گروه تمرین هوازی، درصد سلول‌های مثبت GFAP (۲/۴۲۲ ± ۷۵/۶۶۷) نسبت به گروه ایسکمی به طور قابل توجهی کمتر بود (P < ۰/۰۱۰) (شکل ۱).



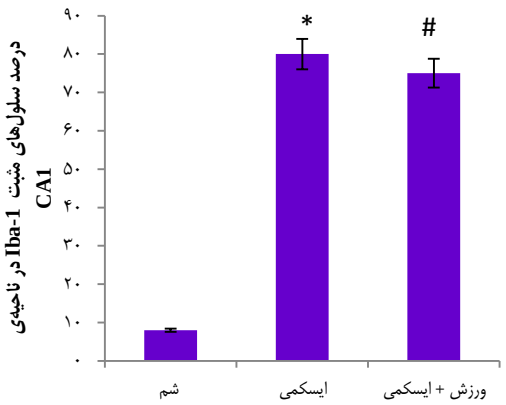
شکل ۱- مقایسه‌ی میانگین درصد سلول‌های مثبت GFAP در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم (P < ۰/۰۰۱)

تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه ایسکمی (P < ۰/۰۱۰)

تمرین هوازی تعداد میکروگلیاهای فعال در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ پس از ایسکمی را کاهش داد. تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی Iba-۱ نشان داد که در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ، از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در درصد سلول‌های مثبت Iba-۱ در بین گروه‌ها وجود دارد. میزان بیان Iba-۱ در گروه شم بسیار پایین بود (۱/۹۶۶ ± ۷/۶۶۷). درصد سلول‌های مثبت Iba-۱ در گروه ایسکمی (۲/۶۵۸ ± ۸۱/۶۶۷) نسبت به گروه

شم به طور معنی‌داری افزایش داشت (P < ۰/۰۰۱). همچنین، در گروه تمرین هوازی، درصد سلول‌های مثبت Iba-۱ (۳/۴۳ ± ۷۴/۸۳۳) نسبت به گروه ایسکمی به طور قابل توجهی کاهش یافت (P < ۰/۰۱۰) (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین درصد سلول‌های مثبت Ionized calcium binding adaptor molecule-1 (Iba-۱) در ناحیه‌ی CA۱ هیپوکامپ در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم (P < ۰/۰۰۱)

تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه ایسکمی (P < ۰/۰۱۰)

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرینات هوازی، موجب کاهش التهاب عصبی بر اساس شاخص فعال‌سازی آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای ناحیه‌ی هیپوکامپ در مدل ایسکمی ریپرفیوژن مغزی موضعی در موش‌های صحرایی نر می‌شود. داده‌ها نشان دادند که تمرین ورزشی این اثر را با کاهش بیان پروتئین GFAP در آستروسیت‌ها و کاهش بیان پروتئین Iba-۱ در میکروگلیاها در گروه اعمال می‌کند. این نتایج، همسو با یافته‌هایی است که مشخص کرده‌اند ورزش بر اتصالات محکم (Tight connections) در ساختار سد خونی- مغزی نقش مهمی دارد. شواهدی وجود دارد مبنی بر این که فعالیت منظم ورزشی، نفوذپذیری سد خونی- مغزی را کاهش می‌دهد؛ چرا که باعث تقویت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش التهاب می‌شود (۱۸).

سد خونی- مغزی، به عنوان یک مانع حافظتی از سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) علیه مولکول‌های نوروتوکسیک بالقوه عمل می‌کند. در بسیاری از شرایط پاتولوژیک سیستم عصبی که اختلالات عملکردی در سد خونی- مغزی گزارش شده است، میکروگلیاها یک فرم فعال را در شرایط پاتولوژیک ایجاد می‌کنند که در حالت شکسته شدن سد خونی- مغزی دیده می‌شود. به علاوه، میکروگلیاهای فعال سیتوکین‌های التهابی نظیر Tumor necrosis factor alpha (TNFα) و Interleukin-1 beta (IL-۱β) را تولید می‌کند که موجب افزایش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی و کاهش بیان پروتئین‌های اتصالات محکم در ساختار سد خونی- مغزی می‌شود (۱۹). اختلال در سد خونی- مغزی، می‌تواند به طور مستقیم به ادم مغزی و نفوذ سلول‌های ایمنی و مواد التهابی کمک کند؛ در نتیجه، منجر به مرگ سلول‌های عصبی، آسیب به بافت مغزی و اختلالات نورولوژیک می‌شود و به این ترتیب، نقش مهمی در روند پاتوفیزیولوژیکی مغز در آسیب‌های ایسکمیک ایفا می‌کند (۲۰).

مطالعات نشان می‌دهد که التهاب عصبی که با آسیب ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن مغزی ایجاد می‌شود، با فعال‌سازی میکروگلیاها و آستروسیت‌ها و همچنین، آزادسازی عوامل سایتوتوکسیک (سیتوکین، متالوپروتئیناز، نیتریک اکسید و گونه‌های اکسیژن فعال) مشخص می‌شود که در ایجاد اختلال در سد خونی- مغزی و مرگ تأخیری نورون‌ها نقش دارد (۵). پس از ایسکمی مغزی، سیتوکین‌های مترشحه از سلول‌های عصبی و گلیال به فعال‌سازی آستروسیت‌ها منجر می‌شوند. آستروسیت‌های فعال شده، بیان عوامل التهابی مانند MCP-۱، IL-۱β، GFAP، ویمنتین و نستین را افزایش می‌دهند و می‌توانند منجر به گلیوز واکنشی (Reactive gliosis) شوند. همچنین، به دنبال ایسکمی مغزی، اختلال در عملکرد پمپ سدیم- پتاسیم که در آستروسیت‌ها به وجود می‌آید، منجر به فشار بالای داخل مغزی و پرفیوژن مغزی می‌شود (۲۱).

با وجود این که التهاب نقش مهمی در بیماری‌های عصبی دارد، اما متأسفانه هنوز یک روش درمانی ایمن و کارآمد برای کنترل فرایندهای التهابی تنظیم نشده در مغز وجود ندارد. کنترل التهاب، می‌تواند یک روش کارآمد در راهبردهای درمانی بیماری‌های عصبی مانند ایسکمی مغزی باشد (۲۲).

فعالیت بدنی، به عنوان یک عامل مهم شیوه‌ی زندگی که با عملکرد ایمنی، محافظت از عصبی، متابولیسم انرژی و مدولاسیون پروتئین‌های سلولی و مولکولی در مغز همراه است، برای سلامتی عاطفی و شناختی حیاتی است. فعالیت بدنی، تولید سیتوکین‌ها (مانند اینترلوکین-۶)، سطح عوامل رونویسی (نظیر گیرنده‌ی پروتئینزاسیون پراکسیوم فعال ۱ آلفا یا به اختصار PGC-۱α، تراکم میتوکندریایی، فعالیت مسیر اکسید نیتریک، سیگنالینگ کلسیم، تولید پروتئین کیناز فعال شونده با آدنوزین منو فسفات)، متابولیت‌های کینورنین، تنظیم گلوکز، سلامت آستروسیت‌ها و ترشح عوامل رشد (نظیر عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز) را تنظیم می‌کند (۲۳).

مکانیسم احتمالی دیگر، قابلیت نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی می‌تواند کاهش تولید ROS در زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری باشد. گونه‌های فعال اکسیژن در زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری به عنوان یک محصول طبیعی تولید می‌شوند،

اما زمانی که سطح آن‌ها بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول باشد، می‌توانند منجر به مرگ سلول شوند. استرس اکسیداتیو ناشی از ROS، نقش بسیار مهمی در آبشار ایسکمی بازی می‌کند (۲۴). با توجه به مطالعات قبلی، مشخص شده است که تمرینات ورزشی، می‌تواند فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهد (۲۵). مطالعات در بخش‌های خاصی از مغز مانند جسم مخطط و ساقه‌ی مغز نشان می‌دهد که تمرین ورزشی موجب افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase یا SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase یا GPx) خواهد شد (۲۶).

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمرین ورزشی هوازی، به طور قابل توجهی التهاب عصبی ناشی از ایسکمی مغزی در ناحیه‌ی هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. این اثر محافظتی فعالیت ورزشی، می‌تواند از طریق کاهش بیان پروتئین GFAP در آستروسیت‌ها و کاهش بیان Iba-۱ در میکروگلیاها صورت گیرد. از آن جایی که التهاب عصبی نقش کلیدی در شروع سیگنالینگ پاتولوژی ایسکمی مغزی و سایر بیماری‌های عصبی دارد، این مکانیسم‌های حفاظت نورونی فعالیت ورزشی، یک دیدگاه درمانی نوین را فراهم می‌کند و می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در کاهش عوارض مغزی ناشی از ایسکمی مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از تمام افرادی که امکانات اجرایی پژوهش حاضر را فراهم کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Kawabori M, Yenari MA. Inflammatory responses in brain ischemia. Curr Med Chem 2015; 22(10): 1258-77.
2. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future. ISRN Neurol 2014; 2014: 515716.
3. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Arnao V, Maugeri R, Iacopino DG, Pinto A. Developing drug strategies for the neuroprotective treatment of acute ischemic stroke. Expert Rev Neurother 2015; 15(11): 1271-84.
4. Nowicka D, Rogozinska K, Aleksy M, Witte OW, Skangiel-Kramska J. Spatiotemporal dynamics of astroglial and microglial responses after photothrombotic stroke in the rat brain. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2008; 68(2): 155-68.
5. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Combating innate inflammation: A new paradigm for acute treatment of stroke? Ann N Y Acad Sci 2010; 1207: 149-54.
6. Chu K, Yin B, Wang J, Peng G, Liang H, Xu Z, et al. Inhibition of P2X7 receptor ameliorates transient global cerebral ischemia/reperfusion injury via modulating inflammatory responses in the rat hippocampus. J Neuroinflammation 2012; 9: 69.
7. Hovens I, Nyakas C, Schoemaker R. A novel method for evaluating microglial activation using ionized calcium-binding adaptor protein-1 staining: Cell body to cell size ratio. Neuroimmunology and Neuroinflammation 2014; 1: 82-8.
8. Price A, Kinsner-Ovaskainen A. Role of microglia and astrocytes in the process of neuroinflammation. In: Kaur C, Ling EA, editors. Glial Cells: Embryonic Development, Types/functions and Role in Disease. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2013.
9. Kim JY, Park J, Chang JY, Kim SH, Lee JE. Inflammation after ischemic stroke: The role of leukocytes and glial cells. Exp Neurobiol 2016; 25(5): 241-51.
10. Cordeau P, Lalancette-Hebert M, Weng YC, Kriz J. Live imaging of neuroinflammation reveals sex and estrogen effects on astrocyte response to ischemic injury. Stroke 2008; 39(3): 935-42.
11. Nishijima Y, Niizuma K, Fujimura M, Akamatsu Y, Shimizu H, Tominaga T. Consistent delayed unilateral neuronal death after modified transient focal cerebral ischemia in mice that mimics neuronal injury after transient global cerebral ischemia. J Neurosurg 2015; 123(1): 243-53.
12. Zare MF, Shoshtari A, Mohseni F, Khastar H, Norozi P, Asadi Y, et al. Sulfur dioxide reduces hippocampal cell death and improves learning and memory deficits in a rat model of transient global ischemia/reperfusion. Iran J Basic Med Sci 2018; 21(10): 998-1003.
13. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. Front Cell Neurosci 2014; 8: 170.
14. 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.
15. Kregel KC, Allen DL, Booth FW, Fleshner MR, Henriksen EJ, Musch TI, et al. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols. Rockville, MD: American Physiological Society; 2006. p. 23-57.
16. Zhang F, Jia J, Wu Y, Hu Y, Wang Y. The effect of treadmill training pre-exercise on glutamate receptor expression in rats after cerebral ischemia. Int J Mol Sci 2010; 11(7): 2658-69.
17. Erfani S, Khaksari M, Oryan S, Shamsaei N, Aboutaleb N, Nikbakht F. Nampt/PBEF/visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation. J Mol Neurosci 2015; 56(1): 237-43.
18. Malkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubala WJ, Szurowska E, Winklewski PJ. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. J Neuroinflammation 2019; 16(1): 15.
19. Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sato K. Activated microglia disrupt the blood-brain barrier and induce chemokines and cytokines in a rat in vitro

model. Front Cell Neurosci 2018; 12: 494.
20. Chen ZX, Xu QQ, Shan CS, Shi YH, Wang Y, Chang RC, et al. Borneol for regulating the permeability of the blood-brain barrier in experimental ischemic stroke: Preclinical evidence and possible mechanism. Oxid Med Cell Longev 2019; 2019: 2936737.
21. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. J Neuroinflammation 2019; 16(1): 142.
22. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008; 9(1): 46-56.
23. Phillips C, Fahimi A. Immune and neuroprotective effects of physical activity on the brain in depression. Front Neurosci 2018; 12: 498.
24. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab 2001; 21(1): 2-14.
25. Hoffman-Goetz L, Spagnuolo PA. Effect of repeated exercise stress on caspase 3, Bcl-2, HSP 70 and CuZn-SOD protein expression in mouse intestinal lymphocytes. J Neuroimmunol 2007; 187(1-2): 94-101.
26. Somani SM, Ravi R, Rybak LP. Effect of exercise training on antioxidant system in brain regions of rat. Pharmacol Biochem Behav 1995; 50(4): 635-9.

DOI: *10.22122/jims.v38i605.12533* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 38, No. 605, 1st Week, March 2021**

Received: 22.12.2019 Accepted: 07.10.2020 Published: 05.03.2021

The Effect of Aerobic Exercise on the Improvement of Neuronal Inflammation Caused by Cerebral ischemia: Investigation of the Role of Microglia and Astrocytes

Nabi Shamsaei[1]

Original Article

Abstract

Background: Neuronal inflammation is a complex set of interactions between inflammatory cells and molecules that occurs after cerebral ischemia, and significantly contributes to the development of ischemic pathology. In this study, the protective effect of aerobic exercise on neuronal inflammation of the hippocampus of male rats following cerebral ischemia was investigated with emphasis on the role of microglia and astrocytes.

Methods: 18 male Wistar rats weighing 250-300 g were divided into three groups of ischemia, exercise and ischemia, and sham. Rats in the exercise group ran on the treadmill for 4 weeks, 5 days a week. Cerebral ischemia was induced by blocking both common carotid arteries (CCA) for 20 minutes. To evaluate the rate of neuronal inflammation based on astrocytes and activated microglia index, expression levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ionized calcium binding adaptor molecule-1 (Iba-1) protein were determined by immunohistochemical staining.

Findings: Aerobic training reduced the number of activated astrocytes and microglia in CA1 area of hippocampus after brain ischemia ($P < 0.010$).

Conclusion: Aerobic exercise reduces neuronal inflammation by decreasing the activation of microglia and astrocytes, and has protective effects against cerebral ischemia. According to the key role of neuroinflammation in the initiation of ischemic pathology signaling, this may be an important pathway to reduce ischemic brain injury.

Keywords: Exercise; Hippocampus; Ischemia; Reperfusion; Inflammation

Citation: Shamsaei N. **The Effect of Aerobic Exercise on the Improvement of Neuronal Inflammation Caused by Cerebral ischemia: Investigation of the Role of Microglia and Astrocytes.** J Isfahan Med Sch 2021; 38(605): 958-64.

1- Assistant Professor, Department of Sports Science, School of Humanities, Ilam University, Ilam, Iran
Corresponding Author: Nabi Shamsaei, Assistant Professor in Exercise Physiology, Department of Sports Science, School of Humanities, Ilam University, Ilam, Iran; Email: n.shamsaei@ilam.ac.ir