

## تأثیر تمرینات تداومی و تناوبی شدید بر سطح عامل رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) و عامل نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) در هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالمند

مایسا مرادی<sup>۱</sup>، علی یعقوبی<sup>۲</sup>، محمدرضا جلیوند<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر تمرینات تداومی و تناوبی شدید بر سطح Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) و Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) در هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالمند بود.

**روش‌ها:** ۳۰ سر موش سالمند نر Wisatr (سن ۱۸ ماه) به‌طور تصادفی و بر اساس وزن به سه گروه تمرین تناوبی، تمرین تداومی و شاهد تقسیم شدند. تمرین تداومی به مدت ۸ هفته با شدت ۷۰-۶۵ درصد  $VO_{2max}$  و شیوه‌نامه‌ی تمرین تناوبی نیز به مدت ۸ هفته با اجرای ۵-۸ مرحله فعالیت ۲ دقیقه‌ای با شدت معادل ۱۰۰-۸۰ درصد  $VO_{2max}$  و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای، اجرا شد. نمونه‌های بافت هیپوکامپ ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین استخراج شد. از آزمون One-way ANOVA برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** سطح پروتئین BDNF هیپوکامپ در گروه تمرین تداومی ( $P < 0/002$ ) و تناوبی ( $P < 0/003$ ) به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود، اما بین سطح پروتئین BDNF هیپوکامپ در گروه تمرین تداومی و تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0/361$ ). سطح پروتئین TNF- $\alpha$  هیپوکامپ در گروه تمرین تداومی و تناوبی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ( $P = 0/001$  برای هر دو). بین سطح پروتئین TNF- $\alpha$  هیپوکامپ در گروه تمرین تداومی و تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0/639$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرین تداومی و تناوبی روی نوار گردان از طریق افزایش سطوح TNF- $\alpha$ ، محتوای BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر سالمند را افزایش می‌دهد و بنابراین، تمرینات ورزشی تداومی و تناوبی شدید، می‌تواند از تحلیل سیستم عصبی ناشی از سالمندی، از طریق بهبود سطح BDNF جلوگیری کند.

**واژگان کلیدی:** تمرینات تداومی و تناوبی شدید؛ عامل رشد عصبی مشتق از مغز؛ عامل نکروز تومور آلفا؛ موش‌های صحرایی

**ارجاع:** مرادی مایسا، یعقوبی علی، جلیوند محمدرضا. تأثیر تمرینات تداومی و تناوبی شدید بر سطح عامل رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) و عامل نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) در هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالمند. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۲۸): ۴۲۰-۴۱۴.

پروتئین‌های ترشحی، بسیاری از نقش‌های بیولوژیکی خود را از طریق اتصال و فعال‌سازی گیرنده‌های کیناز وابسته به تروپومیوزین (Tropomyosin receptor kinase یا Trk) اعمال می‌کنند (۱). NGF، TrkA را فعال می‌کند؛ BDNF و NT-4/5 به TrkB متصل می‌شود و آن را فعال می‌کند و NT-3، TrkC را فعال می‌کند (۲). پس از اتصال BDNF به TrkB، چندین آبشار سیگنالینگ درون سلولی از طریق فعل و انفعالات پروتئین و پروتئین فعال می‌شود که رشد و بقای سلول‌های

### مقدمه

نرون‌های عصبی برای رشد، بقا و عملکرد مناسب خود به نوروتروفین‌ها وابسته می‌باشند. در این بین، توجه زیادی به عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor یا BDNF) و عملکرد آن در شرایط طبیعی و بیماری‌زایی جلب شده است. خانواده‌ی نوروتروفین‌ها شامل BDNF، عامل رشد عصبی (Nerve growth factor یا NGF)، نوروتروفین-۳ (Neurotrophin-3 یا NT-3) و NT-4/5 می‌باشد. این

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بنجورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بنجورد، ایران

۲- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بنجورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بنجورد، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بنجورد، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: علی یعقوبی؛ استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بنجورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بنجورد، ایران

Email: yaghoubiali65@gmail.com

این وجود، اثراتشان روی نروتروفین‌ها در تعامل با شدت‌های مختلف تمرین ورزشی به خوبی تعیین نشده است. در نتیجه، نتایج تحقیق حاضر برای یافتن راهبردهای بالقوه و طراحی تمرین و یافتن شیوه‌نامه‌ی تمرین مناسب برای پیش‌گیری از انحطاط عصبی ناشی از سالمندی، مفید خواهد بود. بنابراین، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر تمرینات تناوبی و تناوبی شدید بر سطح BDNF و TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر سالمند بود.

### روش‌ها

پژوهش حاضر، از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون به همراه گروه شاهد بود. بدین منظور، ۳۰ سر موش سالمند نر نژاد Wistar (۱۸ ماهه) (۲۴) از آزمایشگاه حیوانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت خریداری شد و مطابق با خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی در قفس‌های ۴ تایی و تحت شرایط استاندارد (چرخه‌ی ۱۲ ساعته‌ی روشنایی - تاریکی، دمای  $25 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از یک هفته‌ی آشنایی و سازگاری با محیط جدید، موش‌های صحرایی نر سالمند به طور تصادفی و بر اساس وزن به سه گروه تمرین تناوبی، تمرین تناوبی و شاهد با تعداد برابر در هر گروه (۱۰ = n) تقسیم شدند. در ادامه، موش‌های نر سالمند با راه رفتن و دویدن بر روی نوار گردان آشنا شدند. پس از یک هفته‌ی آشناسازی، بیشترین سرعت دویدن با استفاده از آزمون عملکرد ورزشی مدرج برآورد شد. آن‌گاه، موش‌های گروه‌های تجربی در هشت هفته‌ی تمرینات تناوبی یا تمرین تناوبی دویدن روی نوار گردان شرکت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی و پس از ناشتایی شبانه، تمامی موش‌ها بیهوش شدند و بافت‌برداری صورت گرفت. تمامی مداخلات حیوانی مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مؤسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد (با کد IR.IAU.BOJNOURD.REC.1398.010) انجام شد.

**آزمون عملکرد ورزشی مدرج:** بعد از ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین، آزمون دویدن موش‌های صحرایی شروع و سرعت نوارگردان هر ۲ دقیقه یک‌بار به میزان ۲-۱/۸ متر/دقیقه افزایش یافت، تا جایی که حیوانات دیگر قادر به دویدن نباشند. سرعتی که در آن  $VO_{2max}$  به دست می‌آید، به عنوان سرعت بیشینه تعریف شد. پژوهش صورت گرفته نشان می‌دهد ارتباط بالایی بین سرعت نوار گردان و  $VO_{2max}$  موش‌های صحرایی نر سالمند وجود دارد (۰/۹۸- $t = 0.005$ ,  $P < 0.005$ ) (۱۳).

**شیوه‌نامه‌ی تمرین تناوبی:** شیوه‌نامه‌ی تمرین تناوبی به مدت هشت هفته و ۵ جلسه در هفته بر روی نوار گردان (شیب صفر درجه) اجرا شد.

عصبی، آغاز رشد و ظهور نوریت (فرایند نوریت به هر گونه برآمدگی از بدن یک نورون اشاره دارد) و مسیریابی را تنظیم کند (۱). همچنین، می‌تواند فرایندهای سازمان‌دهی مجدد سیناپسی مختلف نظیر تشکیل و نگهداری دندریت‌ها و خارهای دندریتی را میانجی‌گری کند (۳). حذف  $TrkB$  یا BDNF، منجر به آتروفی سلول، انحطاط دندریت و از بین رفتن نورنی می‌شود (۴). مطالعات نشان داده‌اند سطوح پلاسماهی BDNF و یا گیرنده‌های آن در افراد سالمند کاهش می‌یابد و رابطه‌ای منفی بین سطوح این عامل و سن وجود دارد. این رابطه‌ی منفی بین افزایش سن و کاهش عملکرد و ظرفیت‌های شناختی نیز وجود دارد. رویدادی که با تغییر در رونویسی ژن‌های درگیر در شکل‌پذیری سیناپسی همراه است. به هر حال، این اجماع وجود دارد که افزایش سطوح پروتئین BDNF، می‌تواند در افراد سالمند حجم هیپوکامپ را افزایش دهد، حافظه‌ی فضایی را بهبود بخشد و موجب افزایش اجزای شناختی شود (۵).

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که فشار اکسایشی و شرایط پیش‌تهایی، بیان نروتروفین‌ها را افزایش می‌دهند. عامل نکروز تومور آلفا (Tumor Necrosis Factor -  $TNF-\alpha$ )، سیتوکین پیش‌تهایی مهمی است که به دنبال فعال‌سازی انواع مختلف سلول‌های ایمنی و ساختارهای موجود در مغز مانند آستروسیت‌ها و سلول‌های گلیال بیان و تولید می‌شود و بیان BDNF را در مغز افزایش می‌دهد (۶). Saha و همکاران، بیان داشتند که شرایط پیش‌تهایی که افزایش  $TNF-\alpha$  را در پی دارد، موجب افزایش بیان BDNF آستروسیت‌ها و بازدارنده‌های آن‌ها موجب کاهش بیان BDNF می‌شوند (۷). همچنین، Balkowiec-Iskra و همکاران، گزارش کردند که قرار دادن سلول‌های عصبی کشت شده در معرض  $TNF-\alpha$ ، موجب افزایش بیان BDNF می‌گردد (۸).

شناسایی عواملی که سطح نروتروفین‌ها را در مغز تنظیم می‌کنند، هدف مهمی برای افزایش عملکرد و سلامت مغز می‌باشد (۹). تمرین و فعالیت ورزشی، راهکار مهمی برای یکی از رویکردهای حمایتی و غیر تهاجمی برای افزایش سطوح نروتروفین‌ها در مغز می‌باشد. در این راستا، Garcia-Valles و همکاران نشان دادند که تمرین روزانه‌ی نوار گردان از کاهش BDNF ناشی از افزایش سن در موش‌های ۲۰ و ۲۶ ماهه جلوگیری می‌کند (۱۰). طاهری چادرنشین و همکاران، نشان دادند که سطح  $TNF-\alpha$  و BDNF در اثر تمرین ورزشی شدید روی نوار گردان افزایش می‌یابد (۱۱).

تحقیقات مختلفی به بررسی ساز و کارهای درگیر در افزایش BDNF به دنبال فعالیت ورزشی با شدت پایین و متوسط پرداخته‌اند (۱۲)، اما اثر تمرین طولانی مدت با شدت‌های مختلف و ساز و کارهای احتمالی ناشی از آن، به خوبی درک نشده است. همان‌طور که در مطالعات آزمایشگاهی گزارش شده است، شرایط پیش‌تهایی ( $TNF-\alpha$ ) بیان نروتروفین‌ها را در ساختارهای مختلف مغزی افزایش می‌دهند (۷). با

نتایج آن در جدول ۱ آمده است.

تعداد نمونه‌ها در تمام گروه‌ها ۱۰ سر بود که در طی دورهی پژوهش با ریزش در گروه تمرین تناوبی و شاهد همراه بود که در نهایت در هر گروه، ۹ سر باقی ماندند، اما در موش‌های گروه تمرین تناوبی تغییری ایجاد نشد. با توجه به جدول ۱ و سطح معنی‌داری گزارش شده، می‌توان دریافت گروه‌ها در گروه‌بندی اولیه و انتهای دورهی تحقیق تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ( $P > 0/05$ ).

جدول ۱. مقایسه‌ی وزن آزمودنی‌ها در پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه‌های

مورد مطالعه

گروه‌ها	مرحله	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون
شاهد	۳۷۳/۵۸ ± ۴۱/۸۳	۳۸۱/۹۰ ± ۵۹/۹۱
تمرین تناوبی	۳۷۱/۵۸ ± ۳۵/۸۳	۳۶۴/۳۷ ± ۴۱/۲۶
تمرین تناوبی	۳۶۹/۷۳ ± ۳۸/۹۴	۳۵۹/۶۶ ± ۶۸/۸۸
مقدار P	۰/۸۹۷	۰/۱۲۱

به منظور مقایسه‌ی سطوح پروتئینی BDNF و TNF- $\alpha$  هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق، از آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. در جدول ۲، یافته‌های آزمون آماری در خصوص مقایسه‌ی اثر تمرین تناوبی و تمرین تناوبی بر سطح BDNF و TNF- $\alpha$  هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر سالمند در گروه‌های مورد مطالعه ارائه شده است.

بر اساس یافته‌های موجود در جدول ۲، بین میانگین سطوح BDNF ( $P = 0/002$ ) و TNF- $\alpha$  ( $P = 0/001$ ) هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر سالمند در گروه‌های تحقیق، اختلاف معنی‌داری وجود داشت.

**سطوح پروتئینی BDNF هیپوکامپ گروه‌های مورد مطالعه:** بر اساس نتایج حاصل از آزمون تعقیبی Tukey، سطح پروتئین BDNF هیپوکامپ در گروه تمرین تناوبی به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ( $P = 0/002$ ). همچنین، سطح این شاخص در گروه تمرین تناوبی به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ( $P = 0/003$ )، اما بین سطح پروتئین BDNF هیپوکامپ در گروه تمرین تناوبی و تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0/361$ ).

این شیوه‌نامه با شدت ۷۰-۶۵ درصد  $VO_{2max}$  بود. سرعت نوار گردان از ۱۸ متر/دقیقه به ۲۰ متر/دقیقه و مدت تمرین نیز از ۲۵ دقیقه به ۴۰ دقیقه رسید. همچنین، ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با شدت پایین در ابتدا و انتهای هر جلسه‌ی تمرینی اجرا شد (۱۳).

**شیوه‌نامه‌ی تمرین تناوبی:** شیوه‌نامه‌ی تمرین تناوبی نیز به مدت هشت هفته و ۵ جلسه در هفته بر روی نوار گردان (شیب صفر درجه) اجرا شد. این شیوه‌نامه، شامل اجرای ۵-۸ مرحله فعالیت ۲ دقیقه‌ای با شدت معادل ۱۰۰-۸۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای با شدت معادل ۵۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه بود. بر این اساس، سرعت دویدن در هفته‌ی اول از ۲۲ متر/دقیقه به ۳۱ متر/دقیقه در دو هفته‌ی پایانی رسید. همچنین، تعداد تکرار تناوب در هفته‌ی اول از ۵ تکرار به ۸ تکرار در هفته‌ی چهارم رسید و در ادامه نیز با ۸ تکرار اجرا شد. همچنین، ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با شدت پایین در قبل و بعد از هر جلسه‌ی تمرینی در نظر گرفته شد (۱۳).

**وسترن بلات:** برای اندازه‌گیری مقادیر پروتئینی BDNF و TNF- $\alpha$  از روش وسترن بلات استفاده شد. آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه از شرکت Santa Cruz Biotechnology, Inc مورد استفاده قرار گرفتند و تمام مراحل توسط متخصص علوم آزمایشگاهی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد.

**روش‌های آماری:** از آزمون Shapiro-Wilk جهت بررسی توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد. جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت میانگین پس‌آزمون متغیرها بین گروه‌های تحقیق، از آزمون One-way ANOVA استفاده گردید. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در این بخش، اطلاعات توصیفی مربوط به وزن موش‌ها در ابتدا و انتهای دورهی پژوهش ارائه شده است. جهت اطمینان از همگن بودن گروه‌ها از نظر وزن در پیش‌آزمون، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد که

جدول ۲. مقایسه‌ی سطوح شاخص‌های تحقیق (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) در هیپوکامپ گروه‌های مورد مطالعه و یافته‌های آزمون ANOVA

شاخص	شاهد	تمرین تناوبی	تمرین تناوبی	F	مقدار P
BDNF (نسبت BDNF/B-actin)	۱/۰۷ ± ۰/۳۹	۱/۲۱ ± ۰/۲۱	۱/۳۴ ± ۰/۹۸	۱/۱۲	۰/۰۰۲*
TNF- $\alpha$ (نسبت TNF- $\alpha$ /B-actin)	۱/۰۲ ± ۰/۶۱	۲/۲۷ ± ۰/۸۸	۲/۶۳ ± ۰/۹۷	۵/۹۸	۰/۰۰۱*

\* نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه در سطح  $P < 0/05$

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor-alpha

همکاران افزایش تدریجی  $TNF-\alpha$  مغز موش‌های صحرایی بعد از ۲ و ۳ هفته تمرین ورزشی دویدن روی نوار گردان را گزارش کردند (۱۵). همچنین، نوع تمرین ورزشی ممکن است پاسخ متفاوتی در محتوای  $TNF-\alpha$  مغز ایجاد کند؛ چرا که Siamilis و همکاران، نشان دادند که تمرین ورزشی شنا، موجب کاهش بیان  $TNF-\alpha$  در مغز و نخاع شوکی موش‌ها می‌شود (۱۹). همچنین، حسینی و همکاران، عنوان داشتند که تمرین مقاومتی، موجب کاهش  $TNF-\alpha$  مغز موش‌های مبتلا به آنسفالومیلیت می‌گردد (۲۰). گذشته از این، Gordon و همکاران در تحقیقی عنوان داشته‌اند که بیان ژنی  $TNF-\alpha$  در مخچه و کورتکس موش‌های BL57C/6 به دنبال دویدن در سرایشی افزایش می‌یابد و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-۱ (MCP-1 یا Monocyte Chemoattractant Protein-1) نقش مهمی در این رخداد بازی می‌کند. با وجود این، در موش‌هایی که MCP-1 آن‌ها ناک اوت شده بودند، چنین افزایشی مشاهده نشد (۲۱). به طور کلی، به نظر می‌رسد افزایش  $TNF-\alpha$  مغز ناشی از عبور  $TNF-\alpha$  سیستمی به داخل مغز، موجب افزایش فعال‌سازی سلول‌های گلیال و آستروسیت‌ها، MCP-1 و کاهش یا عدم تغییر در سطوح اینترلوکین ۶ (Interleukin6 یا IL6) و IL10 شود.

در حال حاضر، شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که تمرین ورزشی با شدت پایین تا متوسط، یک عامل مهم در برابر بیماری‌های عصب شناختی است که از طریق افزایش نروتروفین‌ها بر حافظه و عملکردهای حرکتی تأثیر می‌گذارد (۲۲). نروتروفین BDNF، به عنوان فراوان‌ترین نروتروفین با وزن مولکولی ۱۴ کیلودالتون، به طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) توزیع شده است و با حافظه و فرایندهای یادگیری رابطه دارد (۱۹). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هر دو نوع تمرین تناوبی و تناوبی شدید، سطح BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر را افزایش می‌دهند. یک همبستگی مثبت و معنی‌دار بین محتوای پروتئین BDNF و بهبود یادگیری و عملکرد در آزمون ماز آبی گزارش شده است (۲۳).

همچنین Berchtold و همکاران، عنوان داشتند افزایش سطح BDNF هیپوکامپ ناشی از افزایش تبدیل proBDNF به BDNF بالغ به دنبال ۲۸ روز دویدن روزانه و یک روز در میان روی چرخ دوار می‌باشد (۹). در این راستا، Whiteman و همکاران نیز عنوان داشتند که تمرین ورزشی از طریق افزایش بیان و فعال‌سازی فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن بافتی، افزایش تبدیل proBDNF به BDNF بالغ را موجب می‌گردد (۲۴). افزایش سطح IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) به عنوان یک ساز و کار محتمل برای افزایش BDNF ناشی از تمرین ورزشی با شدت پایین تا متوسط یاد شده است. Ma و همکاران،

سطوح پروتئینی  $TNF-\alpha$  هیپوکامپ گروه‌های تحقیقی: بر اساس نتایج حاصل از آزمون تعقیبی Tukey، سطح پروتئین  $TNF-\alpha$  هیپوکامپ در گروه تمرین تناوبی به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ( $P = 0/001$ ). همچنین، سطح این شاخص در گروه تمرین تناوبی به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ( $P = 0/001$ )، اما بین سطح پروتئین  $TNF-\alpha$  هیپوکامپ در گروه تمرین تناوبی و تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0/639$ ).

## بحث

تمرینات ورزشی چندین مسیر انتقال سیگنال درگیر در محافظت عصبی را از طریق بیان و تولید  $TNF-\alpha$  فعال می‌کند (۱۱). عامل پیش التهابی  $TNF-\alpha$  می‌تواند اثرات دوگانه‌ای (مثبت یا منفی) روی عملکردهای مغزی بسته به نوع بیش بیانی خود در مغز داشته باشد (۱۴-۱۵). بیش بیانی  $TNF-\alpha$  طی شرایط پاتولوژیک حاد و تمرین ورزشی مزمن رخ می‌دهد و در حالتی که شرایط پیش التهابی ایجاد شده در اثر افزایش  $TNF-\alpha$  با اتصال آن به گیرنده‌ی نوع ۱ همراه باشد، فرایند NF- $\kappa$ B فعال می‌شود و باعث رونویسی ژن‌های درگیر در تکثیر و زنده ماندن سلول‌ها می‌گردد و سازگاری‌های مثبت در سیستم عصبی مرکزی را به همراه دارد (۱۵). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که دویدن روی نوار گردان به دو صورت تناوبی و تناوبی شدید سطح  $TNF-\alpha$  هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالمند را در پی دارد. هم‌راستا با تحقیق حاضر، نتایج تحقیق طاهری چادرنشین و همکاران نشان داد که سطح  $TNF-\alpha$  مغز، به عنوان یک شاخص پیش التهابی، به طور معنی‌داری در اثر تمرین ورزشی دویدن روی نوار گردان با شدت بالا افزایش می‌یابد (۱۱)، اما Lira و همکاران، بیان کردند که تمرین استقامتی با شدت متوسط، تأثیری روی سطح  $TNF-\alpha$  هیپوتالاموس موش‌های صحرایی ندارد (۱۶). بخشی از افزایش سطح  $TNF-\alpha$  در مغز، می‌تواند ناشی از تغییرات سطح  $TNF-\alpha$  محیطی باشد که از سد خون مغز عبور می‌کند و وارد مغز می‌شود (۸). به طور کلی، بیان شده است که افزایش  $TNF-\alpha$  ناشی از تمرین ورزشی، به خاطر افزایش ورود  $TNF-\alpha$  گردش خون محیطی به داخل مغز و فعال‌سازی و تکثیر بیشتر سلول‌های تولیدکننده‌ی آن در سیستم عصبی مغز می‌باشد (۱۷). در این ارتباط نشان داده شده است که پس از ۱۰ هفته تمرین ورزشی، در فعالیت میکروگلیاهای مغز به عنوان بخشی از دستگاه حفاظتی سیستم عصبی، افزایش معنی‌داری به وجود می‌آید (۱۷). همچنین، بعد از فعالیت دویدن، افزایش تکثیر و فعالیت آستروسیت‌ها اتفاق می‌افتد (۱۸).

علاوه بر این، به نظر می‌رسد که حداقل زمان لازم برای افزایش میزان  $TNF-\alpha$  مغز بیش از یک هفته تمرین باشد؛ چرا که Ding و

معنی‌داری بین رادیکال‌های آزاد و عوامل التهابی و BDNF در طناب نخاعی موش‌های صحرایی گزارش کرده‌اند (۱۹). به تازگی، de Almeida و همکاران افزایش هم‌زمان در محتوای TNF- $\alpha$  و BDNF هیپوکامپ موش‌های جوان ناشی از تمرین شدید را گزارش کرده‌اند (۲۸). جالب این که التهاب مزمن در طی تمرین شدید رخ می‌دهد؛ Ogonovszky و همکاران، افزایش BDNF در طی تمرین ورزشی شدید را به التهاب نسبت داده‌اند (۲۹). همچنین، طاهری چادرنشین و همکاران، بیان داشتند که دویدن شدید روی نوار گردان از طریق افزایش سطوح TNF- $\alpha$ ، محتوای BDNF را در بافت مغز موش‌های صحرایی Albino wistar افزایش می‌دهد (۱۱).

### نتیجه‌گیری

در مجموع BDNF و TNF- $\alpha$  افزایش مشابهی را به دنبال تمرین تناوبی و تناوبی شدید در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر سالمند نشان دادند. مجموعه‌ی این شواهد، مبین این هستند که به احتمال زیاد، تغییرات ایجاد شده در BDNF هیپوکامپ موش‌های سالمند، ممکن است در ارتباط با افزایش عوامل پیش‌التهابی ناشی از تمرینات شدید باشد و بنابراین، تمرینات ورزشی تناوبی و تناوبی شدید، می‌تواند از تحلیل سیستم عصبی ناشی از سالمندی از طریق بهبود سطح BDNF جلوگیری کند. از این رو، تمرینات ورزشی تناوبی و تناوبی می‌توانند جهت پیش‌گیری از بیماری‌های ناشی از سالمندی در سیستم عصبی مورد استفاده قرار گیرند.

### تشکر و قدرانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی فیزیولوژی ورزش گرایش فعالیت بدنی و تندرستی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد می‌باشد. بدین وسیله، از تمامی کسانی که ما را در انجام مراحل مختلف تحقیق یاری کردند، تشکر و قدرانی می‌گردد.

عنوان داشتند که دوره‌های کوتاه مدت تمرین ورزشی از طریق افزایش محتوای IGF-1، موجب افزایش سطح BDNF هیپوکامپ می‌شود (۶). اگر چه قسمت عمده‌ی IGF-1 در کبد تولید می‌شود، اما تمرین ورزشی، برداشت IGF-1 موجود در گردش خون توسط سیستم عصبی مرکزی را افزایش می‌دهد (۲۵). گذشته از این، هورمون پپتیدی IGF-1 در خود نرون‌ها و سلول‌های گلیال موجود در CNS نیز تولید می‌شود. IGF-1 با اتصال به گیرنده‌اش (IGF-R1) و فعال‌سازی مسیرهای پیام‌دهی MAPK و Akt/K3PI، موجب افزایش بیان BDNF و در نهایت، افزایش نرون‌زایی در هیپوکامپ می‌گردد (۶). به تازگی، در یک مطالعه عنوان شده است که IGF-1 در پردازش و تبدیل proBDNF به BDNF بالغ نیز نقش دارد (۲۵). به علاوه، Mendez و همکاران در مطالعه‌ی گزارش کرده‌اند که IGF-1 موجب افزایش بیان و فعال‌سازی گیرنده‌ی استروژن می‌شود (۲۶) و در یک نقش تعاملی با آن، افزایش بیان BDNF را در پی دارد (۶). استروژن و گیرنده‌های آن، از طریق فعال‌سازی و فسفوریله شدن مسیر CREB/Akt/PKA و CREB/MAPK، موجب افزایش سطوح BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی ماده می‌شوند (۲۷). به طور کلی، افزایش تبدیل proBDNF به شکل بالغ آن، IGF-1 و استروژن و کاهش غلظت کورتیکوسترون به عنوان ساز و کارهای ممکن برای افزایش نروتروفین‌ها به دنبال تمرین ورزشی مطرح شده‌اند.

شيوه‌نامه‌های تمرینی مطالعه‌ی حاضر، موجب افزایش سطح TNF- $\alpha$  شدند. با استفاده از روش‌های مختلف نشان داده شده است که TNF- $\alpha$  موجب انتقال زیر واحد p:65p50 کمپلکس NF- $\kappa$ B از سیتوپلاسم به هسته و اتصال آن به جایگاه هدف در DNA می‌شوند و از این طریق، بیان BDNF را افزایش می‌دهد (۱۹، ۱۴). همچنین، عوامل فشار اکسایشی و پیش‌التهابی، CREB را فسفوریله و بیان BDNF را افزایش می‌دهند (۷). در این زمینه، همبستگی مثبت و

### References

1. Baydyuk M, Xu B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 254.
2. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361(1473): 1545-64.
3. Orefice LL, Waterhouse EG, Partridge JG, Lalchandani RR, Vicini S, Xu B. Distinct roles for somatically and dendritically synthesized brain-derived neurotrophic factor in morphogenesis of dendritic spines. *J Neurosci* 2013; 33(28): 11618-32.
4. Gorski JA, Zeiler SR, Tamowski S, Jones KR. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J Neurosci* 2003; 23(17): 6856-65.
5. Palomer E, Martin-Segura A, Baliyan S, Ahmed T, Balschun D, Venero C, et al. Aging triggers a repressive chromatin state at BDNF promoters in hippocampal neurons. *Cell Rep* 2016; 16(11): 2889-900.
6. Ma X, Hamadeh MJ, Christie BR, Foster JA, Tamopolsky MA. Impact of treadmill running and sex on hippocampal neurogenesis in the mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2012; 7(4): e36048.
7. Saha RN, Liu X, Pahan K. Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF-alpha: A case for the neuroprotective role of cytokine. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1(3): 212-22.
8. Balkowiec-Iskra E, Vermehren-Schmaedick A, Balkowiec A. Tumor necrosis factor-alpha increases brain-derived neurotrophic factor expression in

- trigeminal ganglion neurons in an activity-dependent manner. *Neuroscience* 2011; 180: 322-33.
9. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 133(3): 853-61.
  10. Garcia-Valles R, Gomez-Cabrera MC, Rodriguez-Manas L, Garcia-Garcia FJ, Diaz A, Noguera I, et al. Life-long spontaneous exercise does not prolong lifespan but improves health span in mice. *Longev Healthspan* 2013; 2(1): 14.
  11. Taheri Chadorneshin H, Afzalpour ME, Abtahi H, Foadoddini M. Effect of intense exercise training on hydrogen peroxide, tumor necrosis factor-alpha and the selected neurotrophins in Rat's Brain. *Ofogh-e Danesh* 2015; 20(4): 231-6. [In Persian].
  12. Groover AL, Ryals JM, Guilford BL, Wilson NM, Christianson JA, Wright DE. Exercise-mediated improvements in painful neuropathy associated with prediabetes in mice. *Pain* 2013; 154(12): 2658-67.
  13. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Hoper AC, Larsen TS, Aasum E. High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. *Diabetes* 2013; 62(7): 2287-94.
  14. Figiel I. Pro-inflammatory cytokine TNF-alpha as a neuroprotective agent in the brain. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2008; 68(4): 526-34.
  15. Ding YH, Young CN, Luan X, Li J, Rafols JA, Clark JC, et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathol* 2005; 109(3): 237-46.
  16. Lira FS, Yamashita AS, Rosa JC, Tavares FL, Caperuto E, Carnevali LC, et al. Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in anorectic-cachectic rats. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8(1): 60.
  17. Kohman RA, Bhattacharya TK, Wojcik E, Rhodes JS. Exercise reduces activation of microglia isolated from hippocampus and brain of aged mice. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 114.
  18. Li J, Ding YH, Rafols JA, Lai Q, McAllister JP, Ding Y. Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neurosci Lett* 2005; 386(3): 160-4.
  19. Siamilis S, Jakus J, Nyakas C, Costa A, Mihalik B, Falus A, et al. The effect of exercise and oxidant-antioxidant intervention on the levels of neurotrophins and free radicals in spinal cord of rats. *Spinal Cord* 2009; 47(6): 453-7.
  20. Hosseini SM, Fallah-Mohammadi Z, Feizi F. The effect of high-intensity resistance exercise period on the levels of interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the brain of lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(422): 270-7. [In Persian].
  21. Gordon BT, McClellan J, Murphy EA, Carmichael MD, Davis JM. MCP-1<sup>-/-</sup> Mice Show Blunted Inflammatory Cytokine Response and Improved Recovery Following Exercise-Induced Muscle Damage. *FASEB J* 2012; 26(3): 1142-51.
  22. Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur J Neurosci* 2011; 33(7): 1264-74.
  23. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience* 2010; 167(3): 588-97.
  24. Whiteman AS, Young DE, He X, Chen TC, Wagenaar RC, Stern CE, et al. Interaction between serum BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults. *Behav Brain Res* 2014; 259: 302-12.
  25. Zebrowska A, Hall B, Maszczyk A, Banas R, Urban J. Brain-derived neurotrophic factor, insulin like growth factor-1 and inflammatory cytokine responses to continuous and intermittent exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 144: 126-36.
  26. Mendez P, Wandosell F, Garcia-Segura LM. Cross-talk between estrogen receptors and insulin-like growth factor-I receptor in the brain: Cellular and molecular mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 2006; 27(4): 391-403.
  27. Marosi K, Felszeghy K, Mehra RD, Radak Z, Nyakas C. Are the neuroprotective effects of estradiol and physical exercise comparable during ageing in female rats? *Biogerontology* 2012; 13(4): 413-27.
  28. de Almeida AA, Gomes da SS, Fernandes J, Peixinho-Pena LF, Scorza FA, Cavalheiro EA, et al. Differential effects of exercise intensities in hippocampal BDNF, inflammatory cytokines and cell proliferation in rats during the postnatal brain development. *Neurosci Lett* 2013; 553: 1-6.
  29. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, et al. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neurochem Int* 2005; 46(8): 635-40.

## The Effect of Intense Continuous and Interval Training on the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Hippocampus of Old Rats

Maysa Moradi<sup>1</sup>, Ali Yaghoubi<sup>2</sup>, Mohammad-Reza Jalilvand<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The present study aimed to evaluate the effect of intense continuous and interval training on the levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in hippocampus of old rats.

**Methods:** 30 old male Wistar rats (18 weeks old) were divided into 3 groups of interval training, continuous training, and control. Continuous training was performed for 8 weeks with 65% to 70%  $VO_{2max}$  and interval training was performed 8 weeks with 5-8 repetitions of 2 minutes of working with 80%-100%  $VO_{2max}$  and 2 minutes active rest with 50% of  $VO_{2max}$ . Hippocampal samples were extracted 48 hours after the last training session to measure protein levels of BDNF and TNF- $\alpha$ . One-way ANOVA and Tukey post hoc tests were used for data analysis.

**Findings:** Hippocampus BDNF levels in continuous ( $P = 0.002$ ) and interval training ( $P = 0.003$ ) groups were significantly higher than the control group. But no significant differences were found in BDNF levels between continuous and interval training groups ( $P = 0.361$ ). TNF- $\alpha$  levels in continuous and interval training groups were significantly higher than the control group ( $P = 0.001$  for both). But no significant differences were found in TNF- $\alpha$  levels between continuous and interval training groups ( $P = 0.639$ ).

**Conclusion:** Intense continuous and interval training increase BDNF levels in the hippocampus of the elderly rats through increasing TNF- $\alpha$  levels; thus, intense continuous and interval training can prevent aging of the nervous system by improving BDNF levels.

**Keywords:** High-intensity interval training; Brain-derived neurotrophic factor; Tumor necrosis factor-alpha; Rats

**Citation:** Moradi M, Yaghoubi A, Jalilvand MR. **The Effect of Intense Continuous and Interval Training on the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Hippocampus of Old Rats.** J Isfahan Med Sch 2021; 39(628): 414-20.

1- Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

2- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

3- Assistant Professor, Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

**Corresponding Author:** Ali Yaghoubi, Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran; Email: yaghoubiali65@gmail.com