مجله دانشگاه علوم پزشکی فسا | سال دهم | شماره ۱ | بهار ۱۳۹۹

مقاله پژوهشی

تغییرات بیان ژن فاکتور نکروز دهنده‌ی توموری- آلفا در هیپوکامپ رت‌ها متعاقب سکته مغزی و تمرین استقامتی

رقیه احمدی، عبدالحسین طاهری کلانی*

گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۰۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: التهاب نقش برجسته‌ای در رخداد بیماری‌های عصبی دارد و عوامل پیش‌التهابی مثل فاکتور نکروز دهنده‌ی توموری- آلفا (TNF-α) سبب افزایش واکنش‌های التهابی در مغز می‌شوند. پژوهش حاضر، باهدف تعیین اثر هشت هفته تمرین استقامتی پس از القای سکته بر بیان ژنی TNF-α در هیپوکامپ رت‌های نر نژاد ویستار اجرا گردید.

مواد و روش‌ها: بیست‌ویک سَر رت صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (وزن ۲۵۲-۲۱۰ گرم) به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: کنترل، سکته و سکته+ تمرین. گروه تمرین استقامتی طی هشت هفته به مدت ۵۰- ۲۰ دقیقه و با سرعت ۳۰- ۱۸ متر بر دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته روی نوارگردان دویدند. برای القای سکته مغزی هر دو سرخرگ کاروتید مشترک (CCA) به مدت ۴۵ دقیقه مسدود شد. چهل‌وهشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها معدوم شده و با استفاده از تکنیک Real Time-PCR بیان ژن TNF-α در سطح هیپوکامپی رت‌ها اندازه‌گیری شد.

نتایج: نتایج نشان داد، تمرین استقامتی متعاقب ایسکمی مغزی میزان بیان ژن TNF-α در سطح هیپوکامپ رت‌ها را کاهش داد (p=۰/۰۰۰۱). همچنین، بیان ژن TNF-α در سطح هیپوکامپی رت‌ها پس از القای سکته مغزی به‌طور معناداری افزایش یافت (p=۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: می‌توان گفت که هشت هفته تمرین استقامتی می‌تواند عوامل پیش‌التهابی مرتبط با سکته مغزی را از طریق کاهش بیان ژن TNF-α تحت تأثیر قرار دهد؛ بنابراین، پیشنهاد می‌شود که برای پیشگیری از عوارض عصبی مرتبط با سکته مغزی از تمرینات استقامتی به‌عنوان یک درمان غیر دارویی استفاده شود.

کلمات کلیدی: التهاب، TNF-α، هیپوکامپ، سکته مغزی، تمرین استقامتی

مقدمه

باوجود پیشرفت‌های درمانی اخیر، سکته ایسکمیک یک مشکل بغرنج با آثار اجتماعی- اقتصادی گسترده در سرتاسر جهان است (۱). سکته ایسکمیک حاد رایج‌ترین نوع سکته است و بیش از ۸۰ درصد انواع سکته‌ها را شامل می‌شود (۲). هرساله بیش از ۵/۵ میلیون نفر در سطح جهان و هزاران نفر در ایران جان خود را براثر سکته مغزی از دست می‌دهند که دوسوم از آمار جان‌باختگان مربوط به کشورهای درحال‌توسعه است (۳).

امروزه مشخص‌شده است که التهاب پس از سکته، مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و سلول‌های ایمنی از قبیل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به‌طورمعمول به‌وسیله‌ی نوروپاتولوژیست‌ها برای تعیین سن تقریبی ضایعات مغزی- عروقی استفاده می‌شود (۴). معمولاً تصور بر این بوده که التهاب صرفاً یک واکنش به آسیب بافتی است، درحالی‌که شواهد رو به رشدی آن را به‌عنوان عامل مشارکت‌کننده کلیدی در بیماری‌های مغزی- عروقی به‌ویژه سکته مغزی معرفی کرده‌اند (۲).

گزارش‌های اخیر نشان داده‌اند که عناصر سیستم ایمنی در همه‌ی مراحل آبشار ایسکمی شامل رویدادهای حاد درون عروقی

*نویسنده مسئول: **عبدالحسین طاهری کلانی**، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلام، ایلام، ایران
Email: htaheriedu@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3668-0266

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]

و فرایندهای پارانشیمی (Parenchymal processes) که منجر به آسیب مغزی و متعاقب آن ترمیم بافتی می‌شوند، دخالت دارند (۵). از طرفی ایسکمی مغزی از طریق سیستم عصبی خودکار، اثر مهاری قوی بر ارگان‌های لنفوئیدی اعمال کرده و بروز عفونت-ها را در آینده تسریع می‌کند که عاملی اساسی در مرگ‌ومیر ناشی از سکته است (۶، ۷)؛ بنابراین، سیستم ایمنی ارتباطی قوی با رویدادهای اساسی تعیین‌کننده‌ی سرنوشت ایسکمی مغزی و بقای بیماران پس از سکته مغزی دارد (۵).

سایتوکاین‌ها، به‌عنوان پروتئین‌های شبه هورمونی محلول تعریف می‌شوند. بااین‌حال در مقایسه با هورمون‌ها که توسط بافت‌های اندوکرین ویژه سنتز می‌شوند، سایتوکاین‌ها توسط انواعی از سلول‌ها همچون سلول‌های ایمنی، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ذخیره کننده‌ی چربی، ترشح می‌شوند. به‌علاوه، سنتز آن‌ها توسط دسته‌ی بزرگی از محرک‌ها شامل رادیکال‌های آزاد، صفحات بافتی و عوامل عفونی فعال می‌شود (۸). سایتوکاین‌ها فعالیت‌های متنوعی در سیستم عصبی دارند و پاسخ‌های عصبی به بیماری و آسیب را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۹). اگرچه عمل فیزیولوژیکی سایتوکاین‌ها ممکن است موجب حفظ یا برقراری مجدد هموستاز شود، بااین‌وجود تولید درازمدت یا بیش‌ازحد آن‌ها می‌تواند سبب آسیب شود. سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از قبیل فاکتور نکروز دهنده‌ی توموری- آلفا (Tumor necrosis factor-α= TNF-α) می‌تواند به‌طور مستقیم به میلین‌زدایی (Demyelination) و تخریب آکسونی کمک کنند (۱۰) و در نوروپاتی‌هایی نقش داشته باشد که با بیماری‌هایی مثل جُذام و شاگاس (Chagas) همراه است (۱۱).

TNF-α ازجمله سایتوکاین‌های شناخته‌شده در فرآیند ایسکمی است که در طی آسیب‌های مغزی، میزان آن به‌صورت فزاینده‌ای در محیط مغزی بالا می‌رود (۱۲). طی ایسکمی مغزی، TNF-α در برخی از فرایندهای افزایش‌دهنده‌ی نفوذپذیری سد خونی- مغزی (Blood brain barrier=BBB) ایفای نقش می‌کند. همچنین، چسبندگی لکوسیت‌ها به عروق مغزی از طریق TNF-α افزایش‌یافته و اثرات مستقیمی بر مویرگ‌های مغزی نیز اعمال می‌کند (۱۳). افزون بر این گزارش‌شده که TNF-α پس از ایسکمی مغزی در نورون‌ها افزایش می‌یابد. میزان mRNA TNF-α، ۳۰ دقیقه پس از ایسکمی مغزی فرا تنظیمی شده و طی ۶ تا ۱۲ ساعت به اوج مقدار خود می‌رسد (۱۴). در مطالعات پیشین نشان داده‌شده است که تزریق TNF-α باعث تشدید آسیب مغزی در مدل‌های ایسکمی موقت و دائمی می‌شود. یافته‌های دیگر نشان می‌دهد که مهار TNF-α باعث کاهش حجم ضایعه کورتیکال در مدل ایسکمی مغزی دائمی در موش‌های سوری می‌شود (۱۵).

عقیده بر این است که التهاب مغزی در طی برقراری مجدد جریان خون یا ریپرفیوژن (Reperfusion) متعاقب سکته مغزی، نقشی اساسی در ایجاد آسیب‌های ثانویه مغزی دارد، زیرا موجب تشدید تجمع سلول‌های التهابی و اختلال در عملکرد عروق ریز می‌شود (۱۶، ۱۷). اثرات پیچیده به وجود آمده در بخش‌هایی از مغز که دچار انفارکتوس شده و به‌وسیله‌ی واکنش‌های التهابی ناشی از سایتوکاین‌ها و ارتشاح لکوسیت‌های چندهسته‌ای (Polymorphonuclear) است، در مطالعات پیشین موردتوجه قرارگرفته است. در این زمینه گزارش‌شده است که هشت هفته تمرین هوازی غلظت هیپوکامپی TNF-α را در رت‌های آلزایمری شده کاهش می‌دهد (۱۸). همچنین، ژانگ و همکاران (۲۰۱۶)، با تمرین هوازی کاهش بیان ژنی IL-1β در مغز رت‌ها متعاقب ایسکمی گزارش کردند (۱۹). دینگ و همکاران (۲۰۰۵)، با بررسی اثر پیش آماده‌سازی فعالیت ورزشی بر کاهش آسیب ناشی از التهاب در رت‌های ایسکمی شده نشان دادند که بیان ژنی TNF-α و ICAM-1 متعاقب سه هفته دویدن روی نوارگردان با کاهش همراه است (۲۰). بیشتر مطالعات اثرات مثبت پیش آماده‌سازی تمرین ورزشی بر آسیب‌های مغزی ناشی از سکته را نشان داده‌اند، درحالی‌که آثار درمانی تمرین ورزشی به‌ویژه در شرایط بروز سکته‌ی مغزی از طریق انسداد سرخرگ مشترک کاروتید کمتر موردتوجه قرارگرفته است؛ بنابراین، هدف پژوهش حاضر تعیین اثر هشت هفته تمرین استقامتی بر روی نوارگردان پس از القای سکته بر بیان ژنی TNF-α در هیپوکامپ رت‌های نر نژاد ویستار بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل و استفاده از مدل حیوانی بود. بیست‌ویک سَر موش صحرایی نر نژاد ویستار در دامنه‌ی وزنی ۲۵۲-۲۱۰ گرم، به‌طور تصادفی به سه گروه به شرح زیر تقسیم شدند: کنترل (n=۷)، سکته (n=۷) و سکته+ تمرین استقامتی (n=۷). حیوانات در اتاق و قفس‌های استاندارد و محیط کنترل‌شده (دمای c °۲۴-۲۲، رطوبت ۵۰-۴۵ درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲: ۱۲ ساعت)، با

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]

دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. کلیه‌ی اصول اخلاقی و دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، زیر نظر کمیته‌ی اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلام در این مطالعه رعایت شده است.

بـرای القای سکته‌ی مغزی، ابتدا رت‌ها با داروی کتامین (۵۰-۳۰mg/kg) و زایلازین (۵-۳mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس هر دو سرخرگ کاروتید مشترک از صفحه کاروتید خود آزادشده و عصب واگ به‌دقت از سرخرگ کاروتید جدا گردید. پس‌ازآن هر دو سرخرگ کاروتید مشترک بـه مدت ۴۵ دقیقه با استفاده از گیره‌های جراحی مسدود شدند. پس‌ازآن، با برداشتن گیره‌ها سرخرگ‌های کاروتید آزاد و بلافاصله جریان خون برقرار شد. برقراری مجدد جریان خون در سرخرگ‌های کاروتید با مشاهده تأیید شد. در طول عمل جراحی، درجه حرارت مقعدی رت‌ها با اسـتفاده از یک سیستم گرمایش تنظیم بازخوردی در ۳۶/۵±۰/۵ درجه سانتی‌گراد حفظ شد. حیوانات پس از القای سکته و جراحی با دسترسی آزاد به آب و غذا به قفس خود بازگردانده شدند.

در ادامه رت‌های گروه تمرین، ۲۴ ساعت پس از القای سکته ۸ هفته تمرینات استقامتی منتخب را اجرا کردند. ابتدا گروه تمرینی طی یک هفته و ۳ جلسه متناوب به‌منظور آشناسازی با فعالیت ورزشی و دستگاه نوارگردان با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه تمرین کردند. پس از یک روز استراحت، اجرای پروتکل تمرینی با ۵ جلسه در هفته شروع شد. جهت رعایت اصل اضافه‌بار در رت‌های گروه تمرین، پروتکل تمرینی با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، مدت ۲۰ دقیقه و شیب صفر درصد در هفته‌ی اول شروع و به‌طور فزاینده به‌سرعت ۳۰ متر بر دقیقه، به مدت ۵۰ دقیقه با شیب ۱۵ درجه در هفته‌ی ۸ رسید. پیش از تمرین اصلی، گرم کردن به مدت ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه و به دنبال آن به مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۵ متر بر دقیقه اجرا شد. به‌منظور سرد کردن پس از اجرای تمرین اصلی، حیوانات به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر بر دقیقه و سپس مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان دویدند. جهت کاهش استرس در حیوانات از هیچ‌گونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به‌جز لمس کردن و مالیدن دُم برای تحریک استفاده نشد.

پس از اتمام دوره تمرینی به‌منظور از بین بردن آثار حاد فعالیت ورزشی، ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه‌ی تمرینی با تزریق درون صفاقی ترکیبی از ماده کتامین (۵۰-۳۰mg/kg) و زایلازین (۵-۳mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس سر آن‌ها از ناحیه گردن توسط قیچی مخصوص جدا شد. با استفاده از تیغ جراحی جمجمه آن‌ها شکافته و بااحتیاط مغز خارج گردید. مغز سالم توسط تیغ جراحی دقیقاً از وسط به دونیم تقسیم‌شده و با توجه به مختصات هیپوکامپ به کمک اطلس پاک سینوس هیپوکامپ از سیستم لیمبیک جدا شد. درنهایت هیپوکامپ جمع‌آوری و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد گردید.

با استفاده از تکنیک Real-time PCR بیان ژن TNF-α بررسی شد. جهت سنجش تعداد کپی‌های ژن‌های هدف و مرجع (جدول ۱) از روش مقایسه‌ای سیکل آستانه استفاده شد؛ این روش برای آنالیز بیان نسبی ژن‌ها به کار رفت. به‌طور خلاصه در این روش، ژن موردنظر و ژن رفرنس با کارایی نزدیک به ۱۰۰ درصد (با ۵ درصد اختلاف یعنی از ۵±۱۰۰) درون دستگاه (Foster City, CA, USA) PCR تکثیر می‌شوند.

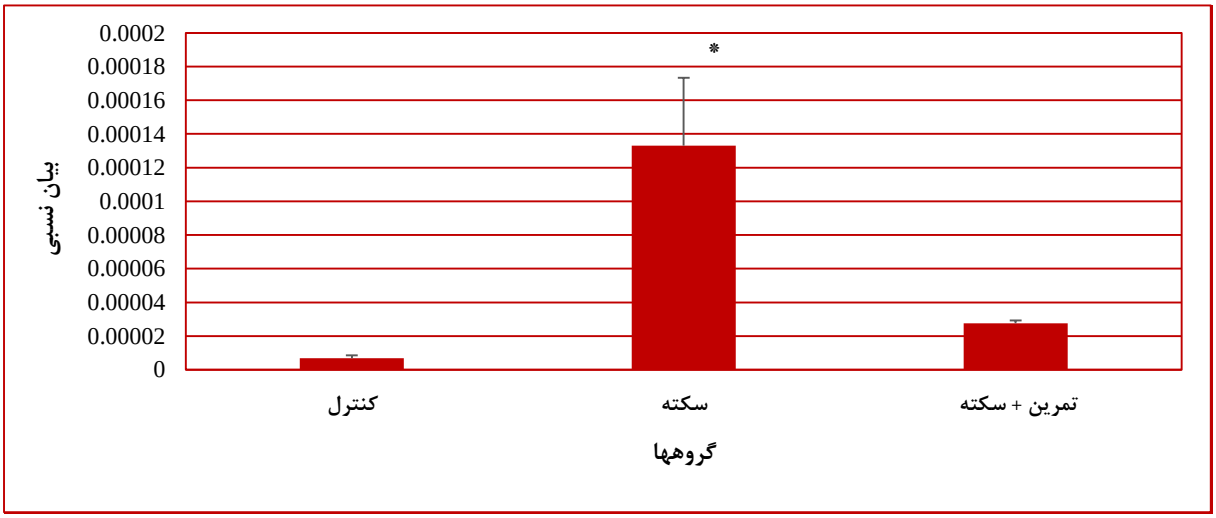
جداسازی RNA با به کار بردن کیت Qiagen (RNeasy Mini Kit(50)- Netherland) طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت. از کیت QuantiTect Reverse Transcription Kit (Qiagen) برای ساخت cDNA synthesis cDNA طبق دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. برای اندازه‌گیری میزان بیان ژنی از دستگاه BIO RAD (C1000™Thermal Cycler) استفاده شد. برنامه زمانی- گرمایی دستگاه در سه مرحله انجام گردید. مرحله اول که منجر به دناتوره شدن مولکول‌های DNA و فعال شدن آنزیم پلی‌مراز گردید، به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، مرحله دوم ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه برای ۴۵ سیکل متوالی و مرحله‌ی نهایی جهت ترسیم منحنی تفکیک یا ذوب به‌صورت ۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد، با افزایش ۰/۵ درجه در مدت ۵ ثانیه انجام شد. واکنش‌های Real-Time PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شدند. در مطالعه‌ی حاضر از ماده‌ای بارنگ فلوئورسنت سبز به نام SYBR-Green استفاده شد که قادر است در میان شیار کوچک مولکول DNA دو رشته‌ای قرارگرفته و نور فلوئورسنت را منتشر کند. میزان تولید نور فلوئورسنت، نسبت مستقیم با میزان تولید محصول PCR دارد.

مشخصات پرایمرهای مورداستفاده در جدول ۱ گزارش‌شده است.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]

جدول ۱- مشخصات پرایمرهای مورداستفاده در پژوهش حاضر

نام پرایمر	توالی پرایمر	طول پرایمر (bp)	طول محصول (bp)
TNF-α	Forward: ATCCGAGATGTGGAACTGGC	۲۰	۲۷۵
	Reverse: TTTGCTACGACGTGGGCTAC	۲۰	
GAPDH	Forward: AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG	۲۲	۱۲۱
	Reverse: CATACTCAGCACCAGCATCACC	۲۲	



نمودار ۱- میزان بیان ژن TNF-α (انحراف استاندارد ± میانگین) در گروه‌های کنترل، سکته و سکته+ تمرین.
* افزایش معنادار با گروه‌های کنترل و سکته+ تمرین (p=۰/۰۰۰۱).

با استفاده از آزمون شاپیرو- ویلک و لون طبیعی بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها موردبررسی قرار گرفت. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون واریانس یک‌راهه (ANOVA) استفاده شد. هنگامی‌که تفاوت معناداری وجود داشت، آزمون تعقیبی شفه برای تعیین محل تفاوت مورداستفاده قرار گرفت. سطح معناداری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک-راهه نشان داد، تفاوت معناداری در میزان بیان ژن TNF-α در هیپوکامپ مغزی بین گروه‌ها وجود داشت (p<۰/۰۰۰۱). جهت تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی شفه استفاده شد.

نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد، میزان بیان ژن TNF-α در گروه سکته به‌طور معناداری از گروه کنترل (p<۰/۰۰۰۱) و گروه سکته+ تمرین (p<۰/۰۰۰۱) بیشتر بود. درحالی‌که میزان بیان ژن TNF-α در گروه‌های کنترل و سکته+ تمرین (p<۰/۴۶۷) تفاوت معناداری نداشت (نمودار ۱).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد، بیان ژن TNF-α در هیپوکامپ رت‌ها پس از القای سکته مغزی افزایش معناداری داشته است. درعین‌حال، اجرای هشت هفته تمرین استقامتی باعث کاهش معنادار بیان ژن TNF-α در هیپوکامپ رت‌های مبتلابه سکته مغزی گردید. نتایج این پژوهش گویای آثار

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]

سودمند درمانی تمرین استقامتی از طریق تنظیم کاهشی عوامل التهابی در مدل حیوانی القای سکته مغزی است. درزمینه‌ی اثرات تمرین ورزشی بر سطح سیستمیک و بافتی TNF-α مطالعات گوناگونی انجام‌گرفته است.

همسو بامطالعه حاضر، کاهش بیان ژنی و سطح بافتی TNF-α و IL-1β پس از تمرین ورزشی در پژوهش‌های دیگر گزارش‌شده است (۱۸-۲۱). دینگ و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که ۳۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان طی سه هفته بیان ژن TNF-α و ICAM-1 در مغز رت‌ها در پاسخ به ایسکمی را کاهش می‌دهد. آنان پیشنهاد کردند که افزایش تدریجی و غیر معنادار TNF-α در اثر فعالیت ورزشی، از فعال شدن بیش‌ازحد سیستم ایمنی جلوگیری کرده که با کاهش ICAM-1 و فیلتراسیون لکوسیتی مشخص گردید (۲۰). به‌طور مشابهی ژانگ و همکاران (۲۰۱۶)، نشان دادند پس از تمرین استقامتی بیان IL-1β و MCP-1 در مغز رت‌ها طی تمرینات شش‌روزه کاهش می‌یابد. آن‌ها کاهش این عوامل التهابی را به کاهش فعالیت سلول‌های گلیال و آستروسیت‌ها نسبت دادند، زیرا مشخص‌شده که در حین ایسکمی با خون‌رسانی مجدد، میانجی‌های پیش-التهابی به‌وسیله‌ی میکروگلیاها، ماکروفاژها و آستروسیت‌ها تولید می‌شوند. گرچه در این مطالعه بیان TNF-α تغییری را نشان نداد، ولی آنان کاهش IL-1β و MCP-1 را نشانه کاهش التهاب در مغز رت‌ها دانستند. نرسیدن شدت تمرینات به آستانه لازم برای تغییر در TNF-α را دلیل عدم‌تغییر TNF-α مطرح کردند (۱۹).

از سوی دیگر، برخلاف یافته‌ی این مطالعه افزایش محتوای TNF-α در مغز موش‌های صحرایی به دنبال اجرای ۶ هفته تمرینات ورزشی شدید گزارش گردیده است (۲۲، ۲۳). علت تناقض نتایج را می‌توان به سالم بودن رت‌های این مطالعه، شدت تمرینات اجراشده و نوع اندازه‌گیری TNF-α نسبت داد. چون در این پژوهش تمرینات تناوبی شدید (۱۰۰- ۹۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) اجراشده، لذا افزایش میزان TNF-α در مغز دور از انتظار نیست. آنان، عبور TNF-α موجود در گردش خون سیستمی به درون مغز، افزایش فعال‌سازی سلول‌های گلیا و آستروسیت‌ها (سلول‌های مولد TNF-α)، افزایش پروتئین MCP-1 و کاهش یا عدم تغییر IL-6 و IL-10 را دلیل افزایش TNF-α مغز عنوان کردند (۲۲)؛ زیرا نشان داده‌شده که سطوح بالای IL-6 و IL-10 با کاهش سطوح TNF-α همراه است (۲۴).

TNF-α که یک سایتوکاین التهابی است، تأثیر قابل‌توجهی بر پاسخ مغزی به آسیب هیپوکسیک دارد و افزایش حاد میزان TNF-α در جریان خون عروق مغزی موجب اختلال در یکپارچگی عصبی- عروقی شده و مرگ نورونی را افزایش می‌دهد و با بزرگ‌تر شدن حجم انفارکت متعاقب ایسکمی مغزی همراه است (۱۵). هرچند که این سایتوکاین به‌عنوان یک عامل مضر شناخته‌شده است، اما مشخص‌شده است که در بافت عصبی هم دارای آثار مضر و هم مفید است که به غلظت آن بستگی دارد. شواهدی وجود دارد که از TNF-α به‌عنوان عاملی مؤثر درترمیم بافت و حفاظت عصبی حمایت می‌کند (۹). این سایتوکاین می-تواند به‌عنوان عاملی برای القای حفاظت عصبی درون‌زا پس از فعالیت ورزشی عمل کند. شواهدی وجود دارد که ارتباط مثبت و معناداری بین سطوح TNF-α و نوروتروفین‌ها را نشان داده‌اند. به‌طوری‌که تمرین ورزشی با القاء التهاب، موجب افزایش میزان تام نوروتروفین‌های مغز می‌شود (۲۳). بر این اساس، تمرین ورزشی موجب افزایش مزمن ولی اندک سطوح TNF-α شده و این افزایش به ایجاد مقاومت نورونی و محافظت مغزی در شرایط ایسکمی- خون‌رسانی مجدد منجر می‌گردد (۲۰). همسو با این ایده، در پژوهش حاضر افزایش معنادار بیان TNF-α در گروه سکته و افزایش غیر معنادار آن در گروه تمرین+ سکته مشاهده شد. درواقع، تمرین استقامتی با کاهش بیان TNF-α از افزایش غیرضروری و کنترل نشده‌ی التهاب جلوگیری کرده است.

ضمن اینکه نشان داده‌شده که مهار بیان یا آزاد شدن TNF-α، موجب افزایش مقاومت بخشی از مغز در برابر ایسکمی شده است (۲۵). پیشنهادشده که مقاومت عصبی ایجادشده ناشی از کاهش بیان گیرنده TNF-α به دلیل افزایش اندک و مزمن میزان آن است. درواقع به نظر می‌رسد، فعالیت ورزشی به افزایش اندک TNF-α منجر می‌شود که پیامد آن کاهش بیان و حساسیت-زدایی گیرنده‌های آن است (۲۶). لذا در شرایط پس از ایسکمی که میزان TNF-α به‌طور حاد و زیادی افزایش می‌یابد، کم بودن تعداد و حساسیت گیرنده‌ها موجب کاهش اثرات زیان‌بار TNF-α شده و به بقاء نورونی و بازتوانی عصبی پس از آسیب منجر می‌شود (۲۰).

گزارش‌شده است که بیان ژنی TNF-α با اجرای فعالیت ورزشی به‌تدریج افزایش می‌یابد، ولی پس از سه هفته و متعاقب ۱۲ ساعت ایسکمی- خون‌رسانی مجدد به سطح آن در رت‌های بدون فعالیت ورزشی می‌رسد. بیان ژنی TNF-α از هفته‌ی سوم

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]

به بعد افزایشی را نشان نمی‌دهد. همچنین، بیان ژنی ICAM-1 به‌طور معناداری در سطح پایینی باقی می‌ماند. درنتیجه‌ی کاهش این عوامل (بیان ژنی TNF-α و ICAM-1) احتمالاً فیلتراسیون لکوسیتی و انفارکت مغزی نیز کاهش می‌یابد (۲۰). ازآنجایی‌که حجم انفارکت مغزی پس از القای سکته مغزی در این پژوهش بررسی نشد، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده ارتباط تغییرات حجم انفارکت بابیان ژن TNF-α را بررسی نمایند.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی، مطالعه ما نشان داد که تمرین ورزشی استقامتی پس از بروز سکته مغزی می‌تواند بیان ژنی عوامل پیش‌التهابی ناشی از سکته را در سطح هیپوکامپی مدل حیوانی به‌طور معناداری کاهش دهد. با در نظر گرفتن این واقعیت که رویدادهای التهابی همراه با آثار سیتوتوکسیک میانجی‌های ایمنی، منجر به آسیب مغزی می‌شوند، می‌توان گفت که تمرین ورزشی اثرات درمانی را در برابر اختلالات التهابی ناشی از سکته به دنبال خواهد داشت. این مکانیسم‌های کنترل التهاب حاد، می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی مؤثر و بدون عارضه در کاهش عوارض مغزی ناشی از سکته مغزی موردتوجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه تحصیلی خانم رقیه احمدی کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم انسانی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلام با کد ۲۰۱۲۱۴۲۳۹۶۲۰۰۶ است. بدین‌وسیله از کلیه کسانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

References

1. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL. Prevention of stroke: a strategic global imperative. Nat Rev Neurol 2016; 12: 501-512.
2. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. Neuron 2010;67:181-198.
3. Mazaheri Sh, Beheshti F, Hosseinzadeh A, Mazdeh M, Ghiasian M. Epidemiologic study of cardinal risk factors of stroke in patients who referred to Farshchian hospital of Hamadan during 2014-2015. Sci J Hamadan Univer Med Sci 2016; 22(4): 331- 337. (In Persian)
4. Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. Acta Neuropathol 2004; 108:524–530.
5. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. Nat Med 2011; 17(7):796-808.
6. Meisel C, Schwab J, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. Nat Rev Neurosci 2005; 6:775–786.
7. Urra X, Cervera A, Villamor N, Planas AM, Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. Neuroscience 2009; 158:1174–1183.
8. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? Med Sci sports Exerc 2000; 32: 317-331.
9. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. Trends Neurosci 1995; 18(3): 130-6.
10. Stoll G, Jung S, Jander S, van der Meide P, Hartung HP. Tumor necrosis factor-alpha in immune-mediated demyelination and Wallerian degeneration of the rat peripheral nervous system. J Neuroimmunol 1993; 45(1-2):175-82.
11. Said G, Hontebeyrie-Joskowicz M. Nerve lesions induced by macrophage activation. Res Immunol 1992; 143(6):589-99.
12. Stanimirovic D, Satoh K. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. Brain Pathol 2000; 10:113–126.
13. bNagahiro S, Uno M, Sato K, Goto S, Morioka M, Ushio Y. Pathophysiology and treatment of cerebral ischemia. J Med Invest 1998; 45(1-4):57-70.
14. Hossmann KA. Glutamate mediated injury in focal cerebral ischemia: The excitotoxin hypothesis revised. Brain Pathology 1994; 4:23-36.
15. Buttini M, Appel K, Sauter A, Gebicke-Haerter PJ, Boddeke H. Expression of tumor necrosis factor alpha after focal cerebral ischaemia in the rat. Neuroscience 1996; 71(1), 1-16.
16. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. Stroke 1994; 25(7):1481-1488.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]

17. Del Zoppo GJ, Becker KJ, Hallenbeck JM. Inflammation after stroke: is it harmful? Arch Neurol 2001; 58:669–672.
18. Zare M, Zar A, Edalatmanesh MA. The effect of eight weeks of endurance training on the hippocampal concentration of tumor necrosis factor alpha in female rats with Alzheimer's disease. Par J Med Sci 2015;13(4):57-62. (In Persian)
19. Zhang Y, Cao RY, Jia X, Li Q, Qiao L, Yan G, et al. Treadmill exercise promotes neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury via downregulation of pro-inflammatory mediators. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12:3161-3173.
20. 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.
21. Bazyar Y, Rafiei S, Hosseini A, Edalatmanesh MA. Effect of endurance exercise training and gallic acid on tumor necrosis factor-α in an animal model of Alzheimer's disease. Shefaye Khatam 2015; 3(3): 21- 26. (In Persian)
22. Taheri Chadorneshin H, Afzalpour ME, Foadoddini M, Abtahi H. The Effect of high intensity intermittent trainings on brain-derived neurotrophic factor and glial cell linederived neurotrophic factor levels in brain of rats. Quarter J Sabzevar Univer Med Scie 2015; 22(1): 180-188. (In Persian)
23. Foadoddini M, Afzalpour M E, Taheri Chadorneshin H, Abtahi-Eivary S. Effect of intensive exercise training and vitamin E supplementation on the content of rat brain-drived neurotrophic factors. Iran Red Crescent Med J 2018; 20(2): e57298.
24. Almeida AA, Silva SG, 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.
25. Cárdenas A, Moro MA, Leza JC, O'Shea E, Dávalos A, Castillo J, et al. Upregulation of TACE/ADAM17 after ischemic preconditioning is involved in brain tolerance. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22(11): 1297-32.
26. Reyes Jr R, Wu Y, Lai Q, Mrizek M, Berger J, Jimenez DF, et al. Early inflammatory response in rat brain after peripheral thermal injury. Neuroscience Letters 2006; 407(1):11-5.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]

Original Article

Changes of Tumor Necrosis Factor- Alpha Gene Expression in Hippocampus of Rats after Brain Stroke and Endurance Training

Ahmadi R, Taheri Kalani AH*

Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Ilam Branch, Islamic Azad University, Ilam, Iran

Received: 27 Dec 2018 Accepted: 11 Jul 2019

Abstract

Background & Objective: Inflammation has a dominant role in the pathogenesis of neurological diseases, and pro-inflammatory factors such as tumor necrosis factor-α (TNF-α), fuel inflammatory reactions in brain tissue. This study was conducted to determine the effect of 8-week endurance training on TNF-α gene expression in the hippocampus of rats after brain stroke.

Materials & Methods: Twenty one adult male Wistar rats (weighing 210-252 gr) were purchased and randomly divided into three groups: control, stroke and stroke+ training groups. Stroke was induced by the occlusion of both common carotid arteries (CCA) for 45 min. The rats in the training group were run on a treadmill with a speed of 18 to 30 meters per minute for 20 to 50 minutes per session, 5 days a week for 8 weeks. Forty-eight hours after the last training session, rats were sacrificed and gene expression of TNF-α in the hippocampus was measured with Real Time-PCR technique.

Results: Results showed that endurance training resulted in a significant decrease in gene expression of TNF-α in the hippocampus of rats (p=0.0001). Also, in comparison with the control group, stroke led to a significant increase in gene expression of TNF-α in the hippocampus of the stroke group (p=0.0001).

Conclusion: In general, 8 weeks of endurance training can strongly affect pro-inflammatory factors associated with stroke via decreasing TNF-α. Therefore, it is recommended that endurance training be used as a non-pharmacological treatment for the prevention of neurological complications associated with stroke.

Keywords: Inflammation, TNF-α, hippocampus, stroke, endurance training

***Corresponding Author: Taheri Kalani Abdolhossein,** Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Ilam Branch, Islamic Azad University, Ilam, Iran
Email: htaheriedu@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3668-0266

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-04-18]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2020.10.1.8.8]