



# Effect of Intense Exercise Training on Hydrogen Peroxide, Tumor Necrosis Factor-Alpha and the Selected Neurotrophins in Rat's Brain

## ARTICLE INFO

### Article Type

Original Research

### Authors

Taheri Chadorneshin H.\* MSc,  
Afzalpour M.E.<sup>1</sup> PhD,  
Abtahi H.<sup>2</sup> PhD,  
Foadoddini M.<sup>3</sup> PhD

### How to cite this article

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. *Horizon of Medical Sciences*. 2015;20(4):231-236.

\*Exercise Physiology Department, Education and Sport Sciences Faculty, Birjand University, Birjand, Iran

<sup>1</sup>Exercise Physiology Department, Education and Sport Sciences Faculty, Birjand University, Birjand, Iran

<sup>2</sup>Clinical Biochemistry Department, Basic Sciences Faculty, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

<sup>3</sup>Atherosclerosis & Coronary Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

### Correspondence

Address: Exercise Physiology Department, Education and Sport Sciences Faculty, Birjand University, Shahid Avini Street, Birjand, Iran  
Phone: +985632202032  
Fax: +985632202032  
kh.taheri\_62@yahoo.com

### Article History

Received: October 26, 2014

Accepted: January 20, 2015

ePublished: February 19, 2015

## ABSTRACT

**Aims** Alpha tumor necrosis factor and Hydrogen peroxide increase in neurotrophins expression in several brain structures. The purpose of this study was to investigate the interactive effect of Hydrogen peroxide and neurotrophic tumor necrosis factor with brain-derived neurotrophic factor by glial cell-derived neurotrophic factor after severe exercise.

**Materials & Methods** This experimental study was done on 16 adult Wistar albino rats 280g and 3 months old. Animals were divided into two intense exercise and sedentary control groups. Animals ran for 6 weeks, 6 days a week, at the speed of 27m per minute and on treadmill for 60 minutes daily. Using kit, the content of BDNF, GDNF, and TNF- $\alpha$  were measured using sandwich ELISA and hydrogen peroxide levels were analyzed by colorimetric assay. Data analyzed by SPSS 16 and Independent-T test.

**Findings** Hydrogen peroxide levels in the brain, in intense exercise group increased significantly compared with control group ( $p=0.006$ ). TNF- $\alpha$ , GDNF and BDNF Levels in the brain in intense exercise group significantly increased compared with control group ( $p=0.001$ ).

**Conclusion** Intense running on treadmill increase BDNF and GDNF content in brain of albino Wistar rats through increasing the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and TNF- $\alpha$  levels.

**Keywords** Exercise; Oxidative Stress; Hydrogen Peroxide; Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor; Brain-Derived Neurotrophic Factor

## CITATION LINKS

[1] Endurance training enhances BDNF release from the ... [2] The effect of exercise and oxidant-antioxidant intervention on the levels of neurotrophins and free radicals in spinal cord of ... [3] Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate ... [4] Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in ... [5] The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat ... [6] Life-long spontaneous exercise does not prolong lifespan but improves health span in ... [7] Impact of treadmill running and sex on hippocampal neurogenesis in the mouse model of ... [8] Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF- $\alpha$ : A case for the neuroprotective role of ... [9] Tumor necrosis factor-alpha increases brain-derived neurotrophic factor expression in trigeminal ganglion neurons in an ... [10] Exercise-mediated improvements in painful neuropathy associated with ... [11] Transcriptional upregulation of brain-derived neurotrophic factor in rostral ventrolateral medulla by angiotensin II significance in superoxide homeostasis and neural regulation of ... [12] The role of TNF-alpha and its receptors in the ... [13] Oxidative stress in response to aerobic and anaerobic power testing: influence of exercise training and carnitine ... [14] Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on resting and exercise-induced inflammatory and oxidative stress biomarkers: a randomized ... [15] Modification by vitamin E and exercise of oxidative stress in regions of aging rat brain: Studies on superoxide dismutase isoenzymes and ... [16] Preischemic induction of TNF-alpha by physical exercise reduces blood-brain barrier dysfunction in ... [17] Exercise by lifelong voluntary wheel running ... [18] Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in ... [19] Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in ... [20] Increased astrocyte proliferation in rats after ... [21] Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but ... [22] Exercise and time-dependent benefits to ... [23] Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in ... [24] Are the neuroprotective effects of ... [25] The effects of moderate-, strenuous- and ... [26] Differential effects of exercise intensities ...

## اثر تمرین ورزشی شدید بر پراکسید هیدروژن، عامل نکروز تومور آلفا و نروتروفین های منتخب در مغز موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۸/۰۴  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۳۰  
\* نویسنده مسئول: kh.taheri\_62@yahoo.com

### مقدمه

عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، پپتیدی کوچک و متعلق به خانواده عوامل نروتروفیک است که با اتصال به گیرنده تیروزین کیناز B نقش مهمی در حفاظت عصبی و کاهش رخداد بیماری های آلزایمر و پارکینسون بازی می کند [1, 2]. عامل نروتروفیک مشتق از سلول گلیال (GDNF)، به عنوان عضو دوم عوامل نروتروفیک، در جسم سیاه ساخته شده و با اتصال به گیرنده GDNF1 ( $GFR\alpha 1$ )، نورون های دوپامینرژیک را محافظت کرده، بروز بیماری پارکینسون را کاهش و عملکرد حرکتی را بهبود می بخشد [1, 2, 3].

شناسایی عواملی که وجود BDNF و GDNF را در مغز تنظیم می کنند، هدفی مهم برای افزایش عملکرد و سلامت مغز است [4]. ورزش یکی از رویکردهای حمایتی و غیرتهاجمی برای افزایش سطوح نروتروفین ها در مغز است. نشان داده شده است که ۸ هفته تمرین ورزشی شنا از طریق افزایش سطوح BDNF هیپوکامپ موجب بهبود عملکرد حافظه در آزمون ارزیابی حافظه در موش های صحرایی و بستار می شود ولی بی تمرینی موجب کاهش سطوح BDNF هیپوکامپ می شود [5]. همچنین، عنوان شده است که ۴ هفته تمرین ورزشی به صورت ۳ جلسه در هفته، ۱۵ متر در دقیقه و ۴۵ دقیقه مدت دقیقه بیان BDNF را در مغز موش های وحشی افزایش می دهد [1]. نشان داده شده است که نوارگردان روزانه و یک روزه موجب افزایش سطوح پروتئین BDNF در هیپوکامپ موش های صحرایی اسپارگو- داوولی ۷ تا ۸ هفته شده [4] و از کاهش BDNF ناشی از افزایش سن در موش های ۲۰ و ۲۶ ماهه جلوگیری می کند [6]. لائو و همکاران با مطالعه روی موش های مبتلا به پارکینسون نشان داده اند که تمرین ورزشی به صورت ۵ روز در هفته، ۱۵ متر در دقیقه و ۴۰ دقیقه در روز موجب افزایش سطوح GDNF جسم مخطط می شود [3].

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند که فشار اکسایشی و شرایط پیش التهابی، بیان BDNF و GDNF را افزایش می دهند. در این زمینه، نشان داده شده که ۱۰ هفته تزریق پراکسید هیدروژن به موش های صحرایی، غلظت پروتئین GDNF را در ناحیه گردنی طناب نخاعی افزایش می دهد، در حالی که N- ترت- بیوتیل- $\alpha$ - فنیل نیترون (N-Tert-Butyl- $\alpha$ -Phenylnitron) به عنوان ضد اکسایش، تولید GDNF را در سطح کنترل نگه می دارد و پروتئین BDNF را تا سطوح پایین تر از کنترل، کاهش می دهد [2]. عامل نکروز تومور آلفا ( $TNF-\alpha$ ) سایتوکاین پیش التهابی مهمی است که متعاقب فعال سازی انواع مختلف سلول های ایمنی و

حسین طاهری چادر نشین \* MSc

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

محمد اسماعیل افضل پور PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

حسین ابطی PhD

گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

محسن فوادالدینی PhD

مرکز تحقیقات آنراسکلروزیس و کرونر، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

### چکیده

**اهداف:** پراکسید هیدروژن و عامل نکروز تومور آلفا بیان نروتروفین ها را در ساختارهای مختلف مغزی افزایش می دهند. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تعاملی پراکسید هیدروژن و عامل نکروز تومور آلفا با عامل نروتروفیک مشتق از مغز و عامل نروتروفیک مشتق از سلول گلیال متعاقب تمرین ورزشی شدید بود.

**مواد و روش ها:** این مطالعه تجربی، روی ۱۶ سر موش صحرایی نر آلبینو و بستار بالغ ۳ ماهه با وزن ۲۸۰ گرم انجام شد. موش های صحرایی به دو گروه تمرین ورزشی شدید و کنترل غیرفعال تقسیم شدند. حیوانات برای ۶ هفته، ۶ روز در هفته، با سرعت ۲۷ متر در دقیقه و روزانه ۶۰ دقیقه روی نوارگردان دویند. با استفاده از کیت، محتوای عامل نروتروفیک مشتق از مغز، عامل نروتروفیک مشتق از سلول گلیال و عامل نکروز تومور آلفا به روش ساندویچ الایزا و سطوح پراکسید هیدروژن به روش کالری متری اندازه گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS 16 و آزمون T مستقل استفاده شد.

**یافته ها:** سطوح پراکسید هیدروژن مغز در گروه تمرین ورزشی شدید در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت ( $p=0/006$ ). سطوح عامل نکروز تومور آلفا، عامل نروتروفیک مشتق از سلول گلیال و عامل نروتروفیک مشتق از مغز، به طور معنی داری در گروه تمرین ورزشی شدید در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ( $p=0/001$ ).

**نتیجه گیری:** دوییدن شدید روی نوارگردان از طریق افزایش سطوح پراکسید هیدروژن و عامل نکروز تومور آلفا، محتوای عامل نروتروفیک مشتق از مغز و عامل نروتروفیک مشتق از سلول گلیال را در بافت مغز موش صحرایی آلبینو و بستار افزایش می دهد.

**کلیدواژه ها:** تمرین ورزشی؛ استرس اکسایشی؛ پراکسید هیدروژن؛ عامل نروتروفیک مشتق از سلول گلیال

ساعت ۷ صبح بود، نگهداری شدند و ضمن دسترسی آزاد به غذای استاندارد و آب، روزانه از لحاظ نشانه‌های ظاهری بالینی مورد بررسی قرار می‌گرفتند. موش‌های صحرایی به دو گروه تمرین ورزشی شدید و کنترل غیرفعال تقسیم شدند. در این مطالعه دستورالعمل‌های استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی (اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی؛ نشر NIH، شماره ۸۶-۲۳، تجدید نظر ۱۹۹۶) در دانشگاه علوم پزشکی بیرجند رعایت شد.

به جای شنا و چرخ دوار، پروتکل ورزشی روی نوارگردان اجرا شد، زیرا شدت و دوره ورزش با دویدن روی نوارگردان آسانتر کنترل می‌شود. در ابتدا، موش‌های صحرایی با چگونگی دویدن روی نوارگردان (۵روز، ۱۰دقیقه روزانه با سرعت ۱۰متر در دقیقه) آشنا شدند. تمرین ورزشی برای ۶ هفته، ۶ جلسه در هفته، هر جلسه شامل ۳ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۶متر در دقیقه، و دویدن تداومی با سرعت ۲۷متر در دقیقه، و در نهایت ۳ دقیقه سرد کردن اجرا شد. این شدت‌ها به ترتیب متناظر با ۶۸ و ۸۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی است. دوره دویدن تداومی در اولین جلسه ۲۰ دقیقه بود و در هر جلسه ۲ دقیقه افزایش یافت تا در هفته چهارم به ۶۰ دقیقه رسید؛ این مدت‌زمان برای دو هفته دیگر حفظ شد. موش‌های صحرایی گروه کنترل طی دوره تمرینی غیرفعال بودند.

حیوانات ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی تحت شرایط بی‌هوشی کشته شدند. مغز آنها پس از برداشتن با سرم فیزیولوژی شست‌وشو و در دمای  $80^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شد.

برای جلوگیری از فعالیت پروتازها، به میکروتیوپ‌های حاوی بافت مغز، بازدارنده پروتاز (Goldbio Technology؛ ایالات متحده) اضافه شد. از کیت‌های تجاری الیزا برای اندازه‌گیری سطوح پروتئین‌های GDNF (Cusabio Biotech؛ چین/ایالات متحده)، BDNF (Cusabio Technology؛ چین/ایالات متحده) و  $\text{TNF-}\alpha$  (Diacclone؛ فرانسه) استفاده شد. ارزیابی پراکسید هیدروژن مغز با کیت کالری‌متری پراکسید هیدروژن (Biocore Diagnostik؛ آلمان) به اجرا درآمد. جذب GDNF، BDNF و  $\text{TNF-}\alpha$  در  $450$  نانومتر و پراکسید هیدروژن در Anthos 2020 مدل توسط الیزاخوان (Biochrome؛ انگلستان) قرائت شد. داده‌ها بر اساس وزن بافت گزارش شدند.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 16 استفاده شد. در ابتدا، از آزمون شاپیرو-ویلک برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. سپس، از آزمون T مستقل برای مقایسه وزن و بررسی تفاوت بین متغیرهای وابسته بین دو گروه استفاده شد.

## یافته‌ها

تفاوت معنی‌داری بین وزن حیوانات دو گروه در انتهای دوره تمرینی مشاهده نشد ( $p=0/446$ ). سطوح پراکسید هیدروژن مغز در گروه

ساختارهای موجود در مغز مانند آستروسیت‌ها و سلول‌های گلیال بیان و تولید شده و بیان BDNF و GDNF را در مغز افزایش می‌دهد<sup>[7, 5]</sup>. ساها و همکاران عنوان داشته‌اند که  $\text{TNF-}\alpha$  موجب افزایش بیان BDNF آستروسیت‌ها و بازدارنده‌های آنها موجب کاهش بیان BDNF می‌شوند<sup>[8]</sup>. به علاوه، بالکویک-اسکرا و همکاران گزارش کرده‌اند که در معرض قرارگیری سلول‌های کشت‌شده عصبی با  $\text{TNF-}\alpha$ ، موجب افزایش بیان BDNF می‌شود<sup>[9]</sup>. گروور و همکاران نشان داده‌اند که ۱۲ هفته تمرین ورزشی نوارگردان موجب افزایش ۱/۴ برابری در سطوح GDNF عصب سیاتیک و طناب نخاعی می‌شود<sup>[10]</sup>. چان و همکاران با افزایش فعال‌سازی NADPH اکسیداز در بصل‌النخاع موش‌های صحرایی و بیستار افزایش سطوح BDNF را گزارش کرده‌اند، اما تزریق بازدارنده NADPH اکسیداز یعنی اپوکینین و تمپول باعث کاهش تولید BDNF می‌شود که به تولید نروتروفین در پاسخ به فشار اکسایشی اشاره دارد<sup>[11]</sup>. کونو و همکاران تاکید داشته‌اند که  $\text{TNF-}\alpha$  برون‌زا و  $\text{TNF-}\alpha$  آزاد شده از آستروسیت‌ها هر دو موجب تولید GDNF در آستروسیت‌ها می‌شوند<sup>[12]</sup>.

مطالعات سازوکارهای مختلفی مبنی بر افزایش BDNF و GDNF مغز، متعاقب تمرین ورزشی با شدت پایین تا متوسط مطرح می‌کنند<sup>[10, 1]</sup>. ولی اثر تمرین ورزشی شدید و سازوکارهای احتمالی روی نروتروفین‌ها به خوبی بررسی نشده است. همان‌طور که در مطالعات آزمایشگاهی گزارش شده است پراکسید هیدروژن و  $\text{TNF-}\alpha$  بیان نروتروفین‌ها را در ساختارهای مختلف مغزی افزایش می‌دهند<sup>[2, 8, 9]</sup>. تمرین ورزشی شدید، القاگر ویژه‌ای برای پراکسید هیدروژن و  $\text{TNF-}\alpha$  است<sup>[10, 11]</sup>. با وجود این، اثراتشان روی نروتروفین‌ها در تعامل با تمرین ورزشی شدید به خوبی تعیین نشده است. سطوح BDNF و GDNF در مبتلایان به بیماری‌های مختلف عصبی پایین می‌آید<sup>[3, 7]</sup>، لذا، دستاوردهای مطالعه حاضر برای طراحی استراتژی‌های بالقوه برای پیشگیری از اختلالات فرسایش عصبی مهم خواهد بود.

هدف از این مطالعه، بررسی اثر تمرین ورزشی شدید بر نروتروفین‌های BDNF و GDNF مغز موش‌های صحرایی آلبینو بیستار بود. به علاوه، اثر تعاملی پراکسید هیدروژن و  $\text{TNF-}\alpha$  به عنوان سازوکار احتمالی در افزایش نروتروفین‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی، روی ۱۶ موش صحرایی نر آلبینو بیستار بالغ ۳ ماهه با وزن تقریبی ۲۸۰ گرم (آزمایشگاه تکثیر و پرورش دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ایران) انجام شد. حیوانات در اتاقی با دمای  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  با چرخه ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی که آغاز روشنایی

تمرین ورزشی شدید ( $0.16 \pm 0.81$  میکرومولار بر میلی‌گرم) در مقایسه با گروه کنترل ( $0.10 \pm 0.59$  میکرومولار بر میلی‌گرم) به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ( $p=0.006$ ).

سطوح TNF- $\alpha$  مغز، به‌عنوان یک شاخص پیش‌التهابی، به‌طور معنی‌داری در گروه تمرین ورزشی شدید ( $0.36 \pm 0.82$  پیکوگرم بر میلی‌گرم) در مقایسه با گروه کنترل ( $0.24 \pm 0.53$  پیکوگرم بر میلی‌گرم) افزایش یافت ( $p=0.001$ ). افزایش معنی‌داری در محتوای BDNF مغز در گروه تمرین ورزشی شدید ( $0.27 \pm 0.24$  پیکوگرم بر میلی‌گرم) در مقایسه با گروه کنترل ( $0.46 \pm 0.58$  پیکوگرم بر میلی‌گرم) مشاهده شد ( $p=0.001$ ). میزان GDNF به‌طور معنی‌داری در گروه تمرین ورزشی شدید ( $0.30 \pm 0.17$  پیکوگرم بر میلی‌گرم) در مقایسه با گروه کنترل ( $0.27 \pm 0.87$  پیکوگرم بر میلی‌گرم) بالاتر بود ( $p=0.001$ ).

## بحث

دویدن روی نوارگردان با  $80\%$  حداکثر اکسیژن مصرفی، غلظت پراکسید هیدروژن مغز را افزایش داد که با نتایج تحقیق بلومر و اسمیت و بلومر و همکاران همسو [14, 13] و با نتایج تحقیق ژولیتا و همکاران ناهمسو است [15]. به نظر می‌رسد که عدم تغییر در سطوح پراکسید هیدروژن کورتکس پیشانی، مخچه و هیپوکامپ مغز موش صحرایی در تحقیق ژولیتا و همکاران پایین بودن نیروی مکانیکی و شدت تمرین ورزشی ناشی از ۴ هفته تمرین ورزشی شنا باشد [15]. برعکس، بلومر و اسمیت عنوان داشته‌اند که اجرای یک پروتکل ورزشی فزاینده موجب افزایش سطوح پراکسید هیدروژن می‌شود؛ با وجود این، تمرین ورزشی مزمن تأثیری فراتر از تغییرات ایجاد شده بر اثر پروتکل ورزشی فزاینده ندارد [13]. ۴۸ ساعت بعد از فعالیت ورزشی حاد، سطوح پراکسید هیدروژن بالا است [14]. این بدان معناست که افزایش پراکسید هیدروژن مشاهده شده متعاقب تمرین در تحقیق حاضر، احتمالاً می‌تواند ناشی از اثر آخرین جلسه تمرینی باشد. گیو و همکاران در مطالعه خود نشان داده‌اند که تمرین ورزشی روی نوارگردان با شدت بیش از  $80\%$  حداکثر اکسیژن مصرفی سطوح TNF- $\alpha$  را در مغز موش‌های صحرایی اسپارگو-داولی افزایش می‌دهد [16]. به‌طور کلی، افزایش غلظت پراکسید هیدروژن ناشی از تمرین ورزشی به‌خاطر فعال‌سازی بیشتر منابع تولیدکننده پراکسید هیدروژن یعنی منابع میتوکندریایی، NADPH اکسیداز و گزانتین اکسیداز [11, 2] افزایش سطوح و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز [3, 15] و عدم تغییر در فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز [2, 17] باشد.

۶ هفته تمرین ورزشی شدید دویدن روی نوارگردان محتوای TNF- $\alpha$  را در مغز همسو با نتایج سایر محققان افزایش داد. لیرا و همکاران عنوان داشته‌اند که تمرین ورزشی با شدت پایین تا متوسط ۶۰ تا  $65\%$  حداکثر اکسیژن مصرفی تأثیری روی TNF- $\alpha$

هیپوتالاموس موش صحرایی ندارد [18]. همچنین، نوع تمرین ورزشی ممکن است پاسخ متفاوتی در محتوای TNF- $\alpha$  مغز ایجاد کند زیرا نشان داده شده است که شنا موجب کاهش بیان TNF- $\alpha$  در مغز و نخاع موش‌های BL57C/6 می‌شود [2]. بخشی از افزایش TNF- $\alpha$  در مغز ناشی از TNF- $\alpha$  محیطی است که از سد خونی-مغزی عبور می‌کند و وارد مغز می‌شود [9]. متعاقب ۱۰ هفته تمرین ورزشی، افزایش و فعال‌سازی قوی در میکروگلیای مغز به‌وجود می‌آید [19]. به‌علاوه، بعد از دویدن، افزایش تکثیر آستروسیت‌ها اتفاق می‌افتد [20]. به‌طور کلی، افزایش TNF- $\alpha$  ناشی از تمرین ورزشی به‌خاطر افزایش ورود TNF- $\alpha$  محیطی به داخل مغز [9] و فعال‌سازی و تکثیر بیشتر سلول‌های مولد TNF- $\alpha$  است [19, 20].

تمرین ورزشی شدید سطوح نروتروفین‌های درگیر در عملکرد شناختی و حرکتی یعنی BDNF و GDNF را افزایش داد. همسو با نتایج تحقیق حاضر نشان داده شده است که دوره‌های طولانی مدت تمرین ورزشی با شدت متوسط سطوح GDNF را در جسم مخطط افزایش می‌دهد [1]. با وجود این، اجرای تمرین ورزشی با شدت متوسط در دوره‌های کوتاه مدت تأثیری روی سطوح پروتئین GDNF در هیپوکامپ و کورتکس پری‌فرتال ندارد [1] که در تضاد با مطالعه حاضر است. در زمینه BDNF، نتایج ما ناهمسو با مطالعه رودس و همکاران است که دلیل آن احتمالاً به‌خاطر بالا بودن میزان عصب‌زایی پایه و اثر سقف و عدم نیاز به ترشح BDNF بیشتر در تحقیق آنها است [21]. به‌علاوه، نتایج تحقیق حاضر ناهمسو با مطالعه برج‌تولد [22] و البک و همکاران [23] است که به ترتیب عنوان داشته‌اند اجرای آزمون ماز موریس و اجرای آزمون ماز بازوی رادیال بعد از دوره تمرین ورزشی، بیان BDNF را در هیپوکامپ و کورتکس پری‌فرتال موش‌های صحرایی گروه کنترل و تمرین کرده برابر کرده است.

نتایج تحقیق حاضر همسو با مطالعاتی است که دلیل افزایش BDNF در ساختارهای مغزی ناشی از تمرین ورزشی را افزایش عامل رشدی شبه‌انسولین ۱ (IGF-1) [7]، افزایش سطوح ۱۷-بتا استرادیول [24]، کاهش سطوح لپتین [1] و کاهش سطوح کورتیکوسترون [25] گزارش کرده‌اند. همسو با افزایش ۳۸ و ۸۴ درصدی سطوح پراکسید هیدروژن و TNF- $\alpha$ ، تمرین ورزشی شدید محتوای GDNF و BDNF مغز را به ترتیب ۷۳ و ۷۷٪ افزایش یافت. در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است که پراکسید هیدروژن و TNF- $\alpha$  از طریق فعال‌سازی کمپلکس عامل هسته‌ای  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) [2, 8, 9] و فسفریله کردن عنصر واکنشی پروتئین اتصالی cAMP (CREB) [8, 11] بیان نروتروفین‌ها را افزایش می‌دهند. افزایش محتوای BDNF طی تمرین ورزشی ناشی از التهاب و افزایش همزمان TNF- $\alpha$  است [25, 26]. همچنین، فشار اکسایشی ناشی از تمرین ورزشی در سازگاری‌های نروتروفینی در هیپوکامپ موش نقش دارد [7].

cytokine. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1(3):212-22.

9- 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.

10- 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.

11- Chan SH, Wu CW, Chang AY, Hsu KS, Chan JY. Transcriptional upregulation of brain-derived neurotrophic factor in rostral ventrolateral medulla by angiotensin II significance in superoxide homeostasis and neural regulation of arterial pressure. *Circ Res.* 2010;107(9):1127-39.

12- Kuno R, Yoshida Y, Nitta A, Nabeshima T, Wang J, Sonore Y, et al. The role of TNF-alpha and its receptors in the production of NGF and GDNF by astrocytes. *Brain Res.* 2006;1116(1):12-8.

13- Bloomer RJ, Smith WA. Oxidative stress in response to aerobic and anaerobic power testing: influence of exercise training and carnitine supplementation exercise-induced oxidative stress and carnitine supplementation. *Res Sports Med.* 2009;17(1):1-16.

14- Bloomer RJ, Larson DE, Fisher-Wellman KH, Galpin AJ, Schilling BK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on resting and exercise-induced inflammatory and oxidative stress biomarkers: a randomized, placebo controlled, cross-over study. *Lipids Health Dis.* 2009;8:36.

15- Jolitha AB, Subramanyam MVV, Devi SA. Modification by vitamin E and exercise of oxidative stress in regions of aging rat brain: Studies on superoxide dismutase isoenzymes and protein oxidation status. *Exp Gerontol.* 2006;41(8):753-63.

16- Guo M, Lin V, Davis W, Huang T, Carranza A, Sprague S, et al. Preischemic induction of TNF-alpha by physical exercise reduces blood-brain barrier dysfunction in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28(8):1422-30.

17- Judge S, Jang YM, Smith A, Selman C, Phillips T, Speakman JR, et al. Exercise by lifelong voluntary wheel running reduces subsarcolemmal and interfibrillar mitochondrial hydrogen peroxide production in the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(6):1564-72.

18- Lira FS, Yamashita AS, Rosa JC, Tavares FL, Caperuto E, Carnevali LC Jr, et al. Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in anorectic-cachectic rats. *Nutr Metab.* 2011;8(1):60.

19- 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.

20- 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.

21- Rhodes JS, van Praag H, Jeffrey S, Girard I, Mitchell GS, Garland Jr T, Gage FH. Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behav Neurosci.* 2003;117(5):1006-16.

22- Berchtold NC, Nicholas Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience.* 2010;167(3):588-97.

23- Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behav Brain Res.* 2006;168(2):345-8.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم ارزیابی مستقیم اثر عوامل استرس اکسیداتیو و پیش‌التهابی بر نروتروفین‌ها اشاره کرد. مطالعاتی از طریق بلوک کردن آنتی‌بادی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی برای بهتر مشخص کردن اثرات پراکسید هیدروژن و TNF- $\alpha$  روی سازگاری‌های نروتروفینی ناشی از تمرین ورزشی پیشنهاد می‌شود.

## نتیجه‌گیری

تمرین شدید دویدن روی نوارگردان از طریق افزایش سطوح پراکسید هیدروژن و TNF- $\alpha$ ، محتوای BDNF و GDNF را در بافت مغز موش‌های صحرائی آلبینو و بیستار افزایش می‌دهد.

**تشکر و قدردانی:** در پایان از رهنمودهای ارزنده کارکنان محترم آزمایشگاه کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و کارکنان محترم آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی گناباد به‌ویژه سرکار خانم رضانی به پاس تلاش‌های ارزشمندشان در ارزیابی بیوشیمیایی متغیرهای پژوهش صمیمانه تقدیر و تشکر می‌نمایم.

**تاییدیه اخلاقی:** موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

**تعارض منافع:** موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

**منابع مالی:** موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

## منابع

1- Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(2):R372-7.

2- 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.

3- 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.

4- 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.

5- Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int.* 2006;49(4):387-92.

6- Garcia-Valles R, Gomez-Cabrera MC, Rodriguez-Mañas L, Garcia-Garcia FJ, Diaz A, Noguera J, et al. Life-long spontaneous exercise does not prolong lifespan but improves health span in mice. *Longev Healthspan.* 2013;2(1):14.

7- Ma X, Hamadeh MJ, Christie BR, Foster JA, Tarnopolsky MA. Impact of treadmill running and sex on hippocampal neurogenesis in the mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(4):e36048.

8- Saha RN, Liu X, Pahan K. Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF- $\alpha$ : A case for the neuroprotective role of

memory, in rat brain. *Neurochem Int.* 2005;46(8):635-40.

26- de Almeida AA, Gomes da Silva S, 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.

24- 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.

25- 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