

تأثیر فعالیت بدنی اجباری ترمیل در دوران نوجوانی بر روی علائم افسردگی و فاکتورهای التهابی مغز رت‌های نر بالغ دچار استرس جدایی از مادر

فاطمه سادات ذوالفقاری^۱، *مقصود پیری^۲، میر جمال حسینی^۳

چکیده

مقدمه: تجربه استرس اولیه در دوران کودکی می‌تواند اثرات زیان بخشی بر مغز و رفتار در ارتباط با ایجاد افسردگی داشته باشد. همچنین پاسخ‌های ایمنی التهابی در ارتباط با پاتوفیزیولوژی افسردگی گزارش شده‌اند و بسیاری از مطالعات تأثیرات مثبت فعالیت بدنی را در برابر استرس گزارش داده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر روی علائم افسردگی و فاکتورهای التهابی مغز انجام شد.

روش بررسی: در این پژوهش استرس جدایی از مادر بر روی رت به عنوان یک مدل حیوانی معتبر از سختی‌های اولیه زندگی اعمال شد و رت‌ها از روز ۲ تا ۱۴ به مدت ۱۸۰ دقیقه از مادرشان جدا شدند. در روز ۲۸ این آزمودنی‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه (کنترل، جدایی از مادر، تمرین اجباری، فلوکستین) تقسیم شدند و به صورت ۴ تایی تا روز ۲۸ در قفس نگهداری شدند. در روز ۶۰ رفتارهای شبه افسردگی به وسیله آزمون‌های جعبه باز، شنای اجباری، افشانه قندی و ترجیح سوکروز اندازه‌گیری شد. همچنین بررسی بیان ژن‌های IL-1 β و IL-6 در هیپوکامپ با استفاده از Real time-PCR انجام شد.

یافته‌ها: رفتارهای شبه افسردگی متعاقب استرس جدایی از مادر با استفاده از آزمون‌های رفتاری در رت‌ها به دست آمد. فقط در گروه فلوکستین به طور معنی‌دار رفتارهای افسردگی بهبود یافت ($p < 0/05$). افزایش بیان ژن‌های IL-1 β و IL-6 در گروه جدایی از مادر دیده شد که در هر دو گروه فلوکستین و تمرین اجباری کاهش بیان این ژن‌های به وجود آمد ($p < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: ما دریافتیم که تمرینات اجباری در دوران نوجوانی قادر به تغییر رفتارهای شبه افسردگی نیست با این وجود تمرین اجباری توانست تغییر معنی‌داری در سطوح سلولی و مولکولی ایجاد کند.

کلمات کلیدی: افسردگی، فعالیت بدنی، ایتترلوکین-۶، ایتترلوکین-۱ بتا

مقدمه

پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۲۰ افسردگی عمده^۱ به عنوان دومین بیماری ناتوان کننده شایع در جهان باشد. این بیماری با کاهش خلق، از دست دادن تمایل به لذت‌ها^۲ در اکثر نشانه‌های رفتاری مانند انزوا طلبی و اختلال در فعالیت‌های روزمره مشخص می‌گردد [۱]. تا به امروز سازوکارهای زیادی در بروز این اختلال مطرح شده است نظیر دخالت سیستم ایمنی و تأثیرات ژنتیکی [۴-۲]. مطالعات زیادی خاطر نشان کرده‌اند که عوامل التهابی در روند بیماری افسردگی نقش مهمی را بازی می‌کند [۵] که می‌توان به سایتوکاین‌های التهابی اشاره کرد [۶، ۷]. نتایج گوناگونی نشان می‌دهند که در طی اختلالات روانی، مولکولهای آسیب دیده منجر به ایجاد فاکتورهای التهابی می‌شوند [۸]. از مهمترین سایتوکاینهای التهابی می‌توان به اینترلوکین-۶ (IL-6)^۳ و اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β)^۴ اشاره کرد [۹، ۱۰]. در مواجهه با استرس شدید سیستم سمپاتیک منجر به افزایش میانجی‌های التهابی از جمله IL-6، IL-1β می‌شود [۱۱، ۱۲].

گوشن^۵ و همکاران متوجه شدند که افراد تحت استرس مزمن ملایم افزایش بیان سطوح IL-1β را در هیپوکامپ نشان دادند [۱۳]. با توجه به اینکه افزایش سطوح میانجی‌های التهابی از قبیل پروتئین واکنشی-C^۶، IL-1β و IL-6 منجر به افزایش بیماری‌های مزمن در افراد می‌شوند [۱۴]، لذا فعالیت بدنی منظم با توجه به تأثیرات ضدالتهابی می‌تواند افزایش خطر این بیماری‌ها را کاهش دهد [۱۴]. همچنین فعالیت بدنی منظم تأثیر مثبتی بر کاهش میزان افسردگی کودکان ۸ تا ۱۲ سال که تحت درمان با همودیالیز بودند داشته است [۱۵، ۱۶]. در میان تمرینات ورزشی، انواع فعالیت هوازی مانند شنا، دوچرخه

سواری و کوهنوردی اثر بیشتری بر بهبود خلق و خو و درمان افسردگی دارند [۱۷]، در حالی که تأثیر فعالیت‌های غیر هوازی مانند بدنسازی در این خصوص ناچیز است [۱۸]. مطالعه‌ای در کشور فنلاند نشان داد افرادی که حداقل ۲ یا ۳ بار در هفته فعالیت بدنی منظم می‌کنند به طور معنی‌داری کمتر افسرده و عصبانی می‌شوند، کمتر استرس دارند و بدگمانی و حس عدم اعتماد کمتری در مقایسه با افرادی که اصلاً ورزش نمی‌کنند دارند [۱۹]. اخیراً مشخص شده که فعالیت بدنی دارای اثرات محافظتی بر روی نوروها و ضدافسردگی است [۲۰]. همچنین فعالیت منظم بدنی می‌تواند خطر آسیب‌های نورونی را در بیماریهای تحلیل نورونی کاهش دهند [۲۱]. تمرینات هوازی به مدت ۹ هفته و هر هفته سه جلسه ۲۰ دقیقه‌ای، باعث کاهش افسردگی و افزایش سازوکارهای سازگاری زنان افسرده می‌شود [۲۲]. گزارش شده است که فعالیت بدنی منظم موجب کاهش افسردگی شده و خشونت و اضطراب در مدل‌های حیوانی همراه بوده است [۲۳]. نتایج همسویی وجود دارد که نشان دهنده ارتباط بین فعالیت بدنی و سطوح شاخص‌های التهابی در اختلالات مزمن همراه با شرایط افزایش التهاب است [۱۴، ۲۴]. در رابطه با این نتایج مشخص گردیده افرادی که دارای فعالیت بدنی منظم‌تر بودند نتایج قابل توجه‌تری را در کاهش غلظت شاخص‌های التهابی نشان دادند [۱۴، ۲۵]. برای مثال تحقیقات مشخص کرده‌اند که داروهای چون فلوکستین، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای^۷ و سیتالوپرام^۸ با کاهش میزان سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1β و IL-6 در مغز همراه بوده‌اند [۲۶]. در میان فعالیت‌های بدنی مختلف، فعالیت داوطلبانه روی چرخ دوار، دوی اجباری تردمیل و تمرینات قدرتی، رایج‌ترین مدل‌های ورزشی اتخاذ شده هستند. این ورزشها، جدا از مزایای بدنی خود، عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و بازتوانی عصبی را بعد از آسیب مغزی، آسان‌تر

1. MDD (Major Depressive Disorder)
2. Anhedonia
3. Interleukin -6
4. Interleukin- 1 Beta
5. Goshen
6. CRP-C

7. Tricycle Antidepressants

8. Citalopram

می‌کنند. فعالیت بدنی، زنده ماندن سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد و به برقراری عملکردهای مغز بعد از آسیب تسهیل می‌کند، از طرفی فعالیت‌های بدنی به‌عنوان عوامل مؤثر غیردارویی در درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد بررسی دانشمندان قرار دارد [۲۶، ۲۷]. تحقیقات اخیر مشخص کرده که فعالیت بدنی مداوم قادر به کاهش بیان فاکتورهای التهابی در افراد می‌شود [۲۸]. از طرفی گزارش شده است که استرس دوران کودکی قادر به افزایش بیان IL-1 β و IL-6 در سلول‌های خونی و مغزی از جمله هیپوکامپوس است [۲۹]. افزایش سطوح IL-6 بعد از فعالیت بدنی می‌تواند ناشی از فعالیت ضدالتهابی آن باشد. انجام تمرینات اجباری مانند تمرین روی تردمیل به دلیل استفاده از شوک الکتریکی و قرار دادن حیوانات در یک شرایط اجباری می‌تواند نتایج متفاوت‌تری را نسبت به تمرینات اختیاری مثل چرخ دو که حیوان با میل و علاقه خود به آن می‌پردازد نشان دهند. لذا این پژوهش در پی پاسخ به سؤال ذیل طراحی شد که آیا انجام فعالیت بدنی اجباری^۱ در دوران نوجوانی قادر به بهبود علائم افسردگی و مؤثر بر فاکتورهای التهابی مغز خواهد بود.

روش بررسی

از آن جایی که در پژوهش حاضر، متغیرهای مستقل در یک محیط کنترل شده آزمایشگاهی بر موش‌های صحرایی اعمال شدند و بسیاری از عوامل مداخله‌گر مانند خواب، تغذیه و شرایط محیطی به طور کامل کنترل شد، لذا روش انجام این پژوهش از نوع تجربی بود. در پژوهش حاضر، ۱۰ موش ماده باردار نژاد ویستار از انستیتو پاستور خریداری گردید و به طور جداگانه در قفس قرار گرفت (مرکز نگهداری از حیوانات گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تهران مرکز). پس از وضع حمل، ۶۰ بچه موش نر به عنوان آزمودنی‌های تحقیق انتخاب شدند و از روز ۲ تا ۱۴ به مدت ۱۸۰ دقیقه از مادرشان جدا شدند. سپس

برای تعیین گروه‌های تجربی و کنترل، در روز ۲۱ این موشها به صورت تصادفی به ۴ گروه قسمت شدند و به صورت ۴ تایی تا روز ۲۸ در قفس نگهداری شدند. گروه‌ها شامل کنترل، جدایی از مادر^۲، تردمیل و فلوکستین بودند. در طول تحقیق، حیوانات به صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی‌اتیلنی ۱۵×۱۵×۳۰ سانتی‌متری ساخت شرکت رازی راد، دمای ۲۲±۲°C و رطوبت ۵±۵٪ در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت تاریکی - ۱۲ ساعت روشنایی) نگهداری شدند و آزادانه به آب و غذای استاندارد (۱۰ گرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن) ساخت شرکت بهپور به شکل پلت دسترسی داشتند. پروتکل تجربی بر اساس رهنمودهایی برای تیمار و استفاده از آزمایشگاه حیوانات^۳ انجام شد.

فلوکستین هیدروکلراید از شرکت سیگما خریداری شد و در سالیان حل شد، آماده سازی دارو درست قبل از آزمایش صورت گرفت. دارو با دوز ۵ mg/kg به روش تزریق داخل صفاقی از روز ۲۸ تا ۶۰ افزوده شد.

در روز ۲۱، گروه تمرینی به مدت ۱ هفته با دستگاه تردمیل آشنا گردید. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. برنامه اصلی تمرینی برای گروه تمرینی شامل ۴ هفته دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژه جوندگان (ساخت پژوهشکده تربیت بدنی) بود که با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیشرونده بین ۲۵ تا ۶۴ دقیقه و با سرعت بین ۱۵ تا ۲۲ متر در دقیقه از هفته اول تا هشتم، ۵ جلسه در هفته اجرا شد. شدت تمرین معادل ۵۷ تا ۷۵٪ اکسیژن مصرفی برآورد شد. برای گرم کردن در ابتدای هر جلسه تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویدند. برای سرد کردن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوار گردان به طور معکوس تا رسیدن به سرعت اولیه کاهش یافت.

2. Maternal separation

3. NIH publication, No. 86-23, revised 1996

1. mandatory treadmill exercise

آزمون جعبه باز^۱: این آزمون جهت بررسی اثرات جدایی از مادر، فلوکستین و فعالیت بدنی اجباری بر روی حرکت آزمودنی‌ها انجام شد. این آزمون برای تأیید آزمون شنای اجباری^۲ مورد استفاده قرار می‌گیرد. گروه‌های آزمایشی با دستگاه جعبه باز که یک جعبه از جنس طلق شیشه‌ای (پلکسی گلس^۳) با ابعاد ۳۰×۵۰×۵۰ سانتیمتر است مورد ارزیابی و میزان مسافت طی شده توسط حیوان به مدت ۵ دقیقه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

آزمون شنای اجباری^۴: این آزمون جهت برآورد اثرات ضدافسردگی فعالیت بدنی اجباری و فلوکستین استفاده شد. در اینجا زمان بی حرکتی^۵، معادل افسردگی و کاهش آن به مثابه اثر ضدافسردگی ثبت شد. استوانه‌ای از جنس شیشه به ارتفاع ۲۵ و قطر ۱۰ سانتیمتر که حاوی آب با دمای ۲۳±۱°C است، مورد استفاده قرار گرفت. هر حرکتی که شنا و یا تقلا جهت بالا آمدن از استوانه نباشد و صرفاً جهت شناور ماندن بر روی آب توسط حیوان صورت بگیرد، بی حرکتی تلقی می‌شود. کل آزمون ۶ دقیقه بود که ۲ دقیقه اول را برای تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته و در ۴ دقیقه بعد زمان بی حرکتی ثبت شد.

آزمون افشانه قندی^۶: این آزمون جهت بررسی انگیزه و میزان پاسخ به پاداش ناشی از اسپری محلول سوکروز ۱۰٪ بر سطح پشتی حیوان انجام شد. حیوان افسرده علاقه‌ای به لیسیدن محلول شیرین و تمیز کردن خود^۷ نشان نمی‌دهد که نشانه‌ای از فقدان اهمیت به خود^۸ است. در ضمن عدم علاقه به مزه شیرین برابر با بروز رفتار فقدان درک لذت است. در این آزمون محلول سوکروز ۱۰٪ بر سطح پشتی حیوان اسپری شده و زمان در مدت ۵ دقیقه ثبت می‌شود.

آزمون ترجیح سوکروز^۹: با استفاده از این آزمون میزان لذت در حیوان بررسی می‌گردد. بنابراین در دو روز اول ۲ ظرف آب در قفس حیوان قرار گرفت، سپس در دو روز بعدی یکی از بطری‌ها با ۱٪ سوکروز جایگزین گردید. در روز آزمایش حیوانات به مدت ۸ ساعت بدون آب و غذا نگاه داشته شدند سپس برای ۱ ساعت دو ظرف آب و ۱٪ سوکروز قرار گرفت و مقدار (حجم) مایعات مصرفی (آب/۱٪ سوکروز) اندازه‌گیری شد. مقدار ترجیح سوکروز با استفاده از نسبت مقدار مصرف ۱٪ سوکروز به کل مایعات مصرفی (آب+۱٪ سوکروز) به دست آمد. جمع‌آوری نمونه‌های هیپوکامپ برای بررسی بیان ژن انجام گرفت. تمامی مواد استفاده شده در استخراج RNA و Real time-PCR از شرکت کایژن^{۱۰} (ساخت کشور آلمان) و سنتز cDNA از شرکت رُش^{۱۱} بود.

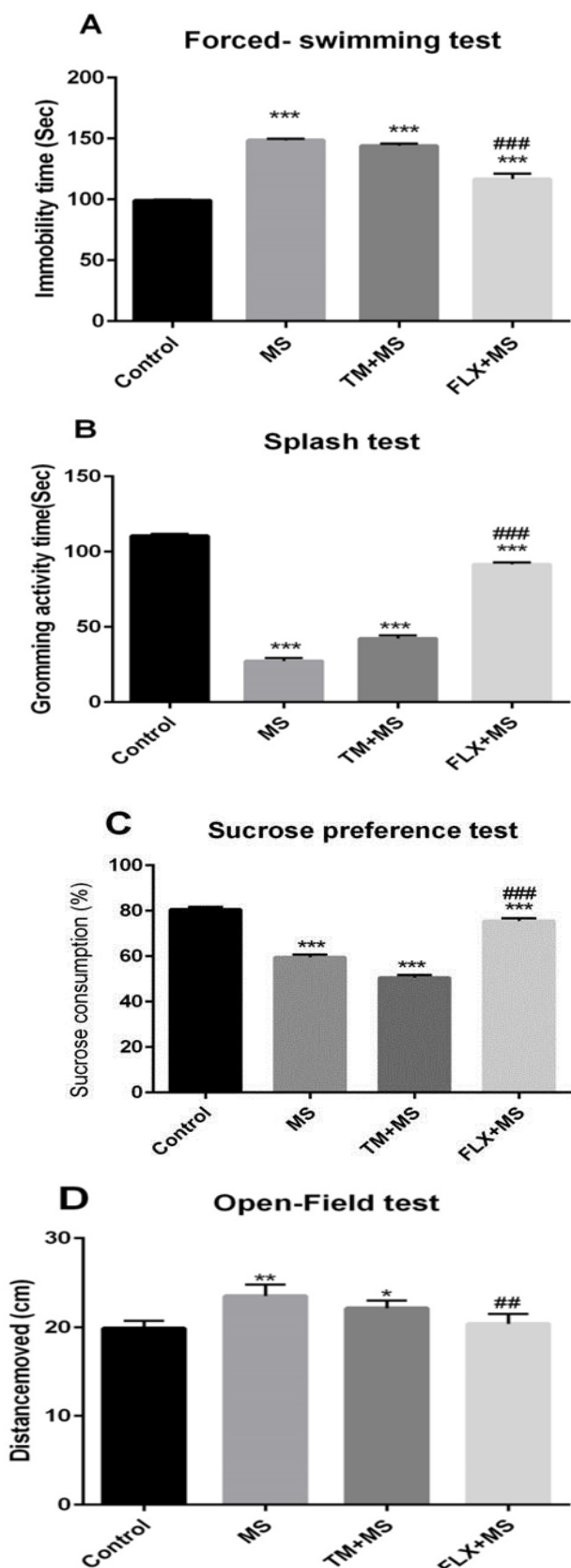
بررسی کمی داده‌ها بین گروه‌ها با استفاده از آزمون تی و تحلیل واریانس یک طرفه با استفاده از نرم افزار گراف-پد پریسم^{۱۲} صورت گرفت. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

استرس دوران کودکی موجب بروز رفتارهای افسردگی در حیوانات شد. با استفاده از آزمون‌های جعبه باز، شنای اجباری، افشانه قندی و ترجیح سوکروز و با آزمون آماری تی مشخص گردید که استرس جدایی از مادر به صورت معنی‌داری موجب بروز رفتارهای افسردگی در حیوانات شد. استرس دوران کودکی موجب افزایش زمان بی حرکتی در آزمون شنای اجباری شد که به معنای رفتار افسردگی، یاس و ناامیدی است ($p < 0.001$) (نمودار ۱- A). همچنین جدایی از مادر موجب کاهش پاسخ رت‌های بالغ به سوکروز ۱۰٪ در آزمون افشانه قندی گردید.

- 1 Open Field-Test
- 2 Forced swimming test
3. Plexiglass
- 4 Forced swimming test
- 5 Immobility time
- 6 splash test
- 7 grooming behavior
- 8 Self-care difficulties

- 9 Sucrose preference test
10. Qiagen
11. Roche
12. Graph-pad prism

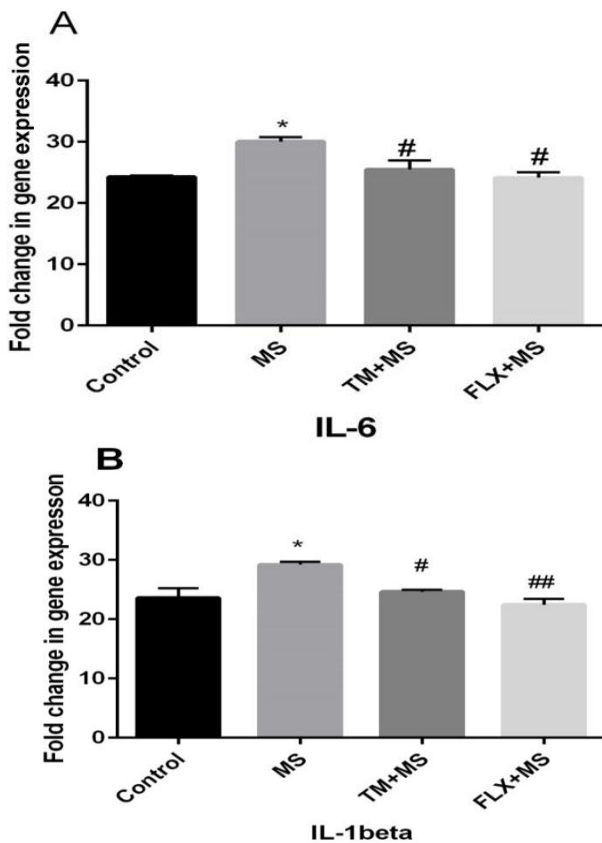


نمودار ۱- مقایسه گروه‌های کنترل، استرس جدایی از مادر (MS)، تردمیل (TM) و فلوکستین (FLX) در آزمون‌های رفتاری: (A) شنای اجباری (forced swimming); (B) افشانه قندی (Splash test); (C) ترجیح سوکرز (Sucrose preference); (D) جعبه باز (open field).

اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ ؛ اختلاف معنی‌دار با گروه جدایی از مادر: ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$

کاهش پاسخ در این آزمون نشانگر کاهش انگیزه و عدم تطابق با رفتارهای با انگیزه شخصی است که از علائم مشخصه افسردگی در انسان است ($p < 0.001$) (نمودار ۱-B). از طرفی آزمون ترجیح سوکرز نشانگر از دست دادن تمایل به لذت‌ها بوده که از علائم اصلی افسردگی است. در حقیقت کاهش علاقه حیوان به مصرف سوکرز ۱٪ به عنوان یک فعالیت دارای پاداش مغزی معیاری از افسردگی است. در این تحقیق جدایی از مادر به صورت معنی‌داری موجب کاهش مصرف سوکرز ۱٪ توسط رت‌های گروه استرس شد ($p < 0.001$) (نمودار ۱-C). همانطور که گفته شد استرس دوران کودکی تغییر قابل ملاحظه‌ای در فعالیت حرکتی حیوانات در آزمون جعبه باز در مقایسه با گروه کنترل به وجود نیارود ($p > 0.05$) (نمودار ۱-D).

فعالیت بدنی اجباری در دوران نوجوانی موجب کاهش رفتارهای افسردگی در بزرگسالی شد. در این پژوهش اثر تمرین ورزش اجباری تردمیل بر روی اثرات افسرده کننده استرس دوران کودکی بر موش‌های بزرگسال مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی مشاهده شد. در آزمون شنای اجباری مشاهده شد که هر سه گروه تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشتند و گروه فلوکستین در مقایسه با گروه جدایی از مادر موجب کاهش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی شد ($p < 0.001$) (نمودار ۱-A). در آزمون افشانه قندی نیز مشاهده شد که هر سه گروه تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشتند و گروه فلوکستین در مقایسه با گروه جدایی از مادر موجب افزایش معنی‌دار زمان فعالیت شد ($p < 0.001$) (نمودار ۱-B). در آزمون ترجیح سوکرز مشاهده شد که هر سه گروه به نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار مصرف سوکرز داشتند و نیز به نسبت جدایی از مادر، فلوکستین باعث افزایش مصرف شد ($p < 0.001$) (نمودار ۱-C). در آزمون جعبه باز نیز گروه فلوکستین در مقایسه با گروه جدایی از مادر باعث کاهش معنی‌دار فاصله پیموده شده گردید ($p < 0.01$) (نمودار ۱-D).



نمودار ۲- بیان ژن IL-6 (A) و IL-1β (B) در گروه‌های کنترل و استرس جدایی از مادر (MS)، ترمیل (TM) و فلوکستین (FLX) اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل: * $p < 0.05$ ؛ # $p < 0.05$ ؛ ## $p < 0.01$ اختلاف معنی‌دار با گروه جدایی از مادر: # $p < 0.05$ ؛ ## $p < 0.01$

ژن‌های IL-6 و IL-1β می‌شود. آزمون‌های رفتاری شامل آزمون‌های جعبه باز، شنای اجباری، افشانه قندی و ترجیح سوکروز نشان دادند که استرس جدایی از مادر موجب بروز رفتارهای شبه‌افسردگی در حیوانات شد که این رفتارها شامل یاس و ناامیدی (در آزمون شنای اجباری)، کاهش انگیزه (در آزمون افشانه قندی)، از دست دادن تمایل به لذت‌ها که از علائم اصلی افسردگی است (در آزمون ترجیح سوکروز) و عدم علاقه به فعالیت‌های حرکتی (در آزمون جعبه باز) بودند. در آزمون ترجیح سوکروز با وجود اینکه گروه فلوکستین تمایل بیشتری را به مصرف سوکروز نسبت به گروه کنترل و استرس جدایی از مادر نشان داد (که این حاکی از تأثیرات مثبت فلوکستین بر نمونه‌های دچار استرس است) گروه تمرین اجباری که دچار افسردگی بودند تمایل کمتری را حتی نسبت به گروه استرس جدایی از مادر نشان داد که این نتیجه می‌تواند به دلیل ماهیت اجباری بودن و استرس حاکی از شوک

استرس دوران کودکی موجب به افزایش بیان ژن‌های التهابی در هیپوکامپوس شد. با استفاده از آزمون تی بیان ژن التهابی IL-6 را در گروه‌های مختلف بررسی کردیم. نتایج نشان داد که در گروه جدایی از مادر بیان ژن IL-6 به طور معنی‌داری افزایش داشت ($p < 0.05$) (نمودار ۲- A). با استفاده از آزمون تی به بررسی بیان ژن IL-1β در دو گروه کنترل و مدل جدایی از مادر پرداختیم. اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و جدایی از مادر وجود داشت. بدین صورت که گروه جدایی از مادر بیان ژن IL-1β را نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری افزایش داده بود ($p < 0.05$) (نمودار ۲- B).

فعالیت بدنی اجباری در دوران نوجوانی موجب کاهش بیان ژن‌های التهابی در هیپوکامپوس موش‌های بزرگسال شد. آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که اختلاف معنی‌داری در بیان ژن التهابی IL-6 بین گروه‌های درمانی وجود دارد. جدایی از مادر به صورت معنی‌داری باعث افزایش IL-6 شده است. نتایج نشان داد که به کارگیری تمرین اجباری ترمیل همانند تجویز فلوکستین به صورت معنی‌داری ($p < 0.05$) بیان ژن التهابی IL-6 را نسبت به گروه جدایی از مادر کاهش داد (نمودار ۲- A). بررسی ژن IL-1β در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که گروه جدایی از مادر به صورت معنی‌دار ($p < 0.05$) بیان ژن IL-1β را نسبت به گروه کنترل افزایش داده است. همچنین متعاقب درمان با فلوکستین بیان ژن IL-1β نسبت به گروه جدایی از مادر به صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرده است ($p < 0.01$). به کارگیری تمرین اجباری ترمیل نیز به صورت معنی‌داری ($p < 0.05$) بیان ژن IL-1β را نسبت به گروه جدایی از مادر کاهش داد (نمودار ۲- B).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعات حاضر نشان داد استرس جدایی از مادر در مرحله اولیه زندگی باعث بروز رفتارهای شبه‌افسردگی و همچنین موجب بروز التهاب در هیپوکامپوس و افزایش بیان

الکتريکی باشد. علاوه بر این در خود آزمون ترجیح سوکروز به دلیل ماهیت این آزمون حیوان چندین ساعت به آب و غذا دسترسی ندارد که خود این مسأله می‌تواند به عنوان دسترسی مازاد بر استرس جدایی از مادر در گروه تردمیل ایجاد شده باشد به همین دلیل این گروه نتیجه منفی تری را حتی نسبت گروه استرس جدایی از مادر نشان دادند که با توجه به تحقیقات جی ال لیشر (۲۰۰۸) و سامینا سلیم و همکاران (۲۰۱۰) عنوان شده است [۳۰، ۳۱]. ابراهیمی و همکاران (۱۳۹۶) به تأثیرات تمرینات ورزشی در بهبود آمادگی قلبی تنفسی و تأثیر بر اضطراب و افسردگی اشاره کرده‌اند [۳۲]. تمرینات اجباری به دلیل ماهیت اجباری بودن و احتمالاً وجود عامل ناخوشایند شوک الکتريکی در حین تمرین در درمان رفتارهای شبه‌افسردگی مفید واقع نشده‌اند [۳۳]. با این حال یافته‌هایی نظیر اثرات مثبت تمرینات اجباری در برابر شرایط استرس‌زا را نشان داده‌اند ولی در این مورد به تأثیر تمرینات اجباری در کاهش پاسخ استرس نسبت به عامل استرس‌زای جدید اشاره شده که نباید از یاد ببریم که دويدن اجباری بر روی تردمیل با استرس ناشی از شوک الکتريکی همراه است که این نتایج همسو با نتایج دیشمن (۲۰۰۵) و پتکی (۲۰۱۴) است [۳۴، ۳۵]. همچنین در این راستا مطالعات پیشین اعلام کرده بودند که فعالیت اختیاری قادر به جلوگیری از بروز اثرات سوء استرس جدایی از مادر است اما آیا اینکه فعالیت اجباری تردمیل قادر به این کار باشد را مشخص نکرده‌اند [۳۳].

در این پژوهش هیپوکامپوس مغز به عنوان ساختاری حساس به استرس که بسیاری از عملکردهای حیاتی مغز را به عهده دارد مورد بررسی قرار گرفت. مشخصاً هیپوکامپوس در روند حافظه، یادگیری، ترس و همچنین افسردگی نقش مهمی

ایفا می‌کند [۳۶]. مطالعات پیشین بدین موضوع اشاره داشتند که افسردگی همراه با فعال شدن عوامل التهابی در هیپوکامپوس است [۳۷]. در این راستا نتایج پژوهش نشان داد که استرس جدایی از مادر در دوران کودکی موجب بروز التهاب در هیپوکامپوس در دوران بزرگسالی می‌شود که این به موجب افزایش بیان ژن‌های IL-6 و IL-1β است که این نتایج همراستا با گوشن و همکاران (۲۰۰۹) است [۱۳]. در این راستا نتایج ما نشان داد که کارگیری تمرین اجباری تردمیل همانند تجویز فلوکستین تأثیر مثبتی در کاهش عوامل التهابی هیپوکامپوس نشان داد که این نتایج همراستا با نتایج صادقی و همکاران (۲۰۱۵) و نیکلاس (۲۰۰۵) بود [۲۵، ۳۳]. همچنین تحقیقات اخیر مشخص کرده تمرینات هوازی منظم قادر به کاهش بیان ژن‌های التهابی می‌شود [۳۸].

در مجموع، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که استرس دوران کودکی باعث بروز افسردگی در بزرگسالی شده که همراه با افزایش بیان ژن‌های التهابی IL-6 و IL-1β است. هرچند تمرین اجباری تردمیل همچون تجویز فلوکستین توانست تأثیرات مثبتی را در کاهش بیان ژن‌های التهابی IL-6 و IL-1β نشان دهد، اما تمرین اجباری تردمیل به دلیل ماهیت اجباری بودن تمرین و استفاده از شوک الکتريکی قادر به ایجاد اثرات ضد افسردگی در مقایسه با فلوکستین نبود.

به همین منظور پیشنهاد می‌شود تحقیقات در این زمینه با استفاده از الگوی تمرینات اختیاری و نه اجباری انجام پذیرد تا بدین صورت از دخیل کردن استرس‌های دیگر در روند مطالعه جلوگیری شود تا بتوان ابعاد بیشتری از نوع تأثیرات تمرینات ورزشی بر عوامل ایجاد شده ناشی از استرس جدایی از مادر روشن گردد.

References

1. Su K-P, Huang S-Y, Chiu C-C, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European neuropsychopharmacology*. 2003; 13(4):267-271.
2. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *The British journal of psychiatry*. 2001; 178:234-241.
3. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular psychiatry*. 2015; 20(1):32-47.
4. Gold PW, Chrousos GP. Melancholic and atypical subtypes of depression represent distinct pathophysiological entities: CRH, neural circuits, and the diathesis for anxiety and depression. *Molecular psychiatry*. 2013; 18(6):632-634.

5. Remus JL, Dantzer R. Inflammation models of depression in rodents: relevance to psychotropic drug discovery. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2016; 19(9):1-13.
6. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*. 2013; 150(3):736-744.
7. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2014; 169:15-20.
8. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*. 2014; 140(3):774-815.
9. Schrepf A, Clevenger L, Christensen D, DeGeest K, Bender D, Ahmed A, et al. Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: relationships with depression, fatigue, and disability. *Brain, behavior, and immunity*. 2013; 30 Suppl:S126-S134.
10. Solomon MB, Furay AR, Jones K, Packard AEB, Packard BA, Wulsin AC, et al. Deletion of forebrain glucocorticoid receptors impairs neuroendocrine stress responses and induces depression-like behavior in males but not females. *Neuroscience*. 2012; 203:135-143.
11. Manikowska K, Mikołajczyk M, Mikołajczak PŁ, Bobkiewicz-Kozłowska T. The influence of mianserin on TNF- α , IL-6 and IL-10 serum levels in rats under chronic mild stress. *Pharmacological reports*. 2014; 66(1):22-27.
12. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annual review of medicine*. 2014; 65:223-244.
13. Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009; 30(1):30-45.
14. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005; 98(4):1154-1162.
15. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Archives of internal medicine*. 1999; 159(19):2349-2356.
16. Bartholomew JB, Morrison D, Ciccolo JT. Effects of acute exercise on mood and well-being in patients with major depressive disorder. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005; 37(12):2032-2037.
17. Segar ML, Katch VL, Roth RS, Garcia AW, Portner TI, Glickman SG, et al. The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncology nursing forum*. 1998; 25(1):107-113.
18. Krogh J, Saltin B, Gluud C, Nordentoft M. The DEMO trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of strength versus aerobic versus relaxation training for patients with mild to moderate depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009; 70(6):790-800.
19. Lampinen P, Heikkinen RL, Ruoppila I. Changes in intensity of physical exercise as predictors of depressive symptoms among older adults: an eight-year follow-up. *Preventive medicine*. 2000; 30(5):371-380.
20. Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X, et al. Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behavioural brain research*. 2006; 168(1):47-55.
21. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences*. 2002; 25(6):295-301.
22. Martinsen EW. Benefits of exercise for the treatment of depression. *Sports medicine*. 1990; 9(6):380-389.
23. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsek J, Sasvári M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochemistry international*. 2001; 38(1):17-23.
24. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta*. 2010; 411(11-12):785-793.
25. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *Canadian Medical Association journal*. 2005; 172(9):1199-1209.
26. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews immunology*. 2011; 11(9):607-615.
27. Kujala UM. Evidence for exercise therapy in the treatment of chronic disease based on at least three randomized controlled trials—summary of published systematic reviews. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2004; 14(6):339-345.
28. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *Journal of applied physiology*. 2007; 103(2):693-699.
29. Hennessy MB, Deak T, Schiml-Webb PA. Stress-induced sickness behaviors: an alternative hypothesis for responses during maternal separation. *Developmental psychobiology*. 2001; 39(2):76-83.
30. Leasure J, Jones M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience*. 2008; 156(3):456-465.

31. Salim S, Sarraj N, Taneja M, Saha K, Tejada-Simon MV, Chugh G. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. *Behavioural brain research*. 2010;208(2):545-552.
32. Ebrahimpur Z, peeri M, Matin Homae H, farzanegi P. Effects of exercise preconditioning on the levels of interleukin-6 and 10 of Myocardial in mice with breast cancer. *Ebnesina*. 2017;19 (2):4-11. [Persian]
33. Sadeghi M, Peeri M, Hosseini M-J. Adolescent voluntary exercise attenuated hippocampal innate immunity responses and depressive-like behaviors following maternal separation stress in male rats. *Physiology & behavior*. 2016;163:177-183.
34. Patki G, Li L, Allam F, Solanki N, Dao AT, Alkadhi K, et al. Moderate treadmill exercise rescues anxiety and depression-like behavior as well as memory impairment in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Physiology & behavior*. 2014;130:47-53.
35. Dishman RK, Renner KJ, White-Welkley JE, Burke K, Bunnell BN. Treadmill exercise training augments brain norepinephrine response to familiar and novel stress. *Brain research bulletin*. 2000;52(5):337-342.
36. Chen F, Rosenberg R, Nyengaard JR, Dorph-Petersen K-A. Volume and cell number of the human hippocampus: a postmortem stereological study of hippocampus in depression, schizophrenia, and suicide. *Acta Stereologica*. 2015.
37. Busse M, Busse S, Myint AM, Gos T, Dobrowolny H, Müller UJ, et al. Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients: evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses? *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2015;265(4):321-329.
38. Lucassen P, Meerlo P, Naylor A, Van Dam A, Dayer A, Fuchs E, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *European Neuropsychopharmacology*. 2010;20(1):1-17.

The effect of adolescent treadmill mandatory exercise on symptoms of depression and brain inflammatory responses following maternal separation stress in mature male rats

Zolfaghari FS¹, Peeri M², Hosseini MJ³

Abstract

Background: Early life stressful events have detrimental effects on brain and behavior associated with development of depression. Also immune-inflammatory responses have been reported to contribute in pathophysiology of depression and many studies have indicated the beneficial effects of physical activity against stress. This study aimed to determine the effect of adolescent treadmill mandatory exercise on symptoms of depression and brain inflammatory responses following maternal separation stress in mature male rats.

Materials and methods: In this work, we applied maternal separation (MS), as a valid animal model of early life adversity, to rats from postnatal day (PND) 2 to 14 for 180 min per day. At PND 28, male Wistar albino rats were randomly divided into 4 experimental groups: control, MS, treadmill mandatory exercise (TM), and fluoxetine. At PND 60, depressive-like behaviors were assessed using behavioral tests including forced swimming test (FST), splash test, sucrose preference test (SPT), and open field test. Also, real-time PCR was used for assessment of IL-6, IL-1 β genes expression in hippocampal samples.

Results: Our result revealed that depressive-like behaviors following MS stress significantly caused depressive-like behaviors which were treated only in fluoxetine group ($p < 0.05$). Also, increases in IL-6, IL-1 β genes expression were found in MS group and were decreased after treatment in both TM and fluoxetine groups ($p < 0.05$).

Conclusion: Although, mandatory physical exercise during adolescence is not able to change depressive-like behaviors, it can make changes in cellular and molecular level.

Keywords: Depression, Exercise, Interleukin-6, Interleukin-1 β

1. PhD, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Professor, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*corresponding author) mpeeri@iauctb.ac.ir

3. Assistant Professor, Zanjan Applied Pharmacology Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran