Received: 2022/10/2
Accepted: 2023/2/1
How to cite:
Khajehpoor M, Kordi MR, Rajabi H. The effect of a period of swimming training on Bax and BCL2 in the thymus gland of female rats before induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. EBNESINA 2023;25(1):21-33.
DOI: 10.22034/25.1.21

Original Article

The effect of a period of swimming training on Bax and BCL2 in the thymus gland of female rats before induction of experimental autoimmune encephalomyelitis

Mohammad Khajehpoor[1], Mohammad Reza Kordi[2]✉, Hamid Rajabi[3]

Abstract

Background and aims: Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) has been shown to be suitable for studying the effects of exercise on multiple sclerosis pathophysiology. Considering the role of Bax and BCL2 proteins in cell apoptosis, the aim of this study was to investigate the effect of swimming training before EAE induction on cell apoptosis in the thymus gland.

Methods: Totally, 30 mice were randomly divided into three groups (training+EAE, control+EAE, and control). The training program began (30 minutes/day, five days/week, and four weeks). To induce EAE, subcutaneous injection of myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide was used for immunization and intraperitoneal injection of pertussis toxin was performed. Bax and BCL2 proteins were measured in thymus tissue.

Results: EAE induction caused a significant increase in expression of Bax (p=0.001) and a significant decrease in expression of BCL2 (p=0.012) compared to the control group. The expression of Bax in the training+EAE group had a significant decrease (p=0.0001) compared to the control+EAE group and a significant increase compared to the control group (p=0.003). The expression of BCL2 in the training+EAE had a significant increase compared to the control+EAE group (p=0.001) and a significant decrease compared to the control group (p=0.01). The Bax/BCL2 in the control+EAE group increased significantly compared to the control group, and this ratio decreased significantly in the training+EAE group compared to the control+EAE group (p=0.002).

Conclusion: A swimming training before EAE reduces the severity of the disease and has modulating effects on apoptosis and inflammation.

Keywords: Swimming, Bax Protein, Bcl2-like 1 protein/rat, Multiple Sclerosis

1. PhD student in sports physiology, Tehran University International Campus, Kish Branch, Tehran, Iran
2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran
3. Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

✉ Corresponding Author:
Mohammad Reza Kordi
Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran
Tel: +98 (34) 34329941
E-mail: mrkordi@ut.ac.ir

OPEN ACCESS
Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://www.ebnesina.ajaums.ac.ir

مقاله تحقیقی

تأثیر یک دوره تمرین شنا بر شاخص‌های Bax و BCL2 در غده تیموس موش‌های ماده پیش از ابتلا به آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی

محمد خواجه‌پور[1]، محمدرضا کردی[2]✉، حمید رجبی[3]

چکیده

زمینه و اهداف: نشان داده‌شده‌است که القای آنسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) برای مطالعه اثرات ورزش بر پاتوفیزیولوژی مالتیپل اسکلروزیس مناسب است. باتوجه به نقش پروتئین‌های Bax و BCL2 در آپوپتوز سلولی، هدف از پژوهش‌حاضر بررسی تأثیر یک‌دوره تمرین شنا پیش از القاء EAE بر آپوپتوز سلولی در غده تیموس بود.

روش بررسی: ۳۰ سر موش به‌صورت تصادفی به سه گروه (تمرین+EAE، کنترل+EAE و کنترل) تقسیم شدند. برنامه تمرینی (۳۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته و در طول چهارهفته) آغاز شد. برای القاء EAE از تزریق زیرجلدی پپتید میلین‌الیگودندروسیت‌گلیکوپروتئین برای ایمن‌سازی و تزریق درون‌صفاقی پرتوسیس‌تاکسین استفاده شد. سپس پروتئین‌های Bax و BCL2 در بافت تیموس اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: القاء EAE باعث افزایش معنی‌دار در بیان Bax (p=۰/۰۰۱) و کاهش معنی‌دار در بیان BCL2 (p=۰/۰۱۲) نسبت به گروه کنترل شد. بیان Bax در گروه تمرین+EAE نسبت به گروه کنترل+EAE کاهش معنی‌دار (p=۰/۰۰۰۱) و نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۳). بیان BCL2 در گروه تمرین+EAE نسبت به گروه کنترل+EAE افزایش معنی‌دار (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (p=۰/۰۱). نسبت Bax به BCL2 در گروه کنترل+EAE نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت، که این نسبت در گروه تمرین+EAE نسبت به گروه کنترل+EAE کاهش معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۲).

نتیجه‌گیری: اجرای یک‌دوره تمرین شنا پیش از EAE، شدت بیماری را کاهش می‌دهد و اثرات تعدیل‌کننده‌ای بر آپوپتوز و التهاب دارد.

کلمات کلیدی: تمرین شنا، Bax، BCL2 رت، مالتیپل‌اسکلروزیس

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال بیست و پنجم، شماره اول، بهار ۱۴۰۲، مسلسل ۸۲)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۷/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۲

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین‌المللی دانشگاه تهران، واحد کیش، تهران، ایران
۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

✉نویسنده مسئول: محمدرضا کردی
آدرس: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
تلفن: ۳۴۳۲۹۹۴۱ (۳۴) ۹۸+
ایمیل: mrkordi@ut.ac.ir

همه حقوق مادی و معنوی این اثر به فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا تعلق دارد.

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (MS)[1] یک بیماری التهابی خود ایمن سیستم عصبی مرکزی است، که باعث تخریب میلین، الیگودندروسیت‌ها و آکسون در مغز، نخاع و ساقه مغز می‌شود. علت دقیق بیماری MS هنوز مشخص نیست اما از مشخصه‌های آن می‌توان به تخریب میلین سلول‌های عصبی توسط عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمونولوژیک اشاره کرد [۱]. اختلالاتی مانند تاری دید، دوبینی، ضعف عضلانی، اختلال در تعادل و هماهنگی، درد، خستگی و لرزش از جمله عوارض این بیماری است. این عوارض بر عملکرد و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به MS تأثیر بسزایی دارد [۲].

تیموس اندام لنفوئیدی اصلی است که سلول‌های مشتق‌شده از مغز استخوان در آنجا به سلول‌های T تمایز می‌یابند. این اندام نقش مهمی در تنظیم عملکرد سلول‌های ایمنی و التهابی در بدن دارد. تیموس با انتخاب منفی و کنترل کردن سلول‌های T واکنش‌پذیر و افزایش تولید سلول‌های T تنظیمی از واکنش‌های خود ایمنی به بافت‌های بدن جلوگیری می‌کند. بیشتر سلول‌های T، خودتحمل هستند یعنی با برخورد با مولکول‌های خودی فعال نمی‌شوند، با این حال نقص در یک یا چند مکانیزم کنترل‌کننده می‌تواند منجر به شکست تحمل شود [۳]. یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد تیموس و در نتیجه توانایی تغییریافته برای حفظ هموستاز سلول‌های T و تحمل ایمنی ممکن است نقش بیماری‌زایی مهمی در بیماران مبتلا به MS داشته باشد [۴]. سولتی[2] و همکاران نشان دادند که افزایش آپوپتوز در سلول‌های تیموس باعث آتروفی و تغییرات ساختاری تیموس در مدل حیوانی MS می‌شود [۵].

نقص و اختلال در ساختار و عملکرد تیموس منجر به توسعه و پیشرفت بیماری MS می‌شود. یکی از مهمترین تغییرات ساختاری در بیماران مبتلا به MS، آتروفی و کاهش اندازه در تیموس است. آتروفی در تیموس منجر به کاهش برونداد سلول‌های Tnaïve و T تنظیمی به بافت‌های محیطی می‌شود که از دلایل اصلی پاسخ‌های خود ایمنی و افزایش التهاب در سیستم عصبی مرکزی در بیماری MS است [۶]. اگرچه مکانیسم‌های آتروفی تیموس در بیماری MS هنوز به خوبی مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد آپوپتوز در سلول‌های تیموس نقش مهمی در این فرایند دارد. آپوپتوز شامل مجموعه‌ای از فرایندهای بیوشیمیایی است که در نهایت منجر به مرگ سلول می‌شود. در سیستم ایمنی بدن، آپوپتوز برای توسعه لنفوسیت‌ها و هموئوستاز مورد نیاز است. تنظیم نامناسب آپوپتوز منجر به انواع اختلالات ایمنی از جمله نقص‌های ایمنی و خود ایمنی می‌شود [۷]. Bax[3] یک پروتئین آپوپتوزی است که عملکرد خود را با تخریب غشای خارجی میتوکندری انجام می‌دهد. تخریب غشای میتوکندی باعث ورود سیتوکروم C به سیتوپلاسم سلول و فعال ساختن مسیر آپوپتوزی وابسته به کاسپاز[4] می‌شود [۸]. از طرفی، BCL2[5] یک پروتئین ضدالتهابی است که با حفظ یکپارچگی غشای میتوکندری نقش بسیار مهمی در کنترل آپوپتوز دارد [۹]. همچنین BCL2 نقش بسیارمهمی در توسعه سلول‌های T در تیموس دارد به طوری که نشان داده شده است موش‌های با نقص ژنی BCL2 به دلیل آپوپتوز زیاد در توسعه سلول‌های T در تیموس دچار مشکل بودند [۱۰].

با توجه به اهمیت تیموس در تنظیم ایمنی بیماری MS، مداخلات دارویی و غیردارویی مختلفی با هدف حفظ عملکرد تیموس در بیماران مبتلا به MS انجام می‌شود. یکی از روش‌های کم هزینه و بسیار مؤثر در کنترل این بیماری، فعالیت بدنی و ورزش است. همچنین با توجه به عدم درمان قطعی با داروهای جدید و بالابودن هزینه‌های آن، روش‌های غیردارویی از جمله ورزش، می‌تواند مؤثرتر بوده و به راحتی

1. Multiple sclerosis
2. Solti

3. BCL-2-associated X protein
4. Caspase
5. B-cell lymphoma-2

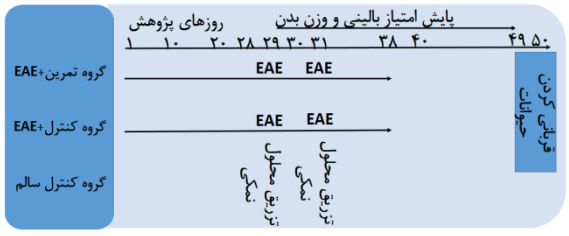
توسط بیماران، مورد قبول واقع شود [۱۱]. تمرینات ورزشی از طریق بهبود ظرفیت اکسیداسیون عضلات، افزایش ترشح عوامل نوروتروفیک مانند BDNF، NGF، IGF-1 و NT3 بر بهبود برخی از شاخص‌های عملکردی و قلبی–عروقی در این بیماران اثرگذار است. ورزش همچنین نقش مهمی در بهبود علایم بیماری مانند خستگی دارد. فعالیت‌های بدنی و تمرینات ورزشی پاسخ‌های ایمنی را از طریق تولید سایتوکاین‌هایی که در تنظیم و شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارند، تنظیم می‌کند [۱۲]. علاوه بر این نشان داده شده است که تمریناتی مانند شنا حتی به‌مدت دو هفته با سرکوب فرایند مرگ سلول‌های عصبی ناشی از آپوپتوز در بافت هیپوکامپ، اختلال حافظه کوتاه‌مدت ناشی از MS را کاهش می‌دهد [۱۳]. با توجه به نقش تیموس در تنظیم عملکرد سلول‌های ایمنی، حفظ ساختار و عملکرد آن در پیشگیری از ابتلا و درمان بیماری‌های خودایمنی از جمله بیماری MS از اهمیت بالایی برخوردار است. پژوهش‌های انجام‌شده در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی بر بیماری MS عموماً پس از ابتلای فرد به بیماری از روش‌های تمرینی ورزشی مختلف به‌عنوان یک روش درمانی استفاده کرده‌اند، در حالی که یکی از روش‌های کم‌هزینه و بدون عوارض جانبی، پیش‌آماده‌سازی با استفاده از تمرینات ورزشی به‌ویژه ورزش شنا است. احتمالاً این رویکرد موجب افزایش ضریب مقاومت سیستم ایمنی در برابر عوامل مؤثر در پاتوژنز بیماری MS نیز می‌گردد. همچنین در پژوهش‌های انجام شده در این زمینه به اثرات پیش‌آماده‌سازی با تمرین شنا بر شاخص‌های آپوپتوزی در غده تیموس در مدل حیوانی بیماری MS پرداخته نشده است؛ بنابراین هدف از انجام پژوهش حاضر تعیین تأثیر یک دوره تمرین شنا پیش از القاء EAE (به عنوان مدل بیماری MS) بر شاخص‌های Bax و BCL2 و نیز نسبت Bax به BCL2 در غده تیموس موش‌های ماده بود.

روش بررسی

در این پژوهش تجربی تعداد ۳۰ سر موش ماده C57BL/6 (۶–۸ هفته‌ای) با محدوده وزنی ۱۶ تا ۲۰ گرم به‌عنوان آزمودنی از انستیتو پاستور ایران–کرج، خریداری و به انستیتوی اختلالات شناختی و رفتاری سالاری منتقل شدند. حیوانات در قفس‌های عمومی تحت شرایط نور کنترل شده با چرخه نور/تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند (چراغ‌ها در ساعت ۰۷:۰۰ روشن می‌شد). دمای محل نگهداری ۱±۲۲ درجه سانتیگراد و رطوبت آن حدود ۴۵٪ بود. غذا و آب به صورت آزاد در دسترس حیوانات بود [۱۴].

حیوانات در آغاز پژوهش به‌صورت تصادفی به سه گروه ۱۰ تایی به‌شرح زیر تقسیم شدند: ۱) گروه تمرین+EAE، ۲) گروه کنترل+EAE و ۳) گروه کنترل سالم. چهار هفته پیش از القاء EAE، پروتکل تمرین آغاز شد. در ادامه، ایمن‌سازی حیوانات و سپس القاء EAE انجام شد. تمرینات تا ۱۰ روز پس از ایمن‌سازی که مطابق با زمان شروع علائم بالینی است، ادامه یافت. پس از شروع علائم بالینی، به مدت ۲۰ روز علائم بالینی سنجیده شد. در پایان، حیوانات برای استخراج بافت تیموس قربانی شدند (شکل ۱) [۱۴].

در آغاز پروتکل تمرینی، حیوانات تحت یک دوره سازگاری در مخزن آب قرار گرفتند (۴–۱ روز). تمرین اجباری شنا به مدت ۳۰ دقیقه، پنج روز در هفته و در طول چهار هفته اجرا شد. تمرین در یک مخزن آب شیشه‌ای بزرگ (۱۰۰×۶۰×۸۰ سانتی‌متر) انجام شد. از یک ترموستات برای حفظ دمای آب استفاده شد و یک دماسنج آکواریومی روی شیشه قرار داشت تا دمای واقعی آب (۱±۳۱ درجه سانتی‌گراد) را نشان دهد. حیوانات در طول مدت جلسات تمرینی پایش شده و با استفاده



شکل ۱- طرح کلی پژوهش

از یک اسفنج به ادامه شناکردن تشویق می‌شدند. عمق ۶۰ سانتی‌متری آب این اطمینان را می‌داد که موش‌ها نمی‌توانند با لمس کف استخر، بدن خود را تحمل کنند. برای کاهش استرس حرارتی مرتبط با شنا، حیوانات پس از هر جلسه تمرین شنا به آرامی و با استفاده از حوله خشک می‌شدند [۱۴]. معیار خروج از پژوهش شامل تمرین نکردن موش‌ها به‌مدت دو روز متوالی بود.

مدل EAE در سن ۶-۸ هفته‌ای و وزن ۱۶ تا ۲۰ گرم بهتر القاء می‌شود. برای القاء EAE، ابتدا موش‌ها با تزریق زیرجلدی ۲۰۰ میکروگرم MOG35-55[1] حل‌شده در ۵۰ میکرولیتر PBS[2]، که در ۵۰ میکرولیتر CFA[3] (حاوی ۴۰۰ میکروگرم عصاره مایکوباکتریوم توبرکلوزیس[4] H37Ra) امولسیون شده بود، ایمن‌سازی شدند. سپس به‌صورت درون‌صفاقی، ۴۰۰ نانوگرم PT[5] (ساخت شرکت سیگما، آمریکا[6]) به حیوانات تزریق شد (دوبار و به فاصله دو روز). لازم به ذکر است که برای گروه کنترل تزریق سالین انجام شد. وزن بدن حیوانات و نمرات ناتوانی آنها به‌صورت روزانه تا ۲۸ روز پس از ایمن‌سازی ثبت می‌شد. برای علائم بالینی EAE، از یک سیستم نمره‌دهی بالینی جهت ارزیابی اختلال عصبی و با توجه به مقیاس زیر استفاده شد: امتیاز صفر= بدون بیماری؛ امتیاز ۱= کاهش وزن و ضعف در دم؛ امتیاز ۲= ضعف در اندام عقبی؛ امتیاز ۳= فلج کامل اندام عقبی؛ امتیاز ۴= فلج اندام عقبی با ضعف یا فلج در اندام جلویی؛ و امتیاز ۵= درحال مرگ یا مرده [۱۵].

پس از پایان پژوهش، موش‌ها به وسیله گاز CO بیهوش و بافت تیموس استخراج شد. غده تیموس در قسمت بالای قلب در بخش فوقانی قفسه سینه قرار دارد. نحوه برداشتن غده تیموس به این صورت بود که یک برش مستقیم از خط وسط روی پوست از بالای دهانه مجرای ادراری تا فک پایین و ادامه آن به سمت پایین تا زانوها در دو طرف ایجاد شد. این برش مانند یک "Y" وارونه به نظر می‌رسد. با کشیدن پوست در طرفین به سمت عقب و سوراخ کردن پرده دیافراگم، دنده‌ها را از هر طرف تا حدود ترقوه برش داده و سپس دنده‌ها را بلند کرده تا غده تیموس که درست زیر دنده‌ها قرار دارد مشاهده شود. بافت‌های همبند اطراف آن را جدا کرده و به آرامی هر دو لوب تیموس را با فورسپس دندانه‌دار خمیده، کشیده و برداشته می‌شد [۱۶]. بافت‌ها پس از شستشو در تانک ازت با دمای ۷۰- درجه سانتیگراد منجمد شدند. برای سنجش پروتئین‌های Bax و BCL2 از روش وسترن بلات استفاده شد. برای انجام وسترن بلات ابتدا الکتروفورز ژل SDS[7] با ولتاژ ۹۰ انجام شد تا پروتئین‌ها بر اساس اندازه تفکیک شوند. پروتئین‌های تفکیک شده بر روی ژل با ولتاژ ۱۰۰ به مدت یک ساعت و نیم به کاغذ PVDF[8] با منافذ ۰/۴۵میکرومتر به‌صورت پیوسته و مرطوب منتقل شدند. برای این منظور ابتدا مقداری از بافر انتقال در یک ظرف تمیز ریخته شد. پس از بریدن بخش متراکم کننده ژل، ۱۰ دقیقه در بافر قرار داده شد. با کمک پنس، کاغذ PVDF و چند پد صافی دقیقاً هم‌اندازه ژل برش داده شد. دو عدد اسفنج جهت قرارگیری در طرفین غشا و ژل در بافر انتقال قرار داده شد تا کاملاً خیس گردد. سپس اجزای فوق روی هم قرار داده شدند. ترتیب قرارگیری به‌شکلی بود که غشا به سمت قطب مثبت و ژل به سمت قطب منفی باشد. کاغذهای صافی به تعداد مساوی به همراه یک اسفنج در دو طرف غشا و ژل قرار داده شد و نهایتاً ساندویچ بلات قاب پلاستیکی مربوطه محکم شد و در تانک بلات که تا ارتفاع مناسب با بافر پر شده بود، قرار داده شد. در این مرحله، تانک وسترن بلاتینگ در مخزنی از یخ قرار داده شد تا گرمای ناشی از جریان، در فرایند انتقال خللی ایجاد نکند. سپس کاغذ PVDF در محلول بلاکر به مدت دو ساعت بر روی همزن در

1. Myelin oligodendrocytes glycoprotein
2. Phosphate-buffered saline
3. Complete Freund's adjuvant
4. Mycobacterium tuberculosis
5. Pertussis toxin
6. Sigma, Co., USA
7. Sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis
8. Polyvinylidene difluoride

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار امتیازات بالینی

	اولین روز علائم بالینی	آخرین روز علائم بالینی
گروه تمرین شنا-EAE	۰/۳±۰/۲	a۱/۱±۰/۵
گروه کنترل-EAE	۰/۵±۰/۳	۲/۴±۰/۴

a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل-EAE (p=۰/۰۱۹)

دمای محیط قرار گرفت. در ادامه شست و شو با TBST[1] انجام شد و کاغذ PVDF به‌مدت یک شبانه‌روز در آنتی‌بادی اولیه[2] با رقت مناسب در یخچال قرار داده شد. روز بعد، سه بار شست و شو با TBST انجام شد. سپس غشای PVDF در محلول آنتی‌بادی ثانویه[3] با رقت مناسب به مدت دو ساعت بر روی همزن در دمای اتاق قرار گرفت و پس از آن سه بار شست و شو با TBST انجام شد. از GAPDH به‌عنوان ظهور باندها بر روی X-Ray film انجام شد. به این صورت که ابتدا به نسبت مساوی از دو محلول کیت ECL[4] بر روی کاغذ PVDF که در کاور پلاستیکی داخل کاست قرار داشت به‌مدت چهار دقیقه ریخته شد. در ادامه X-Ray film روی کاور را بر روی کاغذها گذاشته و درب کاست بسته می‌شد تا به مدت چهار دقیقه در مجاورت مواد باقی بماند. سپس X-Ray film در داخل محلول ظهور قرار داده شد تا زمانی که باندها ظاهر شوند. در پایان X-Ray film در محلول ثبوت برده شده و در آخر با آب مقطر شستشو داده شد.

ملاحظات اخلاقی

تمام مراحل نگهداری و وارد کردن مداخله و همچنین بیهوشی و تشریح طبق پروتکل‌های استاندارد کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلکز و همچنین برای بررسی همسان بودن واریانس‌ها از

1. Tris-buffered saline with Tween 20
2. Primary Antibody cat number: Bax: SC-7480, BCL2: SC-7382, GAPDH: GTX100118
3. Secondary Antibody cat number (mouse): SC-516102, Secondary Antibody cat number (rabbit): BA1054-2
4. Excellent Chemiluminescent Substrate

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار وزن بدن، یک روز پیش از قربانی کردن حیوانات

گروه‌های پژوهش	وزن
تمرین شنا-EAE	a, b۱۹/۱±۱/۴
کنترل-EAE	۱۶/۴±۱/۲
کنترل	۱۷/۳±۱/۲

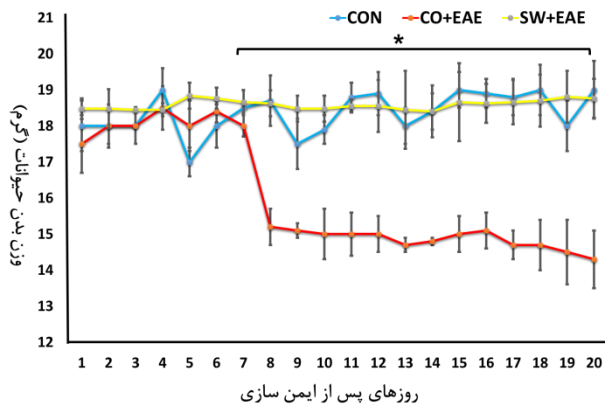
a نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل-EAE (p=۰/۰۰۳)
b نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (p=۰/۰۰۳)

آزمون لوین استفاده شد. برای تعیین اختلاف داده‌ها در بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین امتیازات بالینی توسط آزمون آماری من‌ویتنی تجزیه و تحلیل شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده و تمامی تحلیل‌ها در سطح معنی‌داری p≤۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

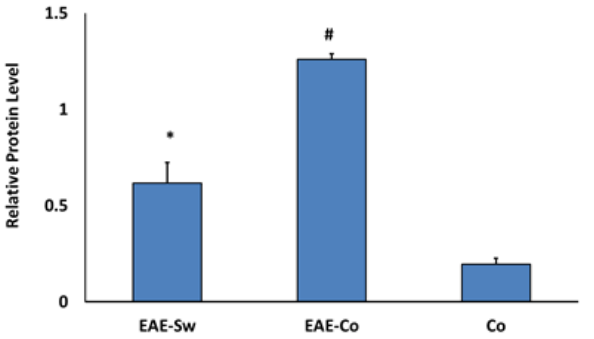
یافته‌های مربوط به امتیازات بالینی در اولین و آخرین روز علائم بالینی، در گروه‌های تمرین شنا-EAE و کنترل-EAE در جدول ۱ نشان داده شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که امتیازات بالینی در گروه کنترل-EAE نسبت به گروه تمرین شنا-EAE در پایان پژوهش افزایش چشم‌گیری یافته است (p=۰/۰۰۱).

یافته‌های مربوط به وزن بدن در گروه‌های پژوهش یک روز پیش از قربانی کردن آنها در جدول ۲ نشان داده شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین شنا پیش از القاء EAE منجر به افزایش وزن حیوانات گروه تمرین نسبت به گروه کنترل-EAE (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه کنترل

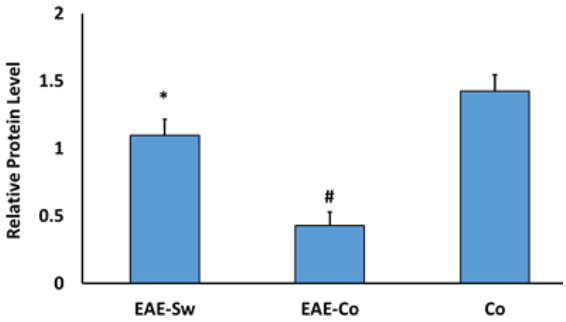


نمودار ۱- تغییرات وزن بدن موش‌ها در طول تحقیق
علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار (p<۰/۰۵) وزن در گروه کنترل EAE (EAE-Co) با گروه‌های کنترل (Co) و تمرین شنا پیش از القاء EAE (EAE-Sw)

الف)



ب)



نمودار ۲- درصد تغییرات بیان پروتئین (الف) Bax و (ب) BCL2.

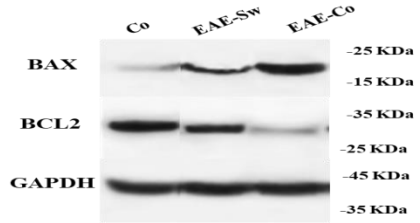
گروه کنترلEAE (EAE-Co)؛ گروه‌های کنترل (Co)؛ تمرین شنا پیش از القاء EAE (EAE-Sw)

* نشان‌دهنده تفاوت آماری معنی‌دار با گروه‌های EAE-Co و Co

نشان‌دهنده تفاوت آماری معنی‌دار با گروه Co.

(p=۰/۰۰۲) در پایان پژوهش می‌شود. همچنین داده‌های مربوط به تغییرات وزن نمونه‌ها در طول تحقیق در نمودار ۱ گزارش شده است.

دیگر یافته‌های پژوهش پیش رو نشان داد که القاء EAE باعث افزایش معنی‌دار در بیان پروتئین Bax در بافت تیموس نسبت به گروه کنترل سالم می‌شود (p=۰/۰۰۱). از سوی دیگر چهار هفته تمرین شنا پیش از القاء EAE منجر به کاهش معنی‌دار در بیان این پروتئین نسبت به گروه کنترل- القاء EAE (p=۰/۰۰۰۱) و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم شد (p=۰/۰۰۳). این یافته‌ها در نمودار ۲-الف نشان داده شده است. همچنین یافته‌های پژوهش نشان داد که القاء



شکل ۲- تصاویر مربوط به باندهای وسترن بلات پروتئین‌های BAX و BCL2 در بافت تیموس

گروه کنترلEAE (EAE-Co)؛ گروه‌های کنترل (Co)؛ تمرین شنا پیش از القاء EAE (EAE-Sw)

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار نسبت Bax به BCL2 در پایان پژوهش

گروه‌های پژوهش	نسبت Bax به BCL2
تمرین شنا-EAE	a۰/۵۶۱±۰/۹۳۴
کنترل-EAE	b۲/۹۴±۰/۲۹۳
کنترل	۰/۱۳۷±۰/۲۵۶

a نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل-EAE (p=۰/۰۰۱).

b نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (p=۰/۰۰۱).

EAE باعث کاهش معنی‌دار در بیان پروتئین BCL2 در بافت تیموس نسبت به گروه کنترل سالم می‌شود (p=۰/۰۱۲). از سوی دیگر چهار هفته تمرین شنا پیش از القاء EAE منجر به افزایش معنی‌دار در بیان این پروتئین نسبت به گروه کنترل- القاء EAE (p=۰/۰۰۱) و کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم شد (p=۰/۰۱). این یافته‌ها در نمودار ۲-ب نشان داده شده است.

در شکل ۲، تصاویر مربوط به باندهای وسترن بلات پروتئین‌های BAX و BCL2 در بافت تیموس موش‌های گروه‌های پژوهش نشان داده شده است.

میانگین و انحراف معیار نسبت Bax به BCL2 در پایان پژوهش در جدول ۳ نشان داده شده است. این نتایج نشان می‌دهد که القاء EAE باعث افزایش نسبت Bax به BCL2 در گروه کنترل-EAE نسبت به گروه کنترل می‌شود. از سوی دیگر تمرین شنا پیش از القاء EAE منجر به کاهش این نسبت در گروه تمرین شنا-EAE نسبت به گروه کنترل- EAE شده است (p=۰/۰۰۲).

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش پیش رو نشان داد که موش‌هایی که در معرض چهار هفته تمرین شنا قرار گرفتند نسبت به همتایان غیرفعال خود، نشانه‌های بیماری در آنها کمتر بود. نکته مهم پژوهش حاضر این بود که حیواناتی که در معرض القاء EAE قرار گرفتند در مقایسه با حیواناتی که پروتکل تمرین ورزشی را تکمیل کردند، افزایشی در نمرات بالینی همزمان با کاهش وزن بدن پس از القای EAE نشان دادند. همچنین به‌طور آشکار، اجرای چهار هفته تمرین شنا پیش از القاء EAE، مانع از افزایش امتیازات بالینی شد. علاوه بر این تمرین شنا پیش از

القاء EAE منجر به افزایش وزن حیوانات گروه تمرین نسبت به سایر گروه‌ها شد. علاوه بر این، القاء EAE باعث افزایش نسبت Bax به BCL2، که شاخصی از میزان مرگ سلولی است در گروه کنترل-EAE نسبت به گروه کنترل شد. از سوی دیگر تمرین شنا پیش از القاء EAE منجر به کاهش این نسبت در گروه تمرین شنا-EAE نسبت به گروه کنترل-EAE شده است و این شاهد خوبی برای تأیید اثرات مثبت تمرین شنا بر کاهش آپوپتوز است. همچنین، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که القاء EAE به عنوان مدلی از بیماری MS منجر به افزایش پاتولوژیک در بیان پروتئین Bax و کاهش معنی‌دار در بیان پروتئین BCL2 در بافت تیموس موش‌های ماده C57BL/6 می‌شود. از سوی دیگر اجرای چهار هفته تمرین شنا پیش از القاء EAE منجر به کاهش بیان پروتئین Bax و افزایش بیان پروتئین BCL2 می‌شود. این نتایج نشان از اثرات تعدیل‌کننده تمرین شنا بر میزان پروتئین‌های Bax (به‌عنوان یک فاکتور آپوپتوزی) و BCL2 (به‌عنوان یک فاکتور ضدالتهابی) در شرایط القاء EAE دارد.

شهیدی و همکاران نشان دادند که هر دو حالت تمرین ورزشی شنا و دویدن، بدون توجه به اینکه قبل یا بعد از القای EAE انجام شده باشد، شدت علائم بیماری MS را کاهش می‌دهد و سطوح ژن‌های بازدارنده رشد (Nogo-A، NgR و ROCK) را تعدیل می‌کند [۱۴]. نشان داده شده است که افزایش Nogo-A سطوح BCL2 را به‌صورت افزایشی تنظیم کرده و با رادیکال‌های اکسیژن فعال مقابله می‌کند. همچنین محافظت سلولی را در شرایط آزمایشگاهی در برابر آسیب پراکسید هیدروژن القاء می‌کند [۱۷]. در پژوهش کینکین‌وو[1] و همکاران نشان داده شد که استفاده از آنتی‌بادی Nogo-A در موش‌های دارای فیبریلاسیون بطنی، عملکرد عصبی را پس از بازیابی گردش خون بهبود می‌بخشد، که احتمالاً با سرکوب آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی در ارتباط است.

1. QinQin Wu

علاوه بر این افزایش بیان BCL2 و کاهش بیان Bax در پژوهش آنها مشاهده شد [۱۸]. از سوی دیگر NgR، آپتوز سلولی را در سلول‌های نوروبلاستوم انسانی ارتقا می‌دهد. علاوه بر این، بیان پروتئین‌های کاسپاز ۳ و ۹ را فعال می‌کند. همچنین، بیان پروتئین‌های NEP1-40 و Y-27632 (مهارکننده پروتئین ROCK) مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT را فعال کرده و از تعامل بین Bax و BCL-2 جلوگیری می‌کند. این داده‌ها نشان می‌دهد که NgR با فعال کردن کاسپاز ۳ و ۹، آپوپتوز را افزایش می‌دهد [۱۹].

صفار کهنه‌قوچان و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر شش هفته تمرین دویدن داوطلبانه پیش از شروع علائم بیماری القاءشده MS بر بیان Nrf-2، IL-10، IL-17 و میزان نفوذ لنفوسیتی در نخاع و همچنین شدت بیماری پرداختند. یافته‌های آنها نشان داد که فعالیت ورزشی دویدن داوطلبانه، بیان Nrf-2 که یک فاکتور تنظیم‌کننده مقاومت سلولی در برابر اکسیدان‌ها است و بیان IL-10 که یک سایتوکاین ضدالتهابی است را افزایش داده، در حالی که بیان IL-17 که یک سایتوکاین پیش‌التهابی است و میزان نفوذ لنفوسیتی و شدتEAE را در یک دوره مزمن بیماری کاهش می‌دهد [۱۵]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین دویدن داوطلبانه پیش از ابتلا به EAE می‌تواند عوامل ضدالتهابی را افزایش داده و میزان التهاب و نفوذ سلول‌های ایمنی را در سیستم عصبی کاهش دهد. نشان داده شده است که پروتئین Nrf2 بیان پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 را به‌صورت افزایشی تنظیم کرده و از آپوپتوز سلولی جلوگیری می‌کند. همچنین بیان شده است که IL-10 دارای اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و ضدالتهابی قوی است. از سوی دیگر، آپوپتوز ناشی از IL-10 نیاز به فعال شدن برخی مسیرهای سلولی دارد. نشان داده شده است که سرکوب ژن IL-10 باعث کاهش بیان ژن PI3K/AKT و BCL2 می‌شود و همچنین سطح بیان BAX و کاسپاز ۳ را افزایش می‌دهد [۲۰]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر TNF-α، IL-17 نیز در ایجاد

بیماری MS نقش دارد. یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که IL-17 به تنهایی نمی‌تواند بر بقای الیگودندروسیت‌ها تأثیر بگذارد، اما آپوپتوز الیگودندروسیت ناشی از TNF-α را تشدید می‌کند. این اثر به مهار مکانیسم‌های بقای سلولی، هم‌محلی‌سازی پروتئین‌های Bid/Bax در غشای میتوکندری و فعال‌سازی کاسپاز ۸ با واسطه انتشار عامل القاکننده آپوپتوز از میتوکندری، در الیگودندروسیت‌ها نسبت داده شده است [۲۱].

فرهمند و همکاران در پژوهشی نشان دادند که پیش آماده‌سازی با تمرین تناوبی شدید، میزان پروتئین کلوتو[1] (پروتئین ضد پیری و مشارکت‌کننده در آپوپتوز) و PLP[2] (محتوای اصلی پروتئینی غشای میلین) را افزایش و پیشرفت بیماری MS را کاهش می‌دهد [۲۲]. در پژوهش جین‌پنگ‌هو[3] و همکاران نشان داده شد که پروتئین کلوتو فعال شدن کاسپاز-۳ را سرکوب، بیان BCL2 را افزایش و سطوح Bax را به دنبال آسیب H/R کاهش می‌دهد [۲۳]. یعقوبی و همکاران در بررسی تأثیر یک دوره تمرینات ورزشی اجباری و اختیاری قبل از القاء EAE بر یکپارچگی سد خونی-مغزی و بیان ژن برخی پروتئین‌های اتصالات محکم[4] (آکلودین[5] و کلودین-۵[6]) نشان دادند که نمرات بالینی در هر دو گروه تمرینی- EAE نسبت به گروه کنترل-EAE کاهش یافت. همچنین تمرینات ورزشی (اختیاری و اجباری) مانع از کاهش وزن بدن حیوانات شد. علاوه بر این، بیان ژن پروتئین‌های آکلودین و کلودین-۵ در هر دو گروه تمرینی-EAE نسبت به گروه کنترل-EAE افزایش نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات شنای اجباری و دویدن اختیاری باعث افزایش بیان ژن آکلودین و کلودین-۵ می‌شود و درنتیجه یکپارچگی سد خونی مغزی در بافت مغز موش‌ها بهبود می‌یابد [۲۴]. اختلال در پروتئین‌های اتصالات محکم اغلب در طول عفونت و التهاب و پیشرفت تومورها دیده می‌شود. مکان‌یابی نادرست پروتئین‌های اتصالات محکم مانند آکلودین و کلودین منجر به آپوپتوز از طریق مسیرهای بیرونی مانند فعال شدن کاسپاز-۳ می‌شود. بنابراین، به نظر می‌رسد که پاسخ آپوپتوز با حرکت آکلودین به کمپلکس سیگنالینگ القاءکننده مرگ سلولی آغاز می‌شود که نشان می‌دهد این مولکول دارای خواص سیگنال‌دهی است که وقتی محل اتصال محکم آن مختل می‌شود، مرگ سلولی را آغاز می‌کند [۲۵].

یافته‌های پژوهش پریسیلااس‌سوزا[7] و همکاران نشان داد که هر دو پروتکل تمرین مقاومتی و استقامتی به طور مداوم از علائم بالینی EAE و کاهش استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کنند، اثری که احتمالاً به دلیل بهبود مسیر دفاع آنتی‌اکسیدانی در سیستم عصبی مرکزی است. علاوه بر این، تمرین ورزشی، تولید سایتوکین‌های پیش التهابی IFN-γ، IL-17 و IL-1β را در نخاع موش‌های مبتلا به EAE مهار کرد. در گروه تمرین مقاومتی در طول مرحله حاد و مزمن EAE، افزایش قابل‌توجهی در سطوح CD25 (در تکثیر سلول‌های T و مرگ سلولی نقش دارد) و IL-10، و کاهش IL-6 (سایتوکاین پیش التهابی)، MCP-1[8] (نقش حیاتی در روند التهاب دارد) و TNF-α (القاءکننده آپوپتوز و جزء پاتولوژیک بیماری‌های خود ایمنی) در بافت طحال مشاهده شد. همچنین، کاهش بیان مولکول‌های چسبان، به ویژه PECAM-1[9] (نقش‌های متعددی در التهاب دارد) و بازیابی بیان اتصالات محکم در نخاع در اثر تمرینات ورزشی مشاهده شد. این نتایج نشان می‌دهد که تمرین ورزشی با شدت متوسط، به طور مداوم پیشرفت و علائم پاتولوژیک EAE را کاهش می‌دهد [۲۶]. این یافته‌ها تا حدود زیادی با پژوهش حاضر همخوانی دارد، چرا که نشان از اثربخشی تمرینات ورزشی بر بهبود علائم بیماری MS دارد. ال‌هافمن‌گوتز[10] و همکاران در

1. Klotho
2. Proteolipid Protein
3. Jinpeng Hu
4. Tight junction
5. Occludin
6. Claudin-5

7. Priscila S. Souza
8. Monocyte chemoattractant protein-1
9. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1
10. L Hoffman-Goetz

بررسی تأثیر یک جلسه تمرین ورزشی بر القاء آپوپتوز در تیموسیت‌ها و لنفوسیت‌های طحال موش نشان دادند که درصد سلول‌های طحال زنده در گروه تمرین به‌طور معنی‌داری بیشتر از حیوانات گروه کنترل بود. در تیموس، درصد آپوپتوز به طور قابل‌توجهی پایین‌تر و درصد سلول‌های زنده به‌طور قابل‌توجهی در موش‌های گروه تمرین نسبت به گروه کنترل بالاتر بود [۲۷]. این یافته‌ها نشان از اثربخشی تمرین ورزشی حتی به‌صورت یک جلسه بر آپوپتوز در بافت تیموس و طحال دارد.

آپوپتوز نقش مهمی در بیماری MS دارد. مسیر آپوپتوز را می‌توان به مرحله آغازگر[1] و مرحله عامل[2] تقسیم کرد. در مرحله آغازگر، مرگ سلولی توسط انواع محرک‌های مختلف از طریق گیرنده‌های مرگ سلولی مانند Fas[3] و TNFR1 القاء می‌شود که منجر به تشکیل یک کمپلکس سیگنال‌دهنده مرگ و در نهایت فعال‌شدن کاسپازهای عامل می‌شود. این کاسپازها، طیف وسیعی از پروتئین‌ها مانند اکتین، لامین‌ها و PARP[4] را می‌شکافند. پروتئین‌های Bax و BCL2، بر فعال‌شدن کاسپازهای مؤثر و آزادسازی میتوکندریایی سیتوکروم C تأثیر می‌گذارند [۲۸]. نشان داده شده است که پروتئین‌های BCL2 و Bax در سطوح سلولی در نقش مربوطه خود به عنوان مخالف یا محرک آپوپتوز معمولاً در حالت تعادل هستند که این تعادل از فعال‌شدن برنامه مرگ سلولی جلوگیری می‌کند [۲۹].

در پژوهش سولتی[5] و همکاران میتوکندری‌های متورم و تخریب‌شده در بافت تیموس موش‌های مبتلا به MS مشاهده شد. اجسام میلینی، ذرات چربی بزرگ و لیزوزوم‌های بزرگ نیز اغلب در این سلول‌ها وجود داشتند [۵]. این لیزوزوم‌های بزرگ می‌توانند ناشی از نفوذپذیری غشای لیزوزوم باشند که با آزاد کردن پروتئازهای لیزوزومی به آپوپتوز تیموسیت کمک می‌کند و در نتیجه باعث تخریب پروتئین‌های حیاتی سیتوزولی و فعال شدن هیدرولازهای اضافی، از جمله کاسپازها می‌شود [۳۰]. این سلسله رویدادها با این یافته مطابقت دارد که برخلاف اولیگودندروسیت‌ها، آپوپتوز با واسطه عامل القاءکننده آپوپتوز و آپوپتوز ناشی از کاسپاز در تیموس موش‌های مبتلا به MS ناشی از کوپریزون ایجاد شده است. از سوی دیگر، جابجایی سیتوپلاسمی سیتوکروم C در میتوکندری ممکن است به طور کامل علت فعال‌سازی کاسپاز-۳ باشد [۵]. جابجایی هسته‌ای عامل القاءکننده آپوپتوز و نیز جابجایی سیتوپلاسمی سیتوکروم C می‌تواند ناشی از نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری باشد که توسط اعضای پرو آپوپتوز خانواده BCL2 تنظیم می‌شود. همچنین، پروتئین‌هایBax و Bim[6] می‌توانند به غشای خارجی میتوکندری متصل شده و آن را بی ثبات کنند [۳۱]. در برخی پژوهش‌ها، بیان افزایش‌یافته پروتئین‌های Bad[7]، Bax و Bim در مدل بیماری MS ناشی از کوپریزون مشاهده شده است [۵]. علاوه بر این، فعال‌سازی ERK1/2[8] در جهت گسترش فسفوریلاسیون BimEL[9] و هدف قراردادن آن برای تخریب پروتئوزومی گزارش شده است [۳۲]. ERK1/2 همچنین در فسفوریلاسیون Bad نقش دارد و از ارتباط آن با سایر پروتئین‌های پروآپوپتوتیک BCL2 جلوگیری می‌کند [۳۳]. همچنین مشخص شده است که فعال‌سازیJNK[10] و p38 MAP[11] باعث افزایش بیان Bad و Bim می‌شود، یکپارچگی میتوکندری را بی‌ثبات می‌کند، تولید ROS را تحریک کرده و آپوپتوز را گسترش می‌دهد [۳۴]. این ساز و کارها نشان از وجود مسیرهای سیگنالینگ متفاوت و به‌هم پیوسته‌ای از عوامل مختلف در آپوپتوز سلولی دارد.

در پژوهش‌های مختلفی اثرات آنتی‌آپوپتوزی تمرینات ورزشی در بیماری MS نشان داده شده است. برای مثال

1. Initiator phase
2. Effector phase
3. CD95, tumor necrosis factor receptor superfamily member 6
4. Poly (ADP-ribose) polymerase
5. Solti
6. Bcl-2-like protein 11
7. BCL2 associated agonist of cell death
8. Extracellular signal-regulated protein kinase 1/2
9. Extra-long isoform of Bim
10. c-Jun N-terminal kinases
11. p38 mitogen-activated protein kinases

ال-امام[1] و همکاران در پژوهشی به بررسی اثرات استفاده از داروی آنتی‌کولین استراز و کولینرژیک گالانتامین در ترکیب با تمرین ورزشی (آزمون روتارود[2]) را در درمان مدل EAE بررسی کردند. یافته‌های پژوهش آنها نشان داد که اثرات محافظ عصبی گالانتامین در برابر EAE مربوط به آثار ضدالتهابی و آنتی‌آپوپتوز همراه با افزایش BDNF و میلین‌سازی مجدد است. همچنین این دارو سطوح سلول‌های T تنظیمی را در ساقه مغز به حالت طبیعی بازمی‌گرداند. از سوی دیگر تمرین ورزشی همراه با مصرف داروی گالانتامین به طور قابل‌توجهی منجر به کاهش آپوپتوز عصبی می‌شود، به‌گونه‌ای که تمرین ورزشی اثر دارو بر BCL2 و Bax را افزایش می‌دهد [۳۵]. تای‌وون‌کیم[3] و همکاران در پژوهشی نشان دادند که در هیپوکمپ موش‌های مبتلا به EAE، کاهش توانایی حافظه با اختلال در میلین‌سازی، افزایش آپوپتوز و تکثیر سلولی و همچنین کاهش BDNF همراه بود. از سوی دیگر، تمرین ورزشی با شدت متوسط به طور قابل‌توجهی منجر به افزایش بیان BDNF و BCL2، کاهش بیان کاسپاز ۳، سلول‌های TUNEL[4] مثبت و و Bax نسبت به گروه EAE شد [۳۶]. رازی و همکاران در پژوهشی نشان دادند که بیان پروتئین‌های GFAP[5] و Ang-1[6] به‌طور قابل‌توجهی در هیپوکمپ موش‌های مبتلا به EAE افزایش می‌یابد، در حالی که شش هفته تمرین هوازی به‌طور معنی‌داری این افزایش‌ها را معکوس می‌کند. علاوه بر این، تمرین هوازی منجر به بازسازی بیان کاهش‌یافته پروتئین‌های TJ[7] (مسئول یکپارچگی سد خونی-مغزی) و کاهش آپوپتوز عصبی ناشی از القاءEAE شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ارائه شش هفته تمرین هوازی اثرات مضر EAE بر یکپارچگی سد خونی-مغزی و در نتیجه آپوپتوز عصبی را از بین می‌برد [۳۷]. از دیگر ساز و کارهای مرتبط با تأثیر تمرینات ورزشی بر محافظت عصبی در مدل EAE، می‌توان به افزایش فسفوریلاسیون گیرنده‌های TrkB[8]، افزایش بیان BCL2 و BCL-XL[9] در اثر تمرین داوطلبانه مزمن اشاره کرد. این داده‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی داوطلبانه مزمن، پاسخ‌های خودایمنی را به طور مثبت تغییر می‌دهد و مسیرهای ذاتی را فعال می‌کند که منجر به محافظت عصبی در مدل EAE می‌شود [۳۸].

اثرات تمرین ورزشی بر میزان پروتئین‌های BCL2 و Bax در شرایط غیرپاتولوژیک نیز نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی بر کاهش میزان آپوپتوز در بافت‌هایی مانند عضله اسکلتی و قلبی مؤثر است. برای مثال پارکوام‌سیو[10] و همکاران در پژوهشی نشان دادند که محتوای پروتئین BCL2 و سطوح mRNA BCL2 در بافت عضله نعلی و بطن قلب موش‌های نژاد اسپراگو داولی در اثر تمرین استقامتی افزایش و سطوح mRNA Bax در بافت عضله نعلی کاهش می‌یابد. این داده‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی میزان آپوپتوز را در عضلات قلبی و اسکلتی کاهش می‌دهد [۳۹].

به‌طور خلاصه، در پژوهش حاضر مشخص شد که اجرای تمرین ورزشی شنا پیش از القاء EAE، شدت بیماری را در مقایسه با گروهی که تنها در معرض EAE قرار داشت کاهش داد. همچنین یافته‌های این پژوهش نشان از اثرات تعدیل‌کننده تمرین شنا بر آپوپتوز و التهاب در شرایط القاء EAE دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین در حال تبدیل شدن به یک مداخله مهم است که منجر به کاهش علائم بیماری MS و در نتیجه افزایش کیفیت زندگی در افراد مبتلا به این بیماری می‌شود. در نتیجه، پیشنهاد می‌شود که بیماران مبتلا به MS را برای شرکت تمرینات ورزشی تشویق کرد. همچنین بررسی تأثیر تمرینات ورزشی قبل، حین و بعد از ابتلا به بیماری MS

1. El-Emam MA
2. Rotarod test
3. Tae-WoonKim
4. Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling
5. Glial fibrillary acidic protein
6. Angiopoietin 1
7. Tight-junction (TJ) proteins of claudin-5 and occludin
8. Tropomyosin receptor kinase
9. B-cell lymphoma extra-large
10. Parco M. Siu

برای افرادی که از این بیماری رنج می‌برند سودمند خواهد بود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با کد IR.UT.SPORT.REC.1397.028 به تأیید کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران-پردیس بین‌المللی کیش است. نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه کمال قدردانی و تشکر را دارند.

تعارض منافع

هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها، تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان این پژوهش، در ایده‌پردازی، روند اجرا و نگارش پژوهش سهیم بوده و با تأیید نهایی پژوهش حاضر، مسئولیت درستی و دقت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی

تأمین منابع مالی پژوهش، توسط نویسندگان صورت گرفت.

References

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis–a review. European journal of neurology. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819
2. McGuinness SD, Peters S. The diagnosis of multiple sclerosis: peplau's interpersonal relations model in practice. Rehabilitation nursing. 1999;24(1):30-33. doi:10.1002/j.2048-7940.1999.tb01828.x
3. Yan F, Mo X, Liu J, Ye S, Zeng X, Chen D. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling. Molecular medicine reports. 2017;16(5):7175-7184. doi:10.3892/mmr.2017.7525
4. Hug A, Korporal M, Schröder I, Haas J, Glatz K, Storch-Hagenlocher B, et al. Thymic export function and T cell homeostasis in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. The journal of immunology. 2003;171(1):432-437. doi:10.4049/jimmunol.171.1.432
5. Solti I, Kvell K, Talaber G, Veto S, Acs P, Gallyas Jr F, et al. Thymic atrophy and apoptosis of CD4+ CD8+ thymocytes in the cuprizone model of multiple sclerosis. PLoS One. 2015;10(6):e0129217. doi:10.1371/journal.pone.0129217
6. Haegert DG, Hackenbroch JD, Duszczyszyn D, Fitz-Gerald L, Zastepa E, Mason H, et al. Reduced thymic output and peripheral naive CD4 T-cell alterations in primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Journal of neuroimmunology. 2011;233(1-2):233-239. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.12.007
7. Zhang N, Hartig H, Dzhagalov I, Draper D, He YW. The role of apoptosis in the development and function of T lymphocytes. Cell research. 2005;15(10):749-769. doi:10.1038/sj.cr.7290345
8. O'Neill KL, Huang K, Zhang J, Chen Y, Luo X. Inactivation of prosurvival Bcl-2 proteins activates Bax/Bak through the outer mitochondrial membrane. Genes & development. 2016;30(8):973-988. doi:10.1101/gad.276725.115.
9. Brunelle JK, Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. Journal of cell science. 2009;122(4):437-441. doi:10.1242/jcs.031682
10. Hawkins CJ, Vaux DL. The role of the Bcl-2 family of apoptosis regulatory proteins in the immune system. Paper presented at: Seminars in immunology1997.
11. Hosseini H, Fallah Mohammadi Z. The effect of one course of swimming exercise before induction of Multiple Sclerosis (MS) on nerve growth factor levels in rat's Brain. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2018;25(2):27-36. [Persian]
12. Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN-γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. International immunopharmacology. 2010;10(11):1415-1419. doi:10.1016/j.intimp.2010.08.008
13. Jin J-J, Ko I-G, Kim S-E, Shin M-S, Kim S-H, Jee Y-S. Swimming exercise ameliorates multiple sclerosis-induced impairment of short-term memory by suppressing apoptosis in the hippocampus of rats. Journal of exercise rehabilitation. 2014;10(2):69-74. doi:10.12965/jer.140103
14. Shahidi SH, Kordi MR, Rajabi H, Malm C, Shah F, Saffar Kohneh Quchan A. Exercise modulates the levels of growth inhibitor genes before and after multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2020;341:1-8. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577172
15. Saffar Kohneh Quchan A, Kordi MR, Namdari H, Shabkhiz F. Voluntary wheel running stimulates the expression of Nrf-2 and interleukin-10 but suppresses interleukin-17 in experimental autoimmune encephalomyelitis. Neuroscience letters. 2020;738:1-10. doi:10.1016/j.neulet.2020.135382
16. Xing Y, Hogquist KA. Isolation, identification, and purification of murine thymic epithelial cells. Journal of visualized experiments. 2014(90):e51780. doi:10.3791/51780

17. Guo F, Jin WL, Li LY, Song WY, Wang HW, Gou XC, et al. M9, a novel region of amino-Nogo-A, attenuates cerebral ischemic injury by inhibiting NADPH oxidase-derived superoxide production in mice. CNS neuroscience & therapeutics. 2013;19(5):319-328. doi:10.1111/cns.12083
18. Wu Q, Zhang H, Nie H, Zeng Z. Anti‐Nogo‐A antibody promotes brain function recovery after cardiopulmonary resuscitation in rats by reducing apoptosis. Molecular medicine reports. 2020;21(1):77-88. doi:10.3892/mmr.2019.10825
19. Caoa Q, Zheng Q. Regulation of Nogo-66 on apoptosis and its molecular mechanism. International journal of science. 2017;4(5):1-8.
20. Alotaibi MR, Hassan ZK, Al-Rejaie SS, Alshammari MA, Almutairi MM, Alhoshani AR, et al. Characterization of apoptosis in a breast cancer cell line after IL-10 silencing. Asian pacific journal of cancer prevention. 2018;19(3):777-783. doi:0.22034/APJCP.2018.19.3.777
21. Paintlia MK, Paintlia AS, Singh AK, Singh I. Synergistic activity of interleukin-17 and tumor necrosis factor-α enhances oxidative stress-mediated oligodendrocyte apoptosis. Journal of neurochemistry. 2011;116(4):508-521. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.07136.x
22. Farahmand F, Nourshahi M, Soleimani M, Rajabi H, Power K. The effect of high intensity interval training preconditioning on klotho and TNF-α female mice with multiple sclerosis. Journal of applied exercise physiology. 2019;15(30):15-29. [Persian] doi: 10.22080/jaep.2020.17766.1921
23. Hu J, Su B, Li X, Li Y, Zhao J. Klotho overexpression suppresses apoptosis by regulating the Hsp70/Akt/Bad pathway in H9c2 (2-1) cells. Experimental and therapeutic medicine. 2021;21(5):1-8. doi:10.3892/etm.2021.9917
24. Yaghoubi M, Kordi M, Gaeini A. The effect of forced and voluntary exercise before induction of experimental autoimmune encephalomyelitis on the integrity of the blood-brain barrier and gene expression of some of tight junction proteins. Journal of applied exercise physiology. 2020;16(32):87-101. [Persian] doi:10.22080/jaep.2020.19365.1961
25. Beeman N, Webb P, Baumgartner H. Occludin is required for apoptosis when claudin–claudin interactions are disrupted. Cell death & disease. 2012;3(2):e273-e273. doi:10.1038/cddis.2012.14
26. Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. Molecular neurobiology. 2017;54:4723-4737. doi:10.1007/s12035-016-0014-0
27. Hoffman-Goetz L, Zajchowski S, Aldred A. Impact of treadmill exercise on early apoptotic cells in mouse thymus and spleen. Life sciences. 1998;64(3):191-200. doi:10.1016/S0024-3205(98)00551-7
28. Kuhlmann T, Glas M, zum Bruch C, Mueller W, Weber A, Zipp F, et al. Investigation of bax, bcl-2, bcl-x and p53 gene polymorphisms in multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology. 2002;129(1-2):154-160. doi:10.1016/S0165-5728(02)00167-4
29. Newton K, Strasser A. The Bcl-2 family and cell death regulation. Current opinion in genetics & development. 1998;8(1):68-75. doi:10.1016/S0959-437X(98)80064-6
30. Zhang L, Sheng R, Qin Z. The lysosome and neurodegenerative diseases. Acta biochimica et biophysica Sinica. 2009;41(6):437-445. doi:10.1093/abbs/gmp031
31. Ryan JA, Brunelle JK, Letai A. Heightened mitochondrial priming is the basis for apoptotic hypersensitivity of CD4/CD8 thymocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(29):12895-12900. doi:doi:10.1073/pnas.0914878107
32. Ley R, Balmanno K, Hadfield K, Weston C, Cook SJ. Activation of the ERK1/2 signaling pathway promotes phosphorylation and proteasome-dependent degradation of the BH3-only protein, Bim. Journal of biological chemistry. 2003;278(21):18811-18816. doi:10.1074/jbc.M301010200
33. Park HJ, Park KH, Shin KS, Lee MK. The roles of cyclic AMP–ERK–Bad signaling pathways on 6-hydroxydopamine-induced cell survival and death in PC12 cells. Toxicology in vitro. 2013;27(8):2233-2241. doi:10.1016/j.tiv.2013.09.014
34. Miloso M, Scuteri A, Foudah D, Tredici G. MAPKs as mediators of cell fate determination: an approach to neurodegenerative diseases. Current medicinal chemistry. 2008;15(6):538-548. doi:10.2174/092986708783769731
35. El-Emam MA, El Achy S, Abdallah DM, El-Abhar HS, Gowayed MA. Neuroprotective role of galantamine with/without physical exercise in experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. Life Sciences. 2021;277:119459. doi:10.1016/j.lfs.2021.119459
36. Kim T-W, Sung Y-H. Regular exercise promotes memory function and enhances hippocampal neuroplasticity in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. Neuroscience. 2017;346:173-181. doi:j.neuroscience.2017.01.016
37. Razi O, Parnow A, Rashidi I, Pakravan N, Nedaei SE, Motl RW. Aerobic training improves blood-brain barrier and neuronal apoptosis in experimental autoimmune encephalomyelitis. Iranian journal of basic medical sciences. 2022;25(2):245-253. doi:10.22038/IJBMS.2022.61671.13645
38. Pryor WM. Effects of exercise on neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis. [PhD thesis], University of Georgia; 2012.
39. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. The FASEB journal. 2004;18(10):1150-1152. doi:10.1096/fj.03-1291fje