Archive of SID

مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۳، خرداد ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

اثر ۶ هفته تمرین تناوبی شدید و تعلیق پاهای عقبی روی تغییرات در GFAP و O4 سلول‌های بنیادی گلیالی مغز موش‌های صحرایی نر سالم

ذبیح الله قدم پور واحد: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

واژگن میناسیان: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران (* نویسنده مسئول) v.minasian@spr.ui.ac.ir

علی کاظمی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پیوند سلول‌های بنیادی عصبی یکی از راهبردهای موثر برای ترمیم ضایعات عصبی محسوب می شود. هدف پژوهش حاضر مقایسه اثر تمرین‌تناوبی شدید تحت شرایط تعلیق اندام تحتانی روی تغییرات در GFAP و O4 سلول‌های بنیادی گلیالی مغز موش‌های صحرایی نر سالم بود.

روش کار: تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن: ۵/۷۱±۱۸۹/۲۵گرم و سن: ۰/۴±۶ هفته به چهار گروه مساوی: ۱) استراحت تحت شرایط جاذبه طبیعی، ۲) استراحت تحت شرایط تعلیق پاهای عقب، ۳) تمرین تناوبی شدید تحت شرایط جاذبه طبیعی، ۴) و تمرین تناوبی شدید+تعلیق پاهای عقب تقسیم شدند. پروتکل تمرینی شامل تمرین به مدت شش هفته و هر هفته پنج جلسه، تمرین تناوبی روی نوارگردان بود. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌گیری انجام شد. داده‌ها با بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و آزمون تحلیل واریانس یک راهه و تعقیبی بونفرونی تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند که در متغیرهای GFAP و O4 به ترتیب (۱۹٪- و ۶۱-٪) در گروه تمرین تناوبی+ تعلیق پاهای عقبی نسبت به گروه کنترل کاهش، و به ترتیب در گروه تعلیق پاهای عقب(۱۴۷٪ و ۲۸۴٪) افزایش نشان داد. همچنین درکلیه متغیرهای اندازه گیری شده اختلاف معنی داری بین گروه ها مشاهده شد ($P \leq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین تناوبی شدید تحت تعلیق پاهای عقبی قادر به جلوگیری از آسیب سلول‌های سیستم عصبی است و سلول‌های بنیادی عصبی را به سمت تولید نرون، آستروسیت و الیگودندروسیت‌ها سوق می‌دهد. احتمالاً این شیوه تمرینی می‌تواند نقش مهمی در بهبود وضعیت‌های بالینی بیماران دارای ضایعات عصبی داشته باشد.

کلیدواژه‌ها

سلول‌های گلیال،

هیپوکمپ،

تعلیق پاهای عقبی،

تمرین ورزشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۳/۲۰

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Gadampour ZA, Minasian V, Kazemi A. The Effect of Eight-week High Intensity Interval Training with Hind Limb Suspension on the Level of GFAP and O4 in Glial and Neuronal Stem Cell of Male Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 70-80.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(3):70-80. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The Effect of Eight-week High Intensity Interval Training with Hind Limb Suspension on the Level of GFAP and O4 in Glial and Neuronal Stem Cell of Male Rats

Zabih Allah Gadampour: PhD Candidate of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise Physiology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Vazgan Minasian: Associate Professor, Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise physiology, University of Isfahan, Isfahan, Iran (*Corresponding Author) v.minasian@spr.ui.ac.ir

Ali Kazemi: Assistant Professor, Department of Sport Physiology, University of Kharazmi, Karaj, Iran

Abstract

Background & Aims: Nerve stem cell transplantation is one of the effective strategies for repairing nerve lesions. Oligodendrocytes are myelinated cells located in the central nervous system and are involved in the formation of myelin axons (8). Oligodendrocytes express O-A proteins, especially O4, which is a marker for the cell body and oligodendrocyte processes, during differentiation and maturation in the central nervous system (29). The results of some studies have shown that glial cells that express only O4 protein have the potential to become precursors of astrocytes and oligodendrocytes and can increase the growth stages in stem cells (29). Glial fibrillary acid protein (GFAP) is known as a specific marker for the identification of astrocytes in the central nervous system. This protein is the main cytoskeleton constituent of astrocytes (27) and plays an important role in maintaining, repairing and maintaining the white matter integrity of the central nervous system as well as the blood-brain barrier (35). The aim of this study was to compare the effect of High intensity interval training with hind limb suspension on the level of GFAP and O4 in glial and neuronal stem cell of male rats.

Methods: Twenty-four male wistar rats (body weight = 189.25 ± 5.71g.) were randomly divided into four groups: HIIT+HLS (n= 6), HIIT (n= 6), HLS (n= 6) or CON (n= 6). The exercise protocol was performed on a rodent treadmill for 6 weeks, 5 sessions per week. The rats were sampled and studied 24 h after last training session. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and monoclonal antibody O4 (O4) were analyzed before and after the training interventions.

To suspend the lower limb, the animal's tail was first cleaned and dried using cotton and alcohol. Then two-thirds of the mouse tail was taped longitudinally from the beginning to the end third. Next, three pieces of kinesio-tape were placed transversely on the mouse tail, so that normal blood flow was not disturbed. We attached the upper end of the kinesio-tape to the suspension hook and then has been attached the hook to the cage movable bar chain so that the angle between the animal's chest and the floor of the cage is 30 degrees and the mouse legs do not come into contact with the floor of the cage. The suspension system, including a movable bar, pulley and hook, was mounted on top and on both parallel sides of the cage, allowing the animal to have full access to all parts of the cage by moving freely around a 360-degree axis. Data analysis was used using Shapiro-Wilk and Levine tests to investigate the natural distribution of data and homogeneity of variances and one-way and post-hoc Bonferroni statistics to test research hypotheses.

Results: The results suggested that the percentage of changes in the amounts of fibrillary acidic protein of the cerebral hippocampus of the brain in the intense interval training group + group under the conditions of the hind legs compared to the control group showed

Keywords
Exercise,
Hippocampus,
Hind limb suspension,
Glial cells

Received: 08/04/2023

Published: 10/06/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

a significant decrease (p≥0.001). Also, the percentage of changes in cerebral hippocampal glial fibrillary acid protein in the lower extremity suspension group increased significantly more than the control group (p≥0.001), but the percentage of changes in this protein in the intense interval training group compared to the group There was no significant difference in control (p≥1,000).
The results of the data obtained from the percentage of changes in the O4 protein of the cerebral hippocampus of the groups showed that this change was significantly lower in the group of intense interval training with the conditions of the hind limb suspended than the control group (p≥0.001). Also, the percentage of O4 changes in the cerebral hippocampus in the lower extremity suspension group was significantly higher than the control (p≥0.001). In addition, the percentage of changes in the intense interval training group was not significantly different from the control group (p≥0.465).
Conclusion: The results of this study revealed that HIIT+HLS was being able to prevent damage to the cells of the central nervous system and direct the neural stem cells towards the production of neurons, astrocyte and oligodendrocyte.
Mesenchymal stem cells are currently the main choice for cellular treatment of neuropsychiatric diseases. Mechanical stimuli have been reported to play a decisive role in the final fate of stem cells and their cell differentiation pathways, so that the path and flow of induced signals and activated factors determine cellular fate in time, position, and mediate an appropriate number (36). Studies have shown that the proliferation, differentiation, and cytoskeleton organization of stem cells are affected by microgravity and tend to produce neurons or nerve cells (31). Astroglia cells also act as neuronal stem cells and participate in neurogenesis. Evidence suggests a very important role for these cells during plasticity. These cells are involved in the neurogenesis of the adult mammalian brain in the ventricular region, and in the sub-granular region and the olfactory bulb. On the other hand, previous research has shown that lactate production during intense interval trainings and suspension of hind legs can play an important role in the development of oligodendrocytes and myelination, so that increasing lactate production as a substrate in myelination, and used by the nervous system. Considering this issue, it is possible to use this exercise mode in the condition of lower limb suspension as a treatment method or non-pharmacological supplement effective in neuromuscular disorders and other related diseases, to enhance fitness in athletes, improve injury and also prevention of adverse effects of being in weightlessness, especially on space missions.
In general, the results show that intense interval training with hind leg suspension conditions had a greater effect on health and no damage to the hippocampus of the brain of a healthy male rat than other groups (intense interval, suspension or control group). Since no research has been done on the effect of intense interval training under the conditions of hind limb suspension on cellular changes in the hippocampus and human brain, judgment in this regard needs further study. Findings of this study may help in the rehabilitation process of people with neuromotor disorders, injured athletes, the elderly, sedentary people, as well as the conditioning program of athletes in various sports to adapt to the use of such exercises.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Gadampour ZA, Minasian V, Kazemi A. The Effect of Eight-week High Intensity Interval Training with Hind Limb Suspension on the Level of GFAP and O4 in Glial and Neuronal Stem Cell of Male Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 70-80.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

مقدمه

ضایعات سیستم عصبی در حال حاضر آسیب‌های جبران ناپذیری هستند که هنوز درمان مؤثری برای آنها مطرح نشده است. همچنین با وجود مطالعات و بررسی‌های انجام شده در زمینه بیماری‌های عصبی مهم، تنها تعداد کمی از درمان‌های موجود توانسته تا حدودی علائم عصبی را تخفیف دهند. تنظیم نروژنز هیپوکمپ بسیار پیچیده است و نوعاً تحت تاثیر همزمان عوامل درون سلولی و برون سلولی قرار دارد. در این میان یکی از سازوکارهای کلیدی در خصوص اثرات مضر میکروگلیاها روی فرایند نروژنز، رهایی عوامل واسطه پیش التهابی از قبیل اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۸ و تومور نکروز فاکتور-آلفا از سلول‌های گلیا فعال گزارش شده است که خاصیت آنتی نروژنیک نیز دارند (۱). سلول‌های بنیادی سلول های تمایز نیافته‌ای هستند که دارای دو خصوصیت مهم خودنوزایی و قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی را دارند (۲)، آن ها همچنین قابلیت تمایز و تبدیل به رده‌های عصبی، گلیالی و الیگودندروسیتی را دارا هستند (۳). خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی توسط محیط اطراف این سلول‌ها (کنام سلول بنیادی) تنظیم می‌شود (۴). نشان داده شده است که عوامل مکانیکی نقش بسیار مهمی در تعیین سرنوشت نهایی سلول‌های بنیادی و مسیر تمایز سلولی آنها دارند (۵). نرون‌ها و سلول‌های گلیالی در سیستم عصبی مرکزی از سلول‌های بنیادی به وجود می‌آیند (۶)، وعلاوه براین در فرآیند رشد، سلول‌های بنیادی به صورت نامتقارن شروع به تقسیم کرده و نرون ها را در فاز نروژنز تولید می‌کنند. در ادامه آنها آستروسیت‌ها یا الیگودندروسیت‌ها را در فاز گلیوژنز به وجود می‌آورند (۷).

الیگودندروسیت ها سلول های میلین‌دار واقع در سیستم عصبی مرکزی هستند و در تشکیل ضخامت میلین آکسون ها نقش دارند. الیگودندروسیت ها پروتئین‌های O-A، به ویژه O4 را که یک نشانگر خاص برای جسم سلولی و فرایندهای الیگودندروسیت‌ها هستند، به هنگام تمایز و بلوغ در نرون های عصبی بیان می‌کنند (۸). گزارش شده است که سلول‌های گلیالی که فقط پروتئین O4 را بیان می‌کنند دارای پتانسیل تبدیل به پیش ماده دو نوع سلول آستروسیت و الیگودندروسیت هستند و می‌توانند باعث افزایش مراحل رشدی در سلول‌های بنیادی شوند (۹، ۱۰).

پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال Glial fibrillary acidic protein:GFAP) به عنوان یک نشانگر ویژه شناسایی آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شود. این پروتئین ترکیب اصلی سیتواسکلتون آستروسیت‌ها بوده (۱۱) و در نگه‌داری، ترمیم و حفظ یکپارچگی ماده سفید سیستم عصبی مرکزی و نیز سد خونی- مغزی نقش مهمی را بر عهده دارد (۱۲).

گزارش شده است که نیروی جاذبه عاملی است که می‌تواند تاثیر قوی بر تمایز سلول های بنیادی مزانشیمال داشته باشد و برخی مطالعات نشان داده‌اند که تکثیر، تمایز و سازمان‌دهی سیتواسکلتون سلول های بنیادی تحت تاثیر میکروگراویتی قرار گرفته و به سمت تولید نرون یا سلول عصبی تمایل پیدا می‌کنند (۱۳). همچنین گزارش شده است که میکروگراویتی شبیه سازی شده سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی را در محیط آزمایشگاه در مقایسه با محیط گرانش طبیعی بیشتر تحریک می‌شوند (۱۴). براساس مدل کانورتینو (۲۰۰۰) در شرایط عدم بارگذاری عضلانی و بی‌وزنی از جمله میکروگراویتی، به طور طبیعی تبدیل تار کند به نوع تند اتفاق افتاده و آنزیم های اکسیداتیو کاهش چشمگیری نشان می‌دهند، در نتیجه با کاهش اکسیژن مصرفی توسط عضلات تولید لاکتات افزایش نشان می‌دهد(۱۵).

از سوی دیگر نشان داده شده که ورزش در پدیده نورون‌زایی در هیپوکمپ موش‌های صحرایی و سوری موثر است (۱۶، ۱۷). همچنین ورزش با افزایش بیان microRNAs-124 و مهار ژن‌های ضد نورونی سلول‌های بنیادی نقش مهمی در تمایز عصبی و نورون‌زایی ایفا می‌کند (۱۸) و منجر به افزایش حجم هیپو کامپ و بهبود حافظه در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس می شود (۱۹). نشان داده شده است که متابولیسم بی‌هوازی گلوکز در عضلات طی ورزش‌های شدید و کوتاه مدت و به ویژه به دنبال هیپوکسی و یا ایسکمی منجر به تولید لاکتات

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

بیشتر می‌شود (۲۰، ۲۱). لاکتات بجز تامین سوبسترای انرژی برای بافت‌های عضلانی و قلبی، در فرایندهای فیزیولوژیکی متعددی در بدن و همچنین سیستم عصبی مرکزی نقش دارد. لاکتات از سد خونی-مغزی به واسطه انتقال دهنده‌های مونوکربوکسیلات عبور کرده، وارد سلول‌های عصبی می‌شود وبه عنوان سوخت برای میلین‌سازی و بیوژنز میتوکندریایی مورد استفاده قرار می گیرد (۲۲). از سوی دیگر، عقیده براین ا ست که لاکتات حا صل از تجزیه گلیکوژن در آستروسیت‌ها نیز به نرون‌ها منتقل و به عنوان سوخت استفاده می‌شود و همچنین افزایش سطوح لاکتات خون و هیپوکامپ در بیان ژن های مرتبط با بیوژنز میتوکندر یایی از قبیل: (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-coactivator: PGC-1α)، (Nuclear Respiratory Factor1:NRF2) و (mtDNA copy number) نقش دارند (۱۲، ۲۳). درحال حاضر با توجه به نقش سلول‌های بنیادی عصبی در درمان آسیب‌های مغزی و مشکلات سیستم عصبی مرکزی، از تزریق وریدی این سلول‌ها جهت کاهش آتروفی و توسعه عملکرد مغزی استفاده می‌شود (۲۴)، اما این روش ها دارای اشکالاتی همچون کمیابی و عدم د سترسی آ سان و خطر فعال شدن سرطان ژنی ناشی از فعال و تکثیر شدن سلول‌های بنیادی سرطان‌زا (Cancer Stem Cells: CSC) می‌باشند. بنابراین شناسایی و معرفی روش های روش غیرتهاجمی و ایمن برای تحر یک تولیدکافی و منا سب سلول‌های بنیادی جهت اهداف درمانی در بیماری‌های عصبی، سفرهای فضایی و برنامه‌های ورزشی ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به اهمیت روش های تعلیق پاهای عقب (میکروگراویتی) و تمرین تناوبی شدید بر نورون‌زایی و تحریک تولید سلول‌های عصبی و همچنین افزایش تولید لاکتات در این شرایط و نقش های مختلف لاکتات بر سیستم ع صبی، سؤال ا سا سی مطالعه حا ضر این ا ست که آیا تمرین ورز شی شدید تحت شرایط تعلیق پاهای عقب می‌تواند احتمالاً با افزایش سطوح لاکتات روند پلاستیسیته را در هیپوکمپ مغز موش صحرایی نر تحر یک کند؟ هدف کلی این مطالعه مقایسه اثر هشت هفته تمرین تناوبی باشدت زیاد با و بدون تعلیق پاهای عقب (میکروگراویتی) روی سطوح برخی نشانگرهای سلول‌های بنیادی گلیالی و نرونی هیپوکمپ مغز موش‌های صحرایی نر سالم بود.

روش کار

تحقیق حاضر از نوع تجربی است که با طرح پیش‌آزمون- پس‌آزمون انجام شد. به این منظور آزمودنی‌ها در چهار گروه مساوی ۱) گروه استراحت تحت شرایط جاذبه طبیعی، ۲) گروه تمرین تناوبی با شدت بالا تحت شرایط تعلیق پاهای عقب، ۳)گروه تمرین تناوبی با شدت بالا تحت شرایط جاذبه طبیعی و ۴) گروه استراحت تحت شرایط تعلیق پاهای عقب تقسیم شدند. این مطالعه با اخذ کد اخلاق پژوهشی مصوب در دانشگاه اصفهان (IR.UI.REC.1397.060) انجام شد.

نمونه ها و شرایط نگه داری: برای انجام این پژوهش از بین موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر سالم با میانگین وزن؛۵/۷۱±۱۸۹/۲۵گرم و دامنه سنی ۰/۴±۶ هفته، به طور تصادفی به عنوان نمونه انتخاب و در آزمایشگاه حیوانات دانشکده‌ی علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی نگه‌داری شدند. حیوانات در گروه‌های مورد نظر در قفس‌های مخصوص از جنس پی وی سی با درپوش توری فلزی که کف آنها با پوشال مخصوص پوشانده شده بود، دمای ۲۴ تا ۲۷ درجهٔ سانتی‌گراد، با رطوبتی معادل ۵۵ تا ۶۰ درصد و چرخهٔ ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگه داری شدند. تغذیه آنها شامل پلت فشرده ساخت مو سسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی بود و آب تصفیه‌شدهٔ شهری نیز در ظرف آبخوری از جنس پی وی سی در دسترس گروه‌ها قرار گرفت.

مدل تعلیق ا ندام تحتانی: جهت تعلیق ا ندام تحتانی ابتدا دم حیوان با استفاده از پنبه و الکل تمیز و خشک گردید. سپس چسب کنزیو به اندازه دو سوم

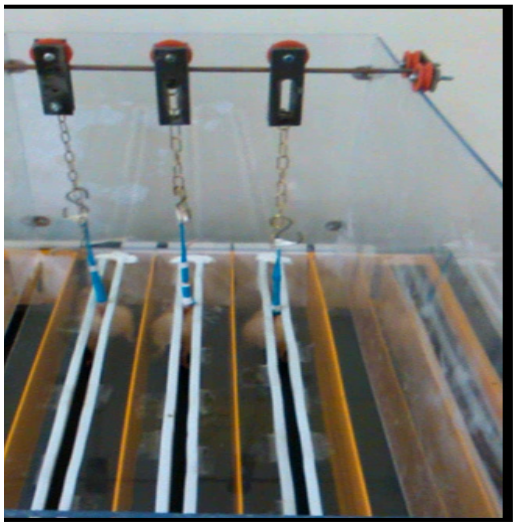
www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

دم موش به صورت طولی از ابتدا تا یک سوم انتهایی چسبانده شد. در ادامه سه قطعه چسب به صورت عرضی روی دم موش قرار گرفت، به طوری که جریان خون طبیعی دچار اختلال نشود. انتهای بالایی چسب را به قلاب مخصوص تعلیق متصل کرده و قلاب به زنجیر میله متحرک قفس به گونه‌ای وصل شد که زاویه بین قفسه‌ی سینه حیوان و کف قفس، ۳۰ درجه باشد و پاهای موش در تماس با کف قفس قرار نگیرد. سیستم بی وزنی شامل میله‌ی متحرک، قرقره و قلاب در بالا و روی دو طرف موازی قفس نصب شده و به حیوان اجازه می داد که با جابه جایی آزادانه حول محور ۳۶۰ درجه به تمامی قسمت های قفس دسترسی کامل داشته باشد. پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی براساس قوانین بین المللی و کمیتهٔ اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه خوارزمی انجام شد. نحوهٔ تمرین در شرایط تعلیق اندام تحتانی موش های صحرایی در شکل ۱ نشان داده شده است.

تمرین تناوبی شدید در شرایط تعلیق اندام تحتانی: به منظور انجام تمرین تناوبی شدید در شرایط تعلیق اندام تحتانی، یک قفس مخصوص توسط محقق فراهم شد که روی نوارگردان قرار می‌گرفت. به این ترتیب آزمودنی ها قادر به انجام پروتکل تمرینی روی نوار گردان بودند (شکل ۱). گروه‌های تمرین پس از یک هفته آشناسازی با شرایط نگه‌داری و تمرین، به مدت شش هفته و هر هفته پنج روز به تمرین پرداختند. بار تمرینی در طول شش هفته شامل افزایش یک تکرار به تعداد ست‌ها در هر هفته و افزایش سرعت یک متر بر دقیقه، به طوری که تمرینات از شش دوره ۳۰ ثانیه‌ای با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه در هفته‌ی اول به یازده دوره ۳۰ ثانیه‌ای با سرعت۳۵ متر بر دقیقه در پایان هفته ششم افزایش یافت. همچنین استراحت فعال با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه به مدت ۶۰ ثانیه بین هر دوره تمرینی در نظر گرفته شد. درضمن در هر جلسه تمرین گرم و سردکردن حیوانات هر مرحله به مدت ۵ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان انجام شد (۲۵).



شکل ۱- تمرین در شرایط تعلیق پاهای عقب

نحوه‌ی نمونه‌گیری و نگه داری نمونه‌ها: پیش از شروع عملیات میدانی پژوهش تعداد ۶ سر موش صحرایی از گروه کنترل به عنوان پیش‌آزمون مورد نمونه‌گیری قرار گرفتند. در پایان پروتکل، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین گروه‌ها مورد نمونه‌گیری واقع شدند. برای بیهوشی حیوانات به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن ۰/۱ میلی‌گرم از مخلوط تهیه شده (۱۰ میلی‌گرم کتامین و ۱/۵ میلی‌گرم زایلوزین) تزریق گردید. پس از اطمینان از بیهوشی آزمودنی‌ها بلافاصله نمونه‌گیری انجام شد.

آماده‌سازی بافتی و رنگ آمیزی DAPI: برای بررسی اثر القائی تمرین تناوبی و تعلیق پاهای عقبی بر سلول‌های عصبی بنیادی در ناحیه هیپوکمپ، بیان پروتئین‌های GFAP و O4 با روش ایمونوهیستو شیمی (4',6-diamidino-2-phenylindole:DAPI) اندازه‌گیری و بررسی شد. پس از بیهوشی با ثابت‌کردن حیوان روی تخته جراحی جوندگان، بلافاصله کالبدشکافی انجام گرفت. به این منظور پس از خارج کردن مغز و برداشتن نمونه‌های لازم از ناحیه هیپوکمپ، نمونه‌ها با محلول نرمال سالین شستشو داده شده تا خون و دبریدها از بافت جدا شود. سپس نمونه‌ها در پارافرمالدئید قرار داده شدند. برای رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، مقاطع تهیه شده سه نوبت با استفاده از محلول بافری سالین (Tris-buffered Saline: TBS) شستشو داده شدند، در

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

ادامه با محلول ۰/۵ درصد تریتون X-100/TBS به مدت یک ساعت آنکوبه و مقاطع کنترل نمونه ها با استفاده از آنتی بادی اولیه آماده شـــد. مقاطع در ابتدا برای یک شـــب در محلول رقیق شـــده (با نســـبت ۱به ۵۰۰) از پروتئین های مربوطه در TxTBS آنکوبه و در روز بعد مقاطع سه مرتبه و هر بار ۵ دقیقه در TBS شستشو داده شدند. علاوه براین نمونه‌ها به مدت دو ساعت در Alexa Fluor 594 goat anti-mouse IgG قرار داده شدند، و سپس مقاطع سه مرتبه و هر بار ۲۰ دقیقه در TBS شستشو و در محلول رقیق شده با نسبت ۱ به ۵۰۰ آنتی بادی مربوطه برای یک شـب دیگر قرار داده شدند. در روز بعد مقاطع سه بار ۵ دقیقه‌ای شستشو و متعاقباً در محلول رقیق شده Alexa Fluor488 goat anti-mouse IgM و محلول TxTBS ۰/۵ درصـــد میکروگرم بر میلی‌لیتر DAPI به مدت دو ساعت دیگر آنکوبه شـدند. سـرانجام برای سـه نوبت و هر نوبت ۲۰ دقیقه در TBS شستشو و سپس مطالعه میکروسکوپی صورت پذیرفت (۲۶).

روش‌های آماری: ابتدا برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و همگنی واریانس‌ها به ترتیب از آزمون های شاپیرو- ویلک و لوین استفاده شد. سپس با توجه به نتایج این دو آزمون آماری از آزمون‌های پارامتریک تحلیل واریانس یک طرفه وآزمون تعقیبی بونفرونی اســـتفادهشـــد. لازم به ذکر اســـت که ابتدا درصـــد تغییرات در متغیرهای مورد اندازه گیری محاســـبه و در ادامه تمام عملیات آماری بر اساس آن انجام شد. برای تحلیل داده های پژوهش از نرم افزار SPSS نســـخه ۲۲ اســـتفاده شـــد. در این پژوهش ســـطح معناداری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

نتایج بررسی حاصل از تحلیل آماری داده‌ها نشان داد که درصـــد تغییرات در مقادیرپروتئین اســـیدی فیبریلاری گلیـال هیپوکمـپ مغزی گروه تمرین

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای جسمانی و عملکردی حیوانات

متغیرهای مورد اندازه‌گیری	گروه‌ها مراحل	تعلیق و تمرین تناوبی شدید	تمرین تناوبی شدید	تعلیق پاهای عقب	کنترل
وزن (گرم)	پیش‌آزمون	۱۹۰/۸۳±۶/۹۱	۱۹۱/۶۶±۶/۰۲	۱۸۷/۶۶±۶/۴۷	۱۸۹/۱۶±۳/۴۳
	پس‌آزمون	۲۶۰/۳۳±۶/۰۵$^{\#£}$	۲۹۰/۰±۳/۴۰$^{\#£}$	۲۴۸/۶۶±۵/۶۴$^{\#£}$	۳۰۴/۱۶±۴/۸۷$^{\#£}$
	درصد تغییرات	۳۶/۵	۵۱/۴	۳۲/۶	۶۰/۸
[a]عملکرد دویدن (تعداد تکرار)	پیش‌آزمون	۱۴/۱۶±۰/۴۷	۱۳/۱۶±۰/۴۰	۱۴/۸۳±۰/۴۰	۱۴/۱۶±۰/۴۷
	پس‌آزمون	۳۰/۸۳±۰/۷۴$^{\#£}$	۳۸/۵۰±۰/۸۸$^{\#£}$	۱۸/۱۶±۰/۶۰$^{\#£}$	۲۱/۸۳±۰/۷۰$^{\#£}$
	درصد تغییرات	۱۱۸/۵	۱۹۲/۹	۲۲/۵	۵۴/۸

[a] عملکرد حیوانات برحسب تعداد تکرارهای دویدن ۳۰ ثانیه ای با سرعت ۳۰متر در دقیقه می‌باشد.

$P\leq ۰/۰۵$ $^{\#}$: معنی داری در مقایسه با گروه کنترل، $^{£}$: معنی داری در مقایسه گروه‌های تجربی

جدول۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد اندازه گیری در گروه های مختلف

متغیرهای مورد اندازه گیری	گروه‌ها مراحل	تعلیق و تمرین تناوبی شدید	تمرین تناوبی شدید	تعلیق پاهای عقبی	کنترل
O4 (درصد تغییرات)	پیش‌آزمون	۱۱/۲±۶۶/۵۸	۱۱/۲±۶۶/۵۸	۱۱/۲±۶۶/۵۸	۱۱/۲±۶۷/۵۸
	پس‌آزمون	۴/۱±۳۳/۰۳$^{\#£}$	۲۲/۲±۵۰/۷۴$^{\#£}$	۴۳/۲±۳۳/۵۸$^{\#£}$	۱۸/۴±۳۳/۰۸$^{\#}$
	درصد تغییرات	-۶۰/۹	۹۵/۲	۲۸۳/۹	۵۹/۵۰
GFAP (درصد تغییرات)	پیش‌آزمون	۱۸/۲±۳۳/۵۸	۱۸/۲±۳۳/۵۸	۱۸/۲±۳۳/۵۸	۱۸/۲±۳۳/۵۸
	پس‌آزمون	۱۴/۳±۱۶/۷۶$^{\#£}$	۲۵/۴±۰۰/۴۷$^{\#£}$	۴۵/۳±۸۳/۷۶$^{\#£}$	۲۵/۴±۰۰/۴۸$^{\#£}$
	درصد تغییرات	-۱۹/۱	۳۶/۲	۱۴۶/۸	۳۶/۴

$P\leq ۰/۰۵$ $^{\#}$: معنی داری در مقایسه با گروه کنترل $^{£}$: معنی داری در مقایسه گروه‌های تجربی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

تناوبی شدید+ گروه تحت شرایط تعلیق پاهای عقبی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد (p≤۰/۰۰۱). همچنین میزان درصد تغییرات پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال هیپوکمپ مغزی در گروه تعلیق اندام تحتانی نسبت به کنترل به طور معنی‌داری بیشتر افزایش نشان داد (p≤۰/۰۰۱)، اما میزان درصد تغییرات این پروتئین در گروه تمرین تناوبی شدید در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری نبود (p≤۱/۰۰۰) (جدول ۲).

نتایج بررسی داده‌های حاصل از درصد تغییرات در پروتئین O4 هیپوکمپ مغزی گروه‌ها نشان داد که این میزان در گروه تمرین تناوبی شدید با شرایط تعلیق پاهای عقبی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود (p≤۰/۰۰۱). همچنین میزان درصد تغییرات O4 هیپوکمپ مغزی در گروه تعلیق اندام تحتانی نسبت به کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود (p≤۰/۰۰۱). علاوه براین میزان درصد تغییرات در گروه تمرین تناوبی شدید در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری نبود (p≤۰/۴۶۵) (جدول ۲).

بحث

نتایج بررسی داده‌های حاصل از درصد تغییراتGFAP هیپوکمپ مغزی گروه‌ها نشان داد که این میزان در گروه تمرین تناوبی شدید تحت شرایط تعلیق پاهای عقبی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر است (p≤۰/۰۰۱)، اما میزان درصد تغییرات در GFAP هیپوکمپ مغزی در گروه تعلیق اندام تحتانی نسبت به کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود (p≤۰/۰۰۱). همچنین این میزان تغییرات در گروه تمرین تناوبی شدید در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری نبود (p≤۱/۰۰۰). این یافته‌ها با نتایج دی سوزا و همکاران (۲۰۲۰) همخوانی دارد. نتایج آنها نیز نشان داد که میزان GFAP کل در گروه تمرینات استقامتی شدید کاهش داشته است، اما برخی ایزوفرم‌هایGFAP با وزن مولکولی کمتر افزایش نشان دادند و گزارش کردند که تمرین استقامتی شدید با حجم زیاد ممکن است موجب تغییر ایزوفرم های GFAP شود (۲۷). همچنین با نتایج مطالعه ژانگ که اثر تمرین ورزشی طولانی مدت روی نوارگردان در مدل حیوانی بررسی و کاهش در GFAP را گزارش کردند همخوانی دارد (۲۸).

پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیالی ترکیب اصلی سیتواسکلتون آستروسیت‌ها و عامل اصلی در تغییرات مداوم تبدیل به انواع دیگر فیلامنت‌های میانه به هنگام رشد است (۱۱) و از این پروتئین در شناسایی و تشخیص تغییرات عملکردی و مورفولوژیکی آستروسیت‌ها به هنگام آسیب‌های مغزی استفاده می‌شود (۲۹). مطالعات نشان می‌دهند که عوامل مختلفی که از سلول‌های آسیب دیده رهاسازی می‌شوند، باعث فعال‌شدن آستروسیت‌ها می‌گردند. نرون‌های آسیب دیده سیگنال‌هایی با عنوان آلارمین آزاد می‌کنند که این سیگنال‌ها باعث ایجاد واکنش‌های آبشاری در آستروسیت‌ها شده و آن‌ها را فعال می‌کنند (۱۸، ۲۴). همچنین در بسیاری از بیماری‌های نرودژنراتیو التهابی مانند آلزایمر و هانتینگتون که با پروتئینوپاتی همراه هستند، در سیستم عصبی مرکزی پروتئین هایی پاتولوژیک مانند آمیلوئید β تجمع می‌یابند که این پروتئین‌ها از طریق ارسال سیگنال‌های تحریکی و گیرنده‌های آستروسیتی منجر به تولید دامنه گسترده‌ای از فاکتور های پیش التهابس در آستروسیت‌ها و به دنبال آن فعالیت آن‌ها می‌شوند (۳۰). همچنین آستروسیت‌ها در محیط‌های کم جاذبه، اثرات مهم و آشکاری روی فعالیت سلول‌های بنیادی نرونی اعمال می‌کنند (۳۱). در تحقیق حاضر نیز نتایج ترکیبی تمرین تناوبی شدید در شرایط تعلیق پاهای عقب با کمترین میزان GFAP در هیپوکمپ نشان داد که احتمالاً آسیب و دژنراسیون سلولی کمتری حادث شده است و به نظر می‌رسد تمرین تناوبی شدید تحت شرایط تعلیق پاهای عقبی در این پژوهش قادر به جلوگیری از آسیب آستروسیت‌ها بوده است.

O4 یکی از انواع پروتئین‌های O-A در الیگودندروسیت‌ها است که پس از تولد ساخته می‌شود و یک نشانگر برای جسم سلولی و فرایندهای

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

الیگودندروسیت‌ها به شمار می‌رود (۳۲). نتایج بررسی داده‌های حاصل از درصد تغییرات در +O4 هیپوکمپ مغزی گروه‌ها نشان داد که این میزان در گروه تمرین تناوبی شدید تحت شرایط تعلیق پاهای عقبی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر، و همچنین میزان درصد تغییر O4 هیپوکمپ مغزی در گروه تعلیق اندام تحتانی نسبت به کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود. نتایج تحقیق حاضر با نتایج برخی مطالعات در خصوص افزایش آنتی بادی‌های الیگودندروسیتی+O4 در پاسخ به برخی عوامل التهابی از قبیل تومور نکروز فاکتورآلفا و بیماری شیزوفرنی در سلول های مغزی همخوانی دارد (۳۳).

سلول‌های گلیالی +O4 دارای پتانسیل تبدیل به پیش ماده دو نوع سلول آستروسیت و الیگودندروسیت از سلول‌های بنیادی هستند و در حال حاضر سلول‌های بنیادی مزانشیمال برای درمان سلولی بیماری‌های مغزی- عصبی، انتخاب اصلی هستند (۳۴). گزارش شده است که محرک‌های مکانیکی نقش تعیین‌کننده‌ای در سرنوشت نهایی سلول‌های بنیادی و مسیر تمایز سلولی آن‌ها دارند، به طوری که مسیر و جریان سیگنال‌های القائی و عوامل فعال شده سرنوشت سلولی را در زمان، موقعیت و تعداد مناسب میانجیگری می‌کنند (۵). مطالعات نشان داده‌اند که تکثیر، تمایز و سازمان‌دهی سیتواسکلتون سلول های بنیادی تحت تاثیر میکروگراویتی قرار گرفته و به سمت تولید نرون یا سلول عصبی تمایل پیدا می‌کنند، همچنین سلول‌های آستروگلیال به عنوان سلول‌های بنیادی نرونی و شرکت کننده در نروژنز عمل می‌کنند(۳۵) و به نقش بسیار مهمی این سلول ها به هنگام پلاستیسیتی اشاره شده است (۳۶).

از طرفی تحقیقات گذشته نشان دادند که لاکتات تولیدی به هنگام تمرین تناوبی شدید و همچنین مداخلات دیگری از قبیل تعلیق پاهای عقبی (میکروگراویتی) در مدل های حیوانی می‌توانند در توسعه الیگودندروسیت‌ها و میلین سازی نقش مهمی را ایفا کنند، به طوری که افزایش تولید لاکتات به عنوان سوبسترا در میلین‌سازی مورد استفاده سیستم عصبی قرار گیرد (۲۲، ۳۷).

در مطالعه حاضر مشخص گردید که دو نوع مداخله تمرین ورزشی و میکروگراویتی احتمالاً با مکانیسم های متعددی موجب افزایش در GFAP آستروسیت‌ها و+O4 الیگودندروسیت‌ها در ناحیه هیپوکمپ رت‌ها شد، اما در گروه ترکیبی تمرین تناوبی و تعلیق پاهای عقبی حیوانات، این تغییرات همراستا نبود و کاهش بیشتر در این متغیرها مشاهده می‌شود. به عبارتی، احتمالا انجام تمرین در شرایط میکروگراویتی شبیه سازی شده ضمن کاهش اثرات منفی منتج از بی وزنی و تمرین بسیار شدید ورزشی، احتمالا با سازوکارهای خاصی اثربخشی نسبتاً خوبی در کاهش آسیب های ناشی از تمرین بسیار شدید و تعلیق داشته است. حال با توجه به این موضوع می‌توان از این روش تمرینی در شرایط تعلیق اندام تحتانی به عنوان یک روش درمانی و یا مکمل غیردارویی مؤثر در اختلالات عصبی- عضلانی و سایر بیماری‌های مرتبط، بهبودآمادگی ورزشکاران، درمان سریع‌ترآسیب ها و جلوگیری از آثار نامطلوب ناشی از قرارگیری در شرایط بی‌وزنی بویژه در در ماموریت‌های فضایی استفاده کرد. بطور کلی نتایج حاصل نشان می‌دهد که تمرین تناوبی شدید در شرایط تعلیق پاهای عقبی نسبت به سایر گروه‌ها (گروه تمرین تناوبی شدید، گروه تعلیق، گروه کنترل) تأثیر بیشتری بر سلامت و عدم آسیب در هیپوکمپ مغز موش صحرایی نر سالم داشته است. از آنجایی که تاکنون پژوهشی در زمینه‌ی تأثیر تمرین تناوبی شدید تحت شرایط تعلیق پاهای عقبی روی تغییرات بافتی- سلولی هیپوکمپ و مغز انسان صورت نگرفته است، برای قضاوت در این خصوص به مطالعه‌ی بیشتری نیاز است. یافته‌های این تحقیق احتمالاًمی تواند در روند توانبخشی افراد دارای ضایعات عصبی – حرکتی، ورزشکاران آسیب دیده، سالمندان، افراد کم‌تحرک، و نیز آمادگی ورزشکاران رشته‌های مختلف ورزشی کمک کند، تا با استفاده از این گونه تمرین‌ها سازگاری‌های لازم را جهت تحمل و مقابله

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

با استرس‌های محیط داخلی و خارجی کسب نمایند. مطالعه حاضر نیز به مانند سایر تحقیقات دارای محدودیت هایی از قبیل تعداد رت‌ها و جنسیت آن ها بود. تعداد رت ها روی میزان توان آ ماری و تعیین اثربخشی مداخلات اهمیت دارد و همچنین مقایسه تفاوت‌های جنسیتی دراین مطالعه میسر نبود ونشان داده شده است که رت‌های ماده تنفس میتوکندریایی مغزی بالاتری دارند (۳۸). بنابراین در مطالعات آینده، مقایسه نتایج حاصل از مداخلات ورزشی مختلف در رت های نر و ماده پیشنهاد می‌شود. همچنین تزریق و یا اندازه‌گیری سطوح لاکتات خون و بافت هیپوکامپ به عنوان شاخصی از شدت تمرین و دیگر عوامل تنظیمی سازوکارهای مرتبط با نروژنز یا بیوژنز میتوکندریایی میسر نبود. از اینرو پیشنهاد می شود در مطالعات آینده در صورت امکان اندازه‌گیری این متغیرها و دیگر عوامل پیش التهابی مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد تمرین تناوبی شدید تحت تعلیق پاهای عقبی قادر به جلوگیری از آسیب سلول‌های سیستم عصبی است و سلول‌های بنیادی عصبی را به سمت تولید نرون، آستروسیت و الیگودندروسیت‌ها سوق می‌دهد. احتمالاً این شیوه تمرینی می‌تواند نقش مهمی در بهبود وضعیت¬های بالینی بیماران دارای ضایعات عصبی داشته باشد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه به عنوان بخشی از رساله دکتری با حمایت مالی معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه اصفهان انجام شده است، و بدینو سیله نویسندگان از مساعدت و همکاری ایشان در این پژوهش صمیمانه تقدیر و قدردانی می نمایند.

References

1. Lin T, Du J, Liu L, Wu Z, Kong X, Liu Y, et al. Treatment with Minocycline Suppresses Microglia Activation and Reverses Neural Stem Cells Loss after Simulated Microgravity. Biomed Res Int. 2020;2020.1-10.

2. Tsonis PA. Bridging knowledge gaps on the long road to regeneration: classical models meet stem cell manipulation and bioengineering. Mol Interv. 2007;7(5):249.

3. Shi Y, Sun G, Zhao C, Stewart R. Neural stem cell self-renewal. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65(1):43-53.

4. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. Nature. 2005;437(7063):1370.

5. Estes BT, Gimble JM, Guilak F. Mechanical signals as regulators of stem cell fate. Curr. Top. Dev. Biol. 2004. 91-126.

6. Sun Y, Shuang F, Chen D, Zhou R. Treatment of hydrogen molecule abates oxidative stress and alleviates bone loss induced by modeled microgravity in rats. Osteoporos. Int. 2013;24(3):969-78.

7. Meyers VE, Zayzafoon M, Douglas JT, McDonald JM. RhoA and cytoskeletal disruption mediate reduced osteoblastogenesis and enhanced adipogenesis of human mesenchymal stem cells in modeled microgravity. Bone Miner Res. 2005;20(10):1858-66.

8. Schachner M, Kim S, Zehnle R. Developmental expression in central and peripheral nervous system of oligodendrocyte cell surface antigens (O antigens) recognized by monoclonal antibodies. Dev Biol. 1981;83(2):328-38.

9. Torres JB, Assuncao J, Farias JA, Kahwage R, Lins N, Passos A, et al. NADPH-diaphorase histochemical changes in the hippocampus, cerebellum and striatum are correlated with different modalities of exercise and watermaze performances. Exp. Brain Res. 2006;175(2):292-304.

10. Salmina AB, Kapkaeva MR, Vetchinova AS, Illarioshkin SN. Novel Approaches Used to Examine and Control Neurogenesis in Parkinson′ s Disease. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(17):9608.

11. Peterson JM, Bakkar N, Guttridge DC. NF-κB signaling in skeletal muscle health and disease. Curr. Top. Dev. Biol. 2011. p. 85-119.

12. Kitaoka Y, Endo Y, Mukai K, Aida H, Hiraga A, Hatta H. Muscle glycogen breakdown and lactate metabolism during intensive exercise in Thoroughbred horses. J. Sports Med. Phys. Fit. 2014;3(4):451-6.

13. Chen J, Liu R, Yang Y, Li J, Zhang X, Li J, et al. The simulated microgravity enhances the differentiation of mesenchymal stem cells into neurons. Neurosci. Lett. 2011;505(2):171-5.

14. McCullough MJ, Gyorkos AM, Spitsbergen J.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

Short-term exercise increases GDNF protein levels in the spinal cord of young and old rats. Neuroscience. 2013;240:258-68.

15. Convertino V. Effects of microgravity on exercise performance. Exercise and sports science. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000.

16. Maynard ME, Leasure JL. Exercise enhances hippocampal recovery following binge ethanol exposure. PloS one. 2013;8(9):e76644.

17. Overall RW, Walker TL, Leiter O, Lenke S, Ruhwald S, Kempermann G. Delayed and transient increase of adult hippocampal neurogenesis by physical exercise in DBA/2 mice. PloS one. 2013;8(12):e83797.

18. Li F, Geng X, Yun HJ, Haddad Y, Chen Y, Ding Y. Neuroplastic Effect of Exercise Through Astrocytes Activation and Cellular Crosstalk. Aging Dis. 2021;12(7):1644.

19. Leavitt V, Cohen A, Farag A, Cirnigliaro C, Chiaravalloti N, Sumowski J, et al. Aerobic Exercise Increases Hippocampal Volume and Improves Memory in Persons with Multiple Sclerosis: Pilot Findings from a Randomized Controlled Trial (P04. 034). Neurology. 2013;80(7 Supplement):P04. 034-P04.

20. Rinholm J, Hamilton N, Kessaris N, Richardson W, Bergersen L, Attwell D. Regulation of Oligodendrocyte Development and Myelination by Glucose and Lactate. J. Neurosci. 2011;31:538-48.

21. Matsui T. Exhaustive endurance exercise activates brain glycogen breakdown and lactate production more than insulin-induced hypoglycemia. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2021;320(4):R500-R7.

22. Xue X, Liu B, Hu J, Bian X, Lou S. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. Nutr. Metab 2022;19(1):1-16.

23. Yang J, Ruchti E, Petit JM, Jourdain P, Grenningloh G, Allaman I, et al. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. 2014;111(33):12228-33.

24. Maugeri G, D'Agata V, Magrì B, Roggio F, Castorina A, Ravalli S, et al. Neuroprotective effects of physical activity via the adaptation of astrocytes. Cells. 2021;10(6):1542.

25. Kim K, Kim YH, Lee SH, Jeon MJ, Park SY, Doh KO. Effect of exercise intensity on unfolded protein response in skeletal muscle of rat. Korean J Physiol Pha. 2014;18(3):211-6.

26. Santosh Kumar Mondal. Manual of histological techniques: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2nd Revised edition. 2019.

27. De Souza RF, Augusto RL, De Moraes SRA, De Souza FB, Goncalves LVdP, Pereira DD, et al. Ultra-Endurance associated with moderate exercise in rats induces cerebellar oxidative stress and impairs reactive GFAP isoform profile. Front. Mol. Neurosci. 2020;13:157.

28. Zhang J, Guo Y, Wang Y, Song L, Zhang R, Du Y. Long-term treadmill exercise attenuates Aβ burdens and astrocyte activation in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. Neurosci. Lett. 2018;666:70-7.

29. Gard A, Pfeiffer S. Two proliferative stages of the oligodendrocyte lineage (A2B5+ O4-and O4+ GaIC-) under different mitogenic control. Neuron 1990;5(5):615-25.

30. Dezfouli MA, Zahmatkesh M, Farahmandfar M, Khodagholi F. Melatonin protective effect against amyloid β-induced neurotoxicity mediated by mitochondrial biogenesis; involvement of hippocampal Sirtuin-1 signaling pathway. Physiol. Behav. 2019;204:65-75.

31. Wang W, Di Nisio E, Licursi V, Cacci E, Lupo G, Kokaia Z, et al. Simulated Microgravity Modulates Focal Adhesion Gene Expression in Human Neural Stem Progenitor Cells. Life. 2022;12(11):1827.

31. Mulavara AP, Peters BT, Miller CA, Kofman IS, Reschke MF, Taylor LC, et al. Physiological and Functional Alterations after Spaceflight and Bed Rest. Med Sci Sports Exerc. 2018 Sep;50(9):1961-1980.

32. Moore L, McLane LE, Wahl S, Ornelas IM, Wood TL, Canoll P, et al. Hyperoxia inhibits the growth of mouse forebrain oligodendrocyte progenitors. bioRxiv. 2021.

34. Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. Ann. Neurol. 2005;57(6):874-82.

35. Matsubara S, Matsuda T, Nakashima K. Regulation of adult mammalian neural stem cells and neurogenesis by cell extrinsic and intrinsic factors. Cells. 2021;10(5):1145.

36. Sharif A, Fitzsimons CP, Lucassen PJ. Neurogenesis in the adult hypothalamus: A distinct form of structural plasticity involved in metabolic and circadian regulation, with potential relevance for human pathophysiology. Handbook of Clinical Neurology. 2021;179:125-40.

37. Sonkodi B. Should We Void Lactate in the Pathophysiology of Delayed Onset Muscle Soreness? Not So Fast! Let's See a Neurocentric View! Metabolites. 2022;12(9):857.

38. Park J, Kim J, Mikami T. Exercise-Induced Lactate Release Mediates Mitochondrial Biogenesis in the Hippocampus of Mice via Monocarboxylate Transporters. Front. Physiol. 2021;12.

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]