مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ٤٤٧/هفته‌ی سوم آبان ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۱۴
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۶/۶

تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین–۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple Sclerosis از طریق القای Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)

سید روح‌اله موسوی[۱]، حمید رجبی[۲]، عطاالله غدیری[۳]، رضا قراخانلو[۴]، علیرضا سرکاکی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از این پژوهش، تعیین تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین–۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple sclerosis (MS) از طریق القای Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) بود.

روش‌ها: ۸۰ سر موش سوری ماده با نژاد C57BL/6 و سن ۱۲–۱۰ هفته و وزن ۲ ± ۲۰ گرم به ۸ گروه ۱۰تایی (سالم شاهد، سالم شنا، MS شاهد، MS اینترفرون، MS شنا، MS اینترفرون شنا، MS شاهد تزریق، MS شاهد شنا و تزریق) تقسیم شدند. جهت القای EAE، ابتدا ۳۰۰ میکروگرم (۵۵–۳۵) Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) در حجم ۱۰۰ میکرولیتر Phosphate buffered saline (PBS) با Complete Freund's adjuvant (CFA) مخلوط و به صورت زیر جلدی تزریق شد. همزمان با تزریق اول و ۴۸ ساعت بعد از آن، ۳۰۰ نانوگرم سم سیاه‌سرفه Pertussis toxin یا PT) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. موش‌های مصرف کننده‌ی دارو به صورت اینترفرون بتا، از هفته‌ی اول پس از شروع درمان، روزانه به میزان ۱۵۰ واحد بین‌المللی/گرم از این دارو را به صورت زیر جلدی دریافت کردند. علایم بالینی و وزن موش‌ها روزانه بررسی و ثبت شد. برای گروه‌های تمرین، روزانه ۳۰ دقیقه به مدت ۴ هفته، هفته‌ای ۵ جلسه، فعالیت هوازی در محفظه‌ی شنا اجرا شد. از سیستم نمره‌دهی استاندارد برای ارزیابی بالینی و از روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) برای اندازه‌گیری پروتئین نوروگلین–۱ استفاده گردید. داده‌های به دست آمده، با استفاده از آزمون One-way ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: تأثیر فعالیت ورزشی شنا بر MS، به طور تقریبی یکسان با تأثیر اینترفرون بر MS بود. میزان افزایش نوروگلین–۱ در گروه MS شنا نسبت به گروه MS اینترفرون بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی شنا، به احتمال زیاد می‌تواند از طریق افزایش نوروگلین–۱ به بازسازی میلین یا کاهش سرعت تخریب میلین کمک کند و از این طریق، به بهبود بالینی بیماران مبتلا به MS منجر شود.

واژگان کلیدی: نوروگلین–۱، فعالیت هوازی، Multiple sclerosis

ارجاع: موسوی سید روح‌اله، رجبی حمید، غدیری عطاالله، قراخانلو رضا، سرکاکی علیرضا. **تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین–۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple Sclerosis از طریق القای Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE).** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷): ۱۲۴۱–۱۲۳۳

مقدمه

Multiple sclerosis (MS)، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی است که موجب تخریب غلاف میلین سلول‌های عصبی می‌گردد (۱). شیوع MS در جهان بیش از ۲/۵ میلیون نفر است (۲). در ایران، آمار مبتلایان به این بیماری در سه دهه‌ی اخیر رو به افزایش است. بر اساس آمار در سال ۱۳۵۶، فقط ۲۶ بیمار مبتلا به MS در کشور شناسایی شده بودند (۳)؛ اما در هفتمین کنگره‌ی بین‌المللی MS، تعداد مبتلایان در ایران حدود ۴۰۰۰۰ نفر و در سال

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۳- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران
۴- استاد، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۵- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: سید روح‌اله موسوی
Email: m.rouhollah@yahoo.com

Archive of SID
www.SID.ir

۲۰۱۳ میزان شیوع بیماری MS بین ۶۰-۲۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شد که در بین استان‌های کشور، اصفهان با شیوع ۶۰-۱۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر، بالاترین میزان را به خود اختصاص داده بود (۴).

اگر چه علت بیماری MS مشخص نیست، اما مکانیزم اصلی آن آسیب زدن به مغز و نخاع توسط سیستم ایمنی بدن و یا اختلال در سلول‌های تولید کننده‌ی میلین می‌باشد (۵). تاکنون روش‌های درمانی به کار گرفته شده در MS اثر بخش نبوده‌اند و تنها در کاهش میزان عود و تا حدود کمتری جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر بوده‌اند (۶). به هر حال، گزینه‌های درمانی رایج برای MS، بر مداخلات دارویی متمرکز است. در حال حاضر، داروهای تنظیم کننده‌ی ایمنی مانند بتا اینترفرون به تأیید رسیده‌اند (۷) که می‌توانند میزان عود را تا حدود ۳۰ درصد کاهش دهند و تا حدود کمتری در جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر هستند. با این حال، نگرانی‌هایی در مورد اثرات جانبی کوتاه و بلند مدت این‌گونه داروها و این که آیا تفاوت معنی‌داری در پیشرفت بیماری ایجاد می‌کنند یا خیر همچنان باقی مانده است (۸).

اغلب درمان‌های MS، یا با کاهش دادن واکنش‌های التهابی و یا از طریق عوامل تعدیل کننده‌ی خاص، بر کنترل آسیب تمرکز دارند. این مسأله نیز مهم است که مهار آسیب الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها، از طریق عواملی که بقا و رشد را ترفیع می‌بخشد، در نظر گرفته شود (۹). برخی پژوهش‌ها نشان دادند که فقدان حمایت تغذیه‌ای در آکسون‌ها، به اندازه‌ی عوامل سمی تولید شده در طول واکنش‌های التهابی، در آسیب‌های آکسونی در بیماری MS مؤثر می‌باشند. عوامل تغذیه‌ای مثل نوروگلین‌ها (Neuregulins یا NRGs) که بقا، تکثیر و تمایز الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها را حمایت می‌کنند (۱۰)، می‌توانند یک نقطه‌ی عطف مهم، برای توضیح مکانیزم‌هایی باشند که رویدادهای ریخت‌شناسی و نسخه‌برداری را پشتیبانی می‌کنند (۱۱). همچنین، در طراحی راهبرد برای محدود کردن آسیب و کمک به بهبود در MS حایز اهمیت باشند (۱۰).

نوروگلین‌ها، ترکیبات پیچیده از خانواده‌ی پروتئینی هستند که شباهت ساختاری زیادی به عامل رشد اپی‌درمی (Epidermal growth factor یا EPG) دارند (۱۰). یکی از مهم‌ترین اعضای این خانواده، نوروگلین-۱ می‌باشد که اثرات خودش را از طریق ترکیب با گیرنده‌هایی از خانواده‌ی Receptor tyrosine kinases (ErbB) انجام می‌دهد (۱۰). به نظر می‌رسد اثرات مزمن و حاد نوروگلین-۱ با انقباض عضلانی مرتبط باشد (۱۲). در واقع، انقباض عضلانی موجب جداسازی نوروگلین متصل شده به غشا توسط برخی متالوپروتئازها می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها A disintegrin and metalloprotease 17 (ADAM17) می‌باشد که در به ثمر رسیدن و تکثیر نوروگلین دخالت دارد؛ از طرف دیگر، فعالیت ورزشی موجب کاهش سطح پروتئین Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3) می‌شود که تنظیم کننده‌ی مهاری ADAM 17 می‌باشد (۱۴).

همچنین، نوروگلین موجود در عضلات اسکلتی، به عنوان واسطه‌ی تأثیرات ورزش می‌باشد (۱۳). نوروگلین-۱، سبب میوژنز و تمایز میوبلاست می‌شود. همچنین، نوروگلین-۱ و گیرنده‌های آن (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2)، سبب اختصاصی شدن پیوند عصبی- عضلانی در عضله‌ی اسکلتی می‌شوند که در نهایت، باعث فعال شدن گیرنده‌های استیل کولینی پس‌سیناپسی می‌شود. کاهش نوروگلین-۱ در عضله‌ی اسکلتی، سبب نقص‌های متعدد در عضلات نظیر کاهش حس عضلانی و اختلال در بازسازی پس از آسیب (۱۳) می‌شود. رشد و توسعه‌ی صفحه‌ی انتهایی حرکتی، مهاجرت نورون‌های ارتباطی، سیناپتوژنز و شکل پذیری سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS)، از دیگر وظایف نوروگلین-۱ می‌باشد. نوروگلین-۱ نقش جدی در همه‌ی مراحل رشد سلول‌های Schwann دارد. این عملکرد شامل ارتقا دادن روند گلیکوژنیک در تاج سلول‌های عصبی، جابه‌جایی سازه‌های سلول‌های Schwann (Schwann cell precursors یا SCP) در امتداد آکسون‌ها، تکثیر ثانوی و بقای آکسون‌ها می‌باشد (۱۱).

تحقیقات نشان داد که نوروگلین-۱، یک هورمون ورزشی با تأثیر طولانی مدت است که بر اساس نتایج برخی پژوهش‌ها، بر اثر فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد (۱۴). در مطالعات پیشین، اثرات مثبت ورزش و فعالیت بدنی بر سلامت و کاهش علایم ظاهری MS نظیر کاهش افسردگی، افزایش میل جنسی، افزایش امید به زندگی، افزایش فعالیت‌های اجتماعی و زندگی روزمره تأیید شده است (۱۵). به طور مثال، در پژوهشی که White و همکاران در کشور امریکا انجام دادند، نشان داده شدکه بیماران مبتلا به MS، قادر به سازگاری مثبت با تمرینات مقاومتی هستند که با بهبود راه رفتن و کاهش خستگی همراه است (۱۶). همچنین، Dolgas و همکاران، بیان کردند که ورزش یک راه ایمن و کارآمد در بهبود برخی عوامل فیزیولوژیک است که در نهایت، به بهبود عملکرد منجر می‌شود و تأثیرات مثبتی بر زندگی روزمره دارد (۱۷).

در مجموع، هر چه به سمت مطالعات و پژوهش‌های جدیدتر پیش می‌رویم، متوجه می‌شویم که نورولوژیست‌ها سعی در تغییر تفکر دارو درمانی به سمت تحرک و فعالیت درمانی دارند. در این راستا، یک پژوهشگر آمریکایی با نام Motl، طی پژوهشی بیان کرد که این تغییر تفکر، می‌تواند یک رویکرد مهم در ترویج بهداشت عمومی

Archive of SID
www.SID.ir

و یک راهبرد درمانی برای چنین بیمارانی باشد (۱۸). همچنین، مطالعات جدید نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی، می‌تواند از طریق فعال کردن سه مسیر شامل مسیرهای سیگنالی Proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alph (PGC-1α) و Insulin like growth factor (IGF-1) و نیز مسیر تعدیل رژیم تغذیه‌ای (Fatty acid, cholesterol Myelin membrane precursors (Hi FAT) (۱۹) در میلین‌سازی مؤثر باشد.

در این زمینه، نوروگلین-۱ می‌تواند راه‌های عبور Protein kinase B /phosphatidylinositide 3-kinases یا PKB (AKT/PI3K) و یا Extracellular signal-regulated kinases /mitogen-activated protein kinases (ERK/MAPK) در الیگودندروسیت‌ها را فعال و همچنین، از طریق مسیر AKT/اینتگرین-B1/گیرنده‌های N-methyl-D-aspartate cAMP response element- binding protein/receptor (CREB/NMDA) و سیگنالینگ Early growth response protein 1 (EGR-1) باعث پیشرفت میلینی شدن شود (۲۰).

بنابراین، با توجه به مکانیسم‌های یاد شده و با علم به نقش تعیین کننده‌ی سیگنالینگ نوروگلین-۱ به عنوان واسطه‌ی تأثیر فعالیت ورزشی بر بدن، به خصوص نقش تعیین کننده‌ی آن در میلین‌سازی مجدد، به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی منظم، به واسطه‌ی افزایش نوروگلین-۱ بتواند در بهبود وضعیت بیماران MS مؤثر باشد. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر چهار هفته تمرین هوازی بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین-۱ در بافت مغز مدل حیوانی MS انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی بر روی ۸۰ سر موش سوری ماده با نژاد C57BL/6، سن ۱۲-۱۰ هفته و وزن ۲ ± ۲۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند، انجام گرفت. حیوانات در ۸ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. ۶ گروه مبتلا به MS (شاهد، شنا، تجویز اینترفرون، شنا وتجویز اینترفرون، شاهد تزریق، شاهد شنا و تزریق) و ۲ گروه موش‌های سالم (شاهد، شنا) بودند. اصول اخلاقی مطابق با منشور حقوق حیوانات رعایت گردید. برای Encephalomyelitis experimental autoimmune (EAE) ۳۰۰ میکروگرم Myelin oligodendrocyte glycoprotein (۳۵-۵۵) (MOG) در حجم ۱۰۰ میکرولیتر Phosphate buffered saline (PBS) با Complete Freund's adjuvant (CFA) مخلوط و به صورت زیر جلدی تزریق شد. بلافاصله بعد از این تزریق و ۴۸ ساعت بعد، ۳۰۰ نانوگرم سم سیاه‌سرفه (Pertussis toxin یا PT) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. سم سیاه‌سرفه، نفوذپذیری سد خونی- مغزی را افزایش می‌دهد.

موش‌های مصرف کننده‌ی دارو به صورت اینترفرون بتا، از هفته‌ی اول پس از شروع درمان، روزانه به میزان ۱۵۰ واحد بین‌المللی/گرم به صورت زیر جلدی مورد تزریق قرار گرفتند. سپس، برای تأیید شروع و میزان پیشرفت بیماری، از سیستم نمره‌دهی استاندارد استفاده شد (۲۱).

روزانه، علایم بالینی به صورت نمره‌ی صفر (بدون علایم بالینی)، نمره‌ی ۰/۵ (شلی بخشی از دم)، نمره‌ی ۱ (فلج کامل دم)، نمره‌ی ۱/۵ (فلج کامل دم و ضعف مقطعی اندام خلفی)، نمره‌ی ۲ (فلج کامل دم و ضعف مشهود اندام خلفی)، نمره‌ی ۲/۵ (فلج یک‌طرفه‌ی اندام خلفی)، نمره‌ی ۳ (فلج کامل اندام خلفی)، نمره‌ی ۳/۵ (فلج کامل اندام خلفی و ضعف دست)، نمره‌ی ۴ (فلج چهار دست و پا)، نمره‌ی ۵ (زمین‌گیر شدن یا مرگ) (۲۲) پایش شد.

همچنین، وزن موش‌ها تا ۲۸ روز پس از القا، کنترل و ثبت شد. به طور معمول، علایم EAE، ۱۴-۱۰ روز بعد از تزریق (۵۵-۳۵) MOG ظاهر می‌شود (۲۳)، اما در مطالعه‌ی حاضر از روز نهم پس از القا، علایم بروز پیدا کرد. برنامه‌ی تمرینی نیز از روز نهم بعد از القا، در یک محفظه‌ی شنا با دمای کنترل شده (۱ ± ۳۱ درجه‌ی سانتی‌گراد)، ۳۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته و به مدت چهار هفته انجام گرفت.

موش‌ها در هفته‌ی اول (روزهای اول تا چهارم)، جهت آشنایی با آب و تمرین‌پذیری در محفظه قرار داده شدند و تحت یک آزمایش بار فزاینده (روز پنجم) طبق شیوه‌نامه‌ی تعدیل شده‌ی Bernardes و همکاران قرار گرفتند. این شیوه‌نامه، شامل افزایش بار برابر با ۲ درصد و حداکثر تا ۷ درصد وزن بدن آن‌ها بود که هر ۳ دقیقه یک بار تا مرز خستگی کامل ادامه پیدا کرد (۲۴).

شدت تمرین در جلسه‌ی اول تمرینات استقامتی تا ۶۰ درصد حداکثر بار به دست آمده (معادل ۴/۲ درصد وزن) در آزمون اضافه بار پیش‌رونده بود که طی اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی به شرط حفظ موقعیت روی سطح آب، تا ۷۰ درصد (هر ۱۰ روز حدود ۵ درصد) به صورت فزاینده قابل افزایش بود. بیشترین وزن حمل شده در آزمایش بار توسط حیوان، به درصدی از وزن بدن حیوان تبدیل شد. این موش‌ها، هر هفته وزن شدند. با توجه به وضعیت گزارش شده‌ی وزنی در این پژوهش، شیوه‌نامه‌ی اضافه بار بدون نیاز به تغییر و بار جدید (معادل ۴/۲ درصد وزن هر موش)، تا پایان ثابت در نظر گرفته شد.

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱. برنامه‌ی تمرینی در گروه‌های شنا

تعداد موش‌ها	گروه‌ها	نوع تمرین	سازگاری با محیط	آشنایی با آب	آزمایش بار فزاینده	طول دوره	تعداد جلسات	مدت	شدت
۳۰	سالم شنا MS شنا MS + شنا + اینترفرون	شنا در دمای ۱ ± ۳۱ درجه‌ی سانتی‌گراد	یک هفته	۴ روز	روز پنجم با ۷-۲ درصد وزن	۲۸ روز	۵ جلسه در هفته	روزانه ۳۰ دقیقه	۴/۲ درصد وزن

برای محاسبه‌ی فشار همراه محیط آب و به منظور ایجاد تطابق رطوبتی، موش‌های تمرین نکرده بر روی یک سکو در بالای محفظه‌ی شنا، به میزان زمان گروه تمرین کرده، قرار داده شدند. برای تسریع در تنظیم دمای بدن و کاهش استرس وارده بعد از هر جلسه تمرین، حیوانات در هر دو گروه به آرامی توسط یک حوله‌ی نرم، خشک شدند (۲۴) (جدول ۱).

نمونه‌برداری و هموژنیزاسیون بافت مغز: در پایان شیوه‌نامه‌ی تمرینی، موش‌ها با استفاده از ترکیب ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین (Alfasan, Woerden-Holland) و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلوزین (Alfasan,Woerden-Holland) به صورت برگشت ناپذیر بیهوشی عمیق شدند. سپس، حیوانات کشته شدند و مغز آن‌ها از جمجمه خارج و در روی یخ، در نیتروژن مایع منجمد و تحت شرایط دمایی ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری میزان نوروگلین نگهداری شد. جهت هموژنیزاسیون، بافت مغزی توسط هموژنایزر شیشه‌ای با ۳ ضربه، در بافر مخصوص بر روی یخ، هموژن و برای آزمایش‌های بعدی در فریزر ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد (۸).

اندازه‌گیری میزان پروتئین NRG-1: پروتئین نوروگلین-۱ با استفاده از کیت ®ImmunoAssay System نوروگلین Emax (ABIN424277, USA)، بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده‌ی کیت و به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، برای جداسازی پروتئین، بافت مغز جدا شده در بافر لیز کننده شامل ۱۳۷ میلی‌مول کلرید سدیم، ۲۰ میلی‌مول Tris-hydrochloride (Tris-HCl) با pH معادل ۸/۰، P-40 Nonidet (NP40) ۱۰ درصد، گلیسرول ۱۰ درصد، fluoride Phenylmethylsulfonyl (PMSF) ۱ میلی‌مول، ۱۰ میکروگرم/میلی‌لیتر آپروتینین، ۱ میکروگرم/میلی‌لیتر لوپپتین و ۰/۵ میلی‌مول وانادات سدیم هموژن گردید و NaOH یک نرمال به همه‌ی نمونه‌ها برای رسیدن به pH تا حد ۷/۵ اضافه شد.

سپس، نمونه‌ها برای سه دقیقه با شتاب ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد) سانتریفیوژ شدند و محلول رویی جمع‌آوری شد. چاهک‌های ELISA به مدت یک شب با بافر پوشاننده‌ی کربنات انکوبه شدند و سپس، به مدت یک ساعت با بافر بلوک و نمونه‌ی به دست آمده همراه با نمونه‌های استاندارد به مدت ۲ ساعت در درجه حرارت اتاق در حالی که تکان می‌خوردند، انکوبه شدند. منحنی استاندارد با استفاده از مقادیر شناخته شده‌ی نوروگلین رسم و غلظت نوروگلین نمونه از طریق مقایسه و توسط دستگاه ELISA Reader اندازه‌گیری و سپس، با توجه به غلظت پروتئین نمونه‌ها، مقادیر به صورت پیکوگرم در میلی‌گرم پروتئین بیان شد (۲۵).

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) آنالیز شدند. ابتدا نحوه‌ی توزیع اطلاعات جمع‌آوری شده و همگنی واریانس‌ها به ترتیب با آزمون‌های Shapiro-Wilk و Levene's ارزیابی شد. جهت مقایسه‌ی میانگین داده‌ها بین گروه‌های مورد نظر، از One-way ANOVA استفاده شد. $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌های آماری در نظر گرفته شد.

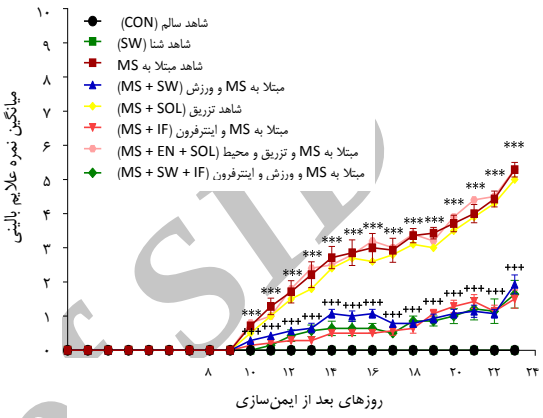
یافته‌ها

نقش تمرین هوازی بر علایم بالینی: علایم بالینی ۹ روز پس از ایمن‌سازی دیده شد و در روزهای ۲۳ و ۲۴ به اوج خود رسید. این علایم در گروه‌های تحت درمان با ورزش و اینترفرون و نیز گروه ترکیب ورزش با اینترفرون، امتیاز پایین‌تری در روزهای مشابه نسبت به گروه‌های MS غیر درمانی داشتند. همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، میانگین امتیاز گروه‌های MS شاهد، شاهد تزریق (Solvent یا MS + SOL) و شاهد تزریق + شاهد شنا (EN + SOL یا MS + Environment) در مقایسه با گروه سالم شاهد، اختلاف معنی‌داری داشت ($P = ۰/۰۱$). این اختلاف، نشان می‌دهد گروه‌های MS بدون مداخله‌ی درمانی و ورزشی در مقایسه با سایر گروه‌های تحت مداخله، دارای درجه‌ی اکسور بالاتر و علایم بالینی شدیدتری (فلج کامل اندام خلفی با امتیاز ۳، فلج کامل اندام خلفی و دست با امتیاز ۳/۵ و فلج چهار دست و پا با امتیاز ۴) بودند.

همچنین، شکل ۱ نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های MS شنا و MS اینترفرون و MS شنا اینترفرون با گروه‌های MS

Archive of SID
www.SID.ir

شاهد، شاهد تزریق و شاهد شنا و تزریق می‌باشد (P = ۰/۰۱). بر اساس این شکل، میزان امتیاز در گروه‌های تحت مداخله و ورزش در بیشتر زمان‌ها کمتر از ۳ (فلج یک‌طرفه‌ی اندام خلفی) بود. همچنین، تأثیر فعالیت ورزشی شنا بر MS به تنهایی هماهنگ و به طور تقریبی یکسان با تأثیر اینترفرون بر MS می‌باشد. در مجموع، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های MS شنا با MS اینترفرون و یا MS شنا و اینترفرون دیده نشد.

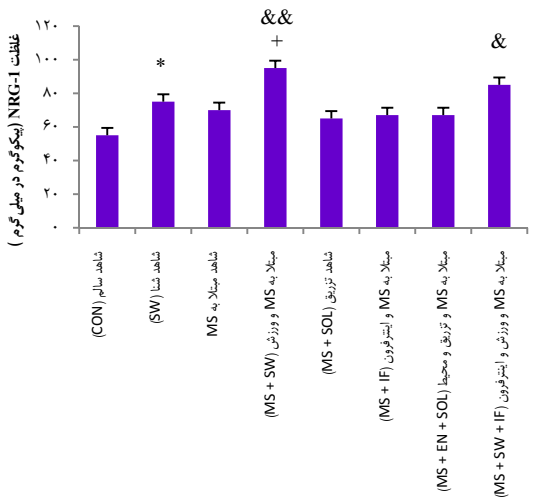


شکل ۱. مقایسه‌ی نمرات علایم بالینی در گروه شاهد سالم (CON) با گروه‌های شاهد مبتلا به Multiple sclerosis (MS) بدون مداخله‌ی ورزش و اینترفرون (MS، MS + SOL یا Solvent و MS + SOL + EN یا Environment) و همچنین، مقایسه‌ی گروه‌های تحت مداخله‌ی ورزش و اینترفرون (MS + SW یا Swim، MS + IF یا Interferon، MS + IF + SW) با گروه‌های شاهد MS

*** P < ۰/۰۱ مقایسه شده با گروه شاهد؛ +++ P < ۰/۰۱ مقایسه شده با گروه MS

تأثیر تمرین هوازی بر میزان پروتئین NRG-1

جهت اندازه‌گیری میزان نوروگلین-۱، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد (شکل ۲). همان گونه که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، بین میانگین گروه سالم شنا با میانگین گروه MS (P = ۰/۰۵)، اختلاف معنی‌داری وجود داشت. همچنین، بین میانگین گروه MS شنا با میانگین گروه MS و همچنین، با میانگین گروه MS اینترفرون، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد (P = ۰/۰۱). همین‌طور، بین میانگین گروه MS شنا و اینترفرون، با میانگین گروه MS اینترفرون و همچنین، گروه شاهد شنا و تزریق (MS + EN + SOL)، اختلاف معنی‌داری وجود داشت (P = ۰/۰۱). این شکل بیانگر آن است که بین گروه MS اینترفرون و گروه شاهد تزریق (MS + SOL)، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. به طور کلی، نتایج حاصل از این شکل، حاکی از آن است که میزان افزایش NRG-1، در گروه MS شنا نسبت به گروه MS اینترفرون، بیشتر بود.



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین غلظت (NRG-1) در گروه سالم شنا (Swim یا SW) با میانگین گروه Multiple sclerosis (MS)؛ مقایسه‌ی میانگین گروه MS شنا، با میانگین گروه‌های MS و میانگین گروه MS اینترفرون (Interferon یا IF) و مقایسه‌ی بین میانگین گروه MS شنا + اینترفرون با میانگین گروه‌های MS + اینترفرون و گروه شاهد تزریق و محیط (EN یا Environment + MS + SOL یا Solvent)

* P < ۰/۰۵ مقایسه شده با گروه شاهد MS؛ +* P < ۰/۰۵ مقایسه شده با گروه MS
& P < ۰/۰۵ یا && P < ۰/۰۱ مقایسه شده با گروه MS + IF

بحث

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، پاسخ به این سؤال بود که «آیا فعالیت ورزشی شنا می‌تواند سبب بهبود علایم بالینی و افزایش میزان نوروگلین-۱ در موش‌های مدل EAE شود؟». نتایج حاصل ازاین پژوهش نشان داد که نمره‌ی میزان ضایعه در موش‌های مدل EAE که فعالیت ورزشی شنا می‌کردند، بسیار پایین‌تر از موش‌های گروه شاهد بود. بر اساس نمودار علایم بالینی حاصل از این تحقیق، تأثیر فعالیت ورزشی شنا بر MS، به طور تقریبی یکسان با تأثیر اینترفرون بر MS بود. همچنین، میزان افزایش نوروگلین-۱ در گروه MS شنا نسبت به گروه MS اینترفرون، بیشتر بود. این در حالی است که بر اساس نمودار امتیازها، شدت آسیب در همین زمان در گروه‌های MS تحت مداخله‌ی دارو و ورزش، به طور میانگین روی امتیاز کمتر از ۳، قرار داشت. این یافته، حاکی از کنترل و تخفیف پیشرفت ضایعات، ناشی از تأثیر فعالیت ورزشی در آب بوده است. این نتایج با نتایج مطالعه‌ی Bernardes و همکاران که البته پیش از القای MS، نمونه‌ها را تمرین شنا داده بودند (Preconditioning) همسو بود. نتایج تجزیه‌ی بافت عصبی نخاع در مطالعه‌ی Bernardes و همکاران، نشان داد که حجم تخریب میلین در موش‌های تمرینی شنا، در مقایسه با گروه بی‌تحرک، به طور قابل توجهی کاهش داشت (۲۴). پیشنهاد شده است که

Archive of SID

www.SID.ir

محافظت در برابر تخریب میلین، ممکن است از طریق افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت‌ها (Oligodenrocyte progenitor cells یا OPCs) و همچنین، بالغ شدن در الیگودندروسیت‌ها صورت گرفته باشد (۲۶).

از سوی دیگر، بروز علایم بالینی از روز نهم القا و اوج پیدایش آن‌ها در روزهای ۲۳ و ۲۴ بود که این علایم، در گروه‌های MS شنا، MS اینترفرون و MS شنا و اینترفرون، نسبت به گروه‌های MS شاهد، شاهد تزریق و شاهد شنا و تزریق، در عدد امتیاز و میزان نمره، در وضعیت پایین‌تری قرار داشتند. در مطالعه‌ی Bernardes و همکاران، روند افزایش امتیازهای آسیب تا روز چهلم ادامه داشته است و پس از آن، علایم به صورت یکنواخت گزارش شده است (۲۴). ممکن است علت کند بودن روند افزایش میزان نمره در مطالعه‌ی Bernardes و همکاران، مربوط به شیوه‌نامه‌ی القا باشد؛ چرا که به شکلی اجرا شد که نمره‌ها به طور سریع بالا نروند. میزان دز MOG مصرفی جهت القای MS در مطالعه‌ی دیگری از Bernardes و همکاران ۱۰۰ میکروگرم بود (۲۴).

مبتلایان به بیماری MS، گرفتار طیف وسیعی از مشکلات هستند که می‌تواند از یک مشکل حسی ساده تا فلج هر چهار اندام، متغیر باشد. علاوه بر آن، به دلیل مزمن بودن بیماری MS و التهاب حاصل از آن، بروز حملات مکرر، اغلب منجر به حساس و زودرنج شدن، خستگی، افسردگی و کاهش اعتماد به نفس در مبتلایان به این بیماری می‌شود (۲۷). پژوهش‌های متعددی وجود التهاب درجه‌ی پایین و مزمن را در بدن افراد مبتلا به MS گزارش کرده‌اند. التهاب با درجه‌ی پایین، شرایطی است که در آن، سطوح C-Reactive protein (CRP) فیبرینوژن، فریتین، Tumor necrosis factors-alpha (TNF-α) و Interleukin-6 (IL-6) بالا می‌باشد (۲۷). بنابراین، به طور مشخص در بدن افرادی که التهاب دارند، باید نشانگرهای التهاب نیز بالا باشد. یافته‌های بسیاری از پژوهشگران، نشان داد که بر اثر انجام فعالیت‌های ورزشی منظم، التهاب مزمن کاهش می‌یابد. همچنین، سیتوکاین‌های التهابی از نوع Linfocita T helper (Th1) و Th17 (TNF-α و INF- γ) کاهش و سیتوکاین‌های ضد التهاب از نوع Th2 (IL-6 و IL-10) افزایش می‌یابد (۲۸).

افزایش گلوکوکورتیکوئیدها، واسطه‌ی اثرات سرکوبگر فعالیت ورزشی بر TNF-α می‌باشد. در اصل، افزایش کورتیزول طی فعالیت‌های ورزشی طولانی مدت رخ می‌دهد که منجر به کاهش TNF-α می‌شود. TNF-α در بیماران MS نقش دوگانه‌ای را ایفا می‌کند؛ چرا که از یک طرف افزایش آن با تخریب میلین همراه است و از طرف دیگر، این عامل از طریق افزایش تکثیر الیگودندروسیت‌ها و تحریک بازسازی میلین، نقش حفاظتی روی اعصاب دارد. بنابراین، به نظر می‌رسد فعالیت بدنی از طریق مکانیسم‌های فیزیولوژیکی، علاوه بر مزایای عملکردی یک الگوی هورمونی واکنشی پاتولوژیک، با یک اثر ضد التهاب در بیماران مبتلا به MS ایجاد می‌کند (۲۸) که منجر به منافع کاربردی و کاهش علایم در MS بدون تشدیدآسیب یا التهاب است. از طرفی، افزایش تولید عوامل ارزشمند واسطه‌ای در بازسازی میلین نظیر NRG-1، می‌تواند از دیگر دلایل مهم بهبود علایم بالینی باشد. بر اساس نتایج این پژوهش، میزان افزایش NRG-1 در گروه MS شنا (Swim + MS یا SW)، نسبت به گروه MS شنا و اینترفرون (IF + SW + MS) و همین‌طور، نسبت به گروه MS اینترفرون (MS + IF) بیشتر می‌باشد که این نتایج، با نتایج تحقیق Ennequin و همکاران در زمینه‌ی افزایش میزان نوروگلین-۱ در اثر فعالیت ورزشی هماهنگ بود. البته، Ennequin و همکاران، اثرات فعالیت ورزشی مزمن، در ترکیب با رژیم غذایی متعادل را عامل افزایش میزان نوروگلین بیان کردند که بر اساس مطالعه‌ی آن‌ها، مسیر سیگنالی نوروگلین-۱ که یک پروتئین دخیل در متابولیسم عضلانی می‌باشد، می‌تواند از طریق تغذیه و مداخلات ورزشی تغییر کند (۱۴).

همچنین، مطالعه‌ی Canto و همکاران، همسو با پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی و انقباض عضلانی باعث افزایش نوروگلین-۱ و فعال شدن گیرنده‌های آن می‌شود (۲۹). فسفریلاسیون گیرنده‌های نوروگلین-۱، موجب فعال شدن آبشارهای سیگنالی PI3k/AKT از یک طرف و Rac-Cdc42 (Cell division control protein 42 homolog) از طرف دیگر می‌شود که در نهایت، سبب بقا، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند (۲۰). از سوی دیگر، مقدار نوروگلین-۱ در اکسون، تعیین می‌کند که «آیا میلین‌سازی صورت می‌گیرد یا خیر؟». نتایج پژوهش Nave و Salzer نشان داد که سطوح بالای نوروگلین-۱، می‌تواند سیگنال‌های لازم را به سلول‌های Schwan جهت بهینه‌سازی ضخامت میلین تعیین کند (۱۱).

در پژوهش اخیر، افزایش میزان نوروگلین-۱ و کاهش علایم بالینی درگروهای شنا + MS، اینترفرون + شنا + MS، در مقایسه با گروه‌های MS بدون مداخلات دارویی و ورزشی، هم‌راستا با پژوهش Nave و Salzer، این تفکر را در ذهن تقویت می‌کند که فعالیت ورزشی، می‌تواند در بازسازی میلین از دست رفته در بیماران مبتلا به MS، دخالت مثبت داشته باشد.

Odiete و همکاران، در پژوهشی بیان کردند که نوروگلین موجود در عضلات اسکلتی به عنوان واسطه‌های اصلی تأثیرات ورزش می‌باشد (۱۳)؛ که بر اساس برخی مطالعات، در نهایت می‌تواند به بهبود آسیب‌های میلین در بیماران MS کمک کند (۱۱). بر این اساس، به نظر می‌رسد نتایج حاصل از پژوهش حاضر، می‌تواند

Archive of SID
www.SID.ir

یک بینش مکانیکی جدیدی را در فرایند بازسازی درونی میلین پس از آسیب فراهم کند و نشان دهد سیگنالینگ نوروگلین-۱، تنظیم کننده‌ی میلین‌سازی مجدد آکسون و یک تغییر دهنده‌ی عملکردی در میلین‌سازی است که باعث تمایز سلول‌های پیش‌ساز در Peripheral nervous system (PNS) و CNS می‌شود.

در واقع، فعالیت ورزشی باعث افزایش سطوح نوروگلین-۱ و گیرنده‌ی ErbB3 می‌شود. تعامل نوروگلین با گیرنده‌ی Erbb3 که دارای پیوند هترودایمر با ErbB2 می‌باشد، باعث فعال شدن دو مسیر مسیگنالی اصلی می‌شود. از یک طرف، مسیر cdc42 و از سمت دیگر، مسیر PI3K/AKT/MTOR/P70s6k را فعال می‌کند که در نهایت، این مسیرها باعث میلین‌سازی، بقا، تمایز سلولی، تکثیر، مهاجرت، رشد عصبی و در نهایت، بهبود بالینی در موش‌های مدل MS می‌شود (۳۰). با توجه به این یافته‌ها، در نهایت این تفکر در ما به وجود می‌آید که NRG-۱، یک هورمون ورزشی با تأثیر طولانی مدت (۱۳) و از جمله عوامل فیزیولوژیک مؤثر درترمیم و بازسازی میلین می‌باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد مداخله در سیگنالینگ نوروگلین-۱ و بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر آن، می‌تواند به منظور ارتقا، بازسازی و تغییر پس از آسیب در اختلالات دمیلینه‌ی کننده‌ی سیستم عصبی، استفاده گردد و یک نقطه‌ی امید در جهت تغییر تفکر دارودرمانی صرف، به سمت ورزش‌درمانی در این نوع بیماران باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری فیزیولوژی ورزشی با کد ۴۰۱۴۷۰۰ می‌باشد که در دانشگاه خوارزمی تهران به ثبت رسیده است. نویسندگان از «مؤسسه‌ی اختلالات شناختی و رفتاری سالاری» و همچنین، جناب آقای دکتر یعقوب فربود عضو هیأت علمی دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اهواز به خاطر همکاری در جهت افزایش کیفیت اجرای تحقیق، کمال سپاس و تشکر را ابراز می‌دارند.

References

1. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice. 4th ed. New York, NY: Butterworth-Heinemann; 2003.
2. Ghaem H, Borhani HA, Jafari P, Nikseresht AR. Validity and reliability of the Persian version of the multiple sclerosis quality of life questionnaire. Neurol India 2007; 55(4): 369-75.
3. Ninety thousand Iranians annual incidence of MS [Online]. [cited 2015]; Available from: URL: http://www.imna.ir/fa/doc/interview/100981/75
4. Karimi A, Delpisheh A, Ashtari F, Sayehmiri K, Meamar R. The relationship between the amount of radiation, relative humidity, and temperature with the risk of multiple sclerosis in Isfahan Province, Iran, during the years 2001-2014. J Isfahan Med Sch 2017; 35(427): 434-9. [In Persian].
5. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: Autoimmunity versus oligodendrogliopathy. Clin Rev Allergy Immunol 2012; 42(1): 26-34.
6. Cerasa A, Tongiorgi E, Fera F, Gioia MC, Valentino P, Liguori M, et al. The effects of BDNF Val66Met polymorphism on brain function in controls and patients with multiple sclerosis: An imaging genetic study. Behav Brain Res 2010; 207(2): 377-86.
7. Thone J, Ellrichmann G. Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: An overview of merits and culprits. Drug Healthc Patient Saf 2013; 5: 37-47.
8. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Rumbold G, Mackinlay CA, Gutbrod S, et al. Health-related quality of life outcomes at 1 and 5 years after a residential retreat promoting lifestyle modification for people with multiple sclerosis. Neurol Sci 2013; 34(2): 187-95.
9. Zaheer S, Wu Y, Sahu SK, Zaheer A. Suppression of neuro inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by glia maturation factor antibody. Brain Res 2011; 1373: 230-9.
10. Viehover A, Miller RH, Park SK, Fischbach G, Vartanian T. Neuregulin: An oligodendrocyte growth factor absent in active multiple sclerosis lesions. Dev Neurosci 2001; 23(4-5): 377-86.
11. Nave KA, Salzer JL. Axonal regulation of myelination by neuregulin 1. Curr Opin Neurobiol 2006; 16(5): 492-500.
12. Guma A, Martinez-Redondo V, Lopez-Soldado I, Canto C, Zorzano A. Emerging role of neuregulin as a modulator of muscle metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 298(4): E742-E750.
13. Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. Circ Res 2012; 111(10): 1376-85.
14. Ennequin G, Boisseau N, Caillaud K, Chavanelle V, Gerbaix M, Metz L, et al. Exercise training and return to a well-balanced diet activate the neuregulin 1/ErbB pathway in skeletal muscle of obese rats. J Physiol 2015; 593(12): 2665-77.
15. Murray PS, Holmes PV. An overview of brain-derived neurotrophic factor and implications for excitotoxic vulnerability in the hippocampus. Int J Pept 2011; 2011: 654085.
16. White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. Mult Scler 2004; 10(6): 668-74.
17. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. Mult Scler 2008; 14(1): 35-53.
18. Motl RW. Lifestyle physical activity in persons with multiple sclerosis: the new kid on the MS block. Mult

Archive of SID

www.SID.ir

Scler 2014; 20(8): 1025-9.
19. Yoon H, Kleven A, Paulsen A, Kleppe L, Wu J, Ying Z, et al. Interplay between exercise and dietary fat modulates myelinogenesis in the central nervous system. Biochim Biophys Acta 2016; 1862(4): 545-55.
20. Lundgaard I, Luzhynskaya A, Stockley JH, Wang Z, Evans KA, Swire M, et al. Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent myelination by oligodendrocytes. PLoS Biol 2013; 11(12): e1001743.
21. Brosnan CF, Cannella B, Battistini L, Raine CS. Cytokine localization in multiple sclerosis lesions: correlation with adhesion molecule expression and reactive nitrogen species. Neurology 1995; 45(6 Suppl 6): S16-S21.
22. Begolka WS, Vanderlugt CL, Rahbe SM, Miller SD. Differential expression of inflammatory cytokines parallels progression of central nervous system pathology in two clinically distinct models of multiple sclerosis. J Immunol 1998; 161(8): 4437-46.
23. Teixeira SA, Castro GM, Papes F, Martins ML, Rogerio F, Langone F, et al. Expression and activity of nitric oxide synthase isoforms in rat brain during the development of experimental allergic encephalomyelitis. Brain Res Mol Brain Res 2002; 99(1): 17-25.
24. Bernardes D, Brambilla R, Bracchi-Ricard V, Karmally S, Dellarole A, Carvalho-Tavares J, et al. Prior regular exercise improves clinical outcome and reduces demyelination and axonal injury in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neurochem 2016; 136(Suppl 1): 63-73.
25. Fitzgerald DC, Fonseca-Kelly Z, Cullimore ML, Safabakhsh P, Saris CJ, Zhang GX, et al. Independent and interdependent immunoregulatory effects of IL-27, IFN-beta, and IL-10 in the suppression of human Th17 cells and murine experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol 2013; 190(7): 3225-34.
26. Skihar V, Silva C, Chojnacki A, Doring A, Stallcup WB, Weiss S, et al. Promoting oligodendrogenesis and myelin repair using the multiple sclerosis medication glatiramer acetate. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(42): 17992-7.
27. Thornton EW, Tedman S, Rigby S, Bashforth H, Young C. Worries and concerns of patients with multiple sclerosis: Development of an assessment scale. Mult Scler 2006; 12(2): 196-203.
28. Florindo M. Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. ISRN Neurol 2014; 2014: 151572.
29. Canto C, Chibalin AV, Barnes BR, Glund S, Suarez E, Ryder JW, et al. Neuregulins mediate calcium-induced glucose transport during muscle contraction. J Biol Chem 2006; 281(31): 21690-7.
30. Scott JM, Lakoski S, Mackey JR, Douglas PS, Haykowsky MJ, Jones LW. The potential role of aerobic exercise to modulate cardiotoxicity of molecularly targeted cancer therapeutics. Oncologist 2013; 18(2): 221-31.

Archive of SID

Journal of Isfahan Medical School Received: 05.08.2017

Vol. 35, No. 447, 3rd Week, November 2017 Accepted: 28.08.2017

The Effect of a Four-week Aerobic Activity in Water on the Extent of Clinical Improvement and Neuregulin-1 (NRG1) Protein in the Brain Tissue of Animal Model of Multiple Sclerosis (MS) via Inducing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)

Seyed Rouhollah Mousavi[1], Hamid Rajabi[2], Ata Allah Ghahiri[3], Reza Gharakhanlou[4], Alireza Sarkaki[5]

Original Article

Abstract

Background: This study was conducted to investigate the effect of a four-week aerobic physical activity in water on the extent of clinical improvement and amount of neuregulin-1 (NRG1) protein in the brain tissue of animal model of multiple sclerosis (MS) via inducing experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

Methods: To this end, a total number of 80 female Syrian mice from the race of C57BL/6, aging 10 to 12 weeks and weighing 20 ± 2 gram were divided into eight groups of 10, namely, control, swimming, MS, MS + swimming, MS + interferon beta (INF-β), MS + solvent, and MS + solvent + swimming environment. For induction of EAE, 300 µg (35-55) myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) was first mixed in 100 µl phosphate buffered saline (PBS) with complete Freund's adjuvant (CFA) and injected subcutaneously (SC). At the time of injection and after 48 hours, 300 ng pertussis toxin was diluted in PBS and injected intraperitoneally (IP). During a week after the treatment, mice recieving the drug in form of intraperitoneal received 150 IU/g of the drug per day. Clinical symptoms and the mice's weights were recorded every day. Physical activity group did the aerobic activities for four weeks, five sessions a week, 30 minutes each session. Standard scoring system was used for clinical check and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to measure NRG1 protein. Data analysis was done using one-way ANOVA.

Findings: The effect of physical activity in water on treatment of multiple sclerosis was the same as that of interferon. The amount of rise in NRG1 protein in swimming group was more than that of the interferon group.

Conclusion: Aerobic swimming exercises could probably help remyelination by increasing the amount of NRG1 protein and lowering the speed of myelin destruction, hence, helping the clinical improvement in patients with multiple sclerosis.

Keywords: Neuregulin-1, Aerobic exercises, Multiple Sclerosis

Citation: Mousavi SR, Rajabi H, Ghahiri AA, Gharakhanlou R, Sarkaki A. **The Effect of a Four-week Aerobic Activity in Water on the Extent of Clinical Improvement and Neuregulin-1 (NRG1) Protein in the Brain Tissue of Animal Model of Multiple Sclerosis (MS) via Inducing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE).** J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1233-41.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
4- Professor, Department of Physical Education, School of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
5- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
Corresponding Author: Seyed Rouhollah Mousavi, Email: m.rouhollah@yahoo.com

www.SID.ir