مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۲، اسفند۱۳۹۰، صفحه ۱۵-۷

اثر تعاملی استات سرب و تمرین استقامتی بر میزان فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید قشر مغز موش های صحرایی

سمیه حسین زاده(MSc) [۱]، ولی اله دبیدی روشن(PhD) [*۲]، سلیمان محجوب(PhD) [۳و۴]، محمد تقی پور درزی(PhD) [۵]

۱- دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران
۳- مرکز تحقیقات باروری و ناباروری فاطمه زهرا، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۴- گروه بیوشیمی - بیوفیزیک دانشگاه علوم پزشکی بابل
۵- گروه فیزیوتراپی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۰/۲/۲۵، اصلاح: ۹۰/۶/۱۶، پذیرش: ۹۰/۸/۱۸

خلاصه

سابقه و هدف: تمرین استقامتی باعث کاهش استرس اکسایشی و نیز افزایش نوروتروفین مغز می شود، از آنجائیکه توجه کمتری به بررسی حفاظت عصبی ناشی از فعالیت بدنی پس از القای استات سرب شده است، لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر ۸ هفته تمرین استقامتی بر میزان فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید قشر مغز موش های در معرض استات سرب انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر ۵۰ روزه نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳/۷۹±۲۵۰ گرم بطور تصادفی به ۴ گروه پایه، کنترل، تمرین+ سرب و سرب تقسیم بندی شدند. برنامه تمرینی شامل ۸ هفته دویدن روی نوارگردان (با سرعت ۲۲-۱۵ متر بر دقیقه و مدت ۶۴-۲۵ دقیقه) بود. گروه های تمرینی و سرب ۲۰mg/kg استات سرب و گروه کنترل نیز ۳۰mg/kg حلال اتیل اولئات را به مدت ۸ هفته به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. سطوح فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید قشر مغز به ترتیب با روش های الایزا و تیو باربیتوریک اسید تعیین شدند.

یافته ها: استات سرب تغییر قابل توجهی در مقادیر فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در گروه سرب نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (به ترتیب ۱/۲۶±۱/۹۳ در برابر ۱/۱۳±۱/۷۸ ng/mg protein)، اما افزایش معنی دار مقادیر مالون دی آلدهید در گروه سرب نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (به ترتیب ۰/۰۷±۰/۶۱ در برابر ۰/۰۵±۰/۳۱ nmol/mg protein) (به ترتیب p=۰/۹۹۴ و p=۰/۰۰۰). در مقابل، تمرین هوازی موجب معکوس شدن این روند شد، به طوری که باعث افزایش غیر معنی دار فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (به ترتیب ۱/۳۹±۲/۹۸ در برابر ۱/۲۶±۱/۹۳ ng/mg protein) و کاهش معنی دار مالون دی آلدهید (به ترتیب ۰/۰۴±۰/۵ در برابر ۰/۰۷±۰/۶۱ nmol/mg protein) قشر مغز در گروه تمرینی نسبت به گروه سرب شد (به ترتیب p=۰/۲۰۷ و p=۰/۰۴۸).

نتیجه گیری: بر اساس این نتایج اگرچه تمرین استقامتی باعث افزایش معنی دار فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز نشده است اما می تواند با پیشگیری از کاهش آن در اثر مسمومیت با سرب و نیز بهبود روند اکسیدانتی/ آنتی اکسیدانتی موجب تقویت ساختار دفاعی مغز علیه آلاینده های محیطی شود.

واژه های کلیدی: تمرین ورزشی، استات سرب، فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز، مالون دی آلدهید.

مقدمه

آلودگی محیط زیست یکی از مهمترین بحران های دنیای امروزی است که بیشتر ناشی از گسترش تکنولوژی و پیشرفت های صنعتی می باشد. در این میان، سرب به عنوان یکی از فراوان ترین آلاینده هوا، عنصری ناهمگون با بافت های بدن است که برخلاف سایر عناصر حیاتی مانند روی و سلنیوم برای بافت های مختلف بدن سم محسوب می شود (۳-۱). مواجهه تحت حاد با آلاینده های محیطی باعث ایجاد آسیب در نورون های ماده خاکستری سیستم عصبی می شود

▣ این مقاله حاصل پایان نامه سمیه حسین زاده دانشجو کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: بابلسر، پردیس دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۱۱۲-۵۲۴۴۷۰۵
e-mail:vdabidiroshan@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

که با افزایش سطح استرس اکسایشی در مغز مشخص می شود (۴). مطالعات اپیدمیولوژی نشان می دهد که سرب باعث تشکیل رادیکال های آزاد شده و تعادل اکسایشی/ ضداکسایشی بدن را بهم زده و در نتیجه دستگاه دفاعی ضداکسایشی بدن را تضعیف می کند (۲و۱). Villeda-Hernandez و همکاران در مطالعه ای افزایش پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از سرب را در مغز موش های در حال رشد نشان دادند. آنها بیان کردند که مسمومیت عصبی ناشی از سرب در اثر یک سری از اختلالات کوچک در متابولیسم مغزی و بخصوص استرس اکسایشی است. این یافته ها پیشنهاد می کنند که سرب در مغز موش های در معرض استات سرب باعث ایجاد اثرات مسمومیت عصبی همراه با ارتباط پیچیده محتوای سرب و پراکسیداسیون لیپیدی می شود (۵). پراکسیداسیون لیپیدی می تواند باعث آسیب غشاء زیستی و تغییر در ماهیت آن شده و همزمان ساختار پروتئین را تغییر داده و هورمون ها و آنزیم ها را غیر فعال کند (۲) و نیز از طریق کاهش فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز BDNF (Brain Derived Neurotherophic Factor) و یا بیان گیرنده های آن (۶) بسیاری از اختلالات مغزی مثل پارکینسون و آلزایمر را موجب شود (۲). مطالعات حیوانی نشان می دهد که آلزایمر می تواند تحت تاثیر متقابل محیط، استرس اکسایشی و اپی ژنتیک (Epigenetic) زودتر بروز کند (۷). به طوری که Jaako-Movits و همکاران با بررسی اثر سرب روی نوروژنز در شکنج دندانه ای موشهای ۸۰-۶۰ روزه نشان دادند سرب باعث مهار مداوم نوروژنز و تغییر الگوی تمایز از سلول های تازه متولد شده موش ها شد که می تواند تا اندازه ای در اختلالات رفتاری و شناختی مشاهده شده در دوران بزرگسالی نقش داشته باشد (۸). همچنین محققان نشان دادند که سطوح فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در بیماری های فرسایشی سیستم عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون، صرع، مولتیپل اسکلروز، افسردگی و ... کاهش می یابد (۴). فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز پروتئین محافظ مغز و یکی از فاکتور های خانواده نوروتروپین است که به طور وسیعی در مغز پستانداران بویژه در هیپوکمپ و کورتکس ترشح می شود. این فاکتور نقش حیاتی در تکامل و حفظ سلامت دستگاه عصبی مرکزی و محیطی (۷)، حفاظت نورونی علیه استرس اکسایشی (۹)، یادگیری، حافظه و تغییرات خلقی دارد (۱۱و۱۰). در سال‌های اخیر شواهد زیادی یافت شده که نشان می‌دهد فاکتور نوروتروپیک مشتق مغزی نقش مهمی در حفظ و عملکرد سیستم‌های انتقال عصبی درگیر در آسیب شناسی و درمان اختلالات ذهنی ایفا می‌کند و خود ممکن است، اثرات درمانی داشته باشد (۱۲).

توانایی سیستم عصبی برای سالم ماندن به توانایی آن در سازگاری با عوامل دخیل در سبک زندگی مانند تغذیه، ورزش و غیره بستگی دارد تا عمکرد مغز را تعدیل کند (۱۳). مطالعات زیادی نشان دادند که ورزش باعث بهبود یادگیری و حافظه، به تاخیر انداختن اختلالات شناختی ناشی از افزایش سن، کاهش خطر بیماری های تخریبی سیستم عصبی شده و در کاهش افسردگی و اختلالات شناختی نقش دارد (۱۴). فعالیت بدنی می‌تواند نوروژنز را در مغز موش بزرگسال القاء کند (۱۵). مکانیسم‌هایی که این پدیده را تحت تاثیر قرار می‌دهند هنوز کاملاً مشخص نیست، گرچه افزایش القای عوامل نوروتروفیک و بویژه فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز ناشی از ورزش می تواند آن را توجیه کند (۱۲). همچنین گزارش شده که فعالیت بدنی منظم در بیماران مبتلا به افسردگی موجب افزایش رونویسی ژن فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز می‌شود (۱۲). ورزش های منظم روزمره باعث رها شدن انتقال دهنده های مختلف در مغز مثل دوپامین، نور اپی نفرین و به ویژه فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز می شود که میزان رهایی فاکتور نوروتروپین با افزایش سرعت یادگیری و حفظ بهتر آن پس از یک دوره یک هفته ای مرتبط است (۱۷و۱۶و۱۰). تمرین اجباری روی نوارگردان یادگیری را بهبود می‌بخشد و سطوح نوروتروفین مغز قدامی را افزایش می‌دهد (۱۸). Johnson و همکاران گزارش کردند که فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز گروه تجربی، پس از ۷ شب دویدن اجباری روی نوارگردان، افزایش معنی‌داری یافت (۱۶). همچنین، در این راستا محققان بیان کردند تمرین به طور فزاینده موجب تنظیم حالت اکسایشی (۱۹)، افزایش بقا و مقاومت در برابر آسیب های مغزی، افزایش رشد عصبی (۱۶و۱۰) و نیز تسهیل ترمیم و بهبود عملکرد مغز می شود (۱۹). در بسیاری از مطالعات، یکی از مهمترین روش های ارزیابی استرس اکسایشی، اندازه گیری میزان مالون دهی آلدهید است (۲۰و۴). به طوری که برخی پژوهش ها کاهش یا عدم تغییر میزان مالون دی آلدهید مغز را با ورزش نشان دادند (۲۳-۲۱).

با توجه به این که اکثر مطالعات انجام شده در زمینه اثرات سرب و فعالیت بدنی منظم در هیپوکمپ متمرکز شده و در مورد اثر تعاملی ایندو مشخصاً روی فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید در قشر مغز تحقیقی یافت نشده است. این مطالعه به منظور بررسی اثر ۸ هفته تمرین استقامتی بر میزان فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید (به عنوان شاخص استرس اکسایشی) در قشر موش های در معرض استات سرب انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه تجربی بر روی۴۰ سر موش صحرایی نر ۵۰ روزه نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳/۷۹±۲۵۰ گرم انجام شد. تمام حیوانات در طی دوره تحقیق به صورت گروههای ۴ سر موش در قفس‌های پلی کربنات شفاف با ابعاد ۱۵×۱۵× ۳۰ سانتی متر ساخت شرکت رازی راد و در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره تحقیق غذای ساخت شرکت بهپرور به صورت پلت و با توجه به وزن‌کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داده شد. آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد در دسترس قرار داده شد.

آزمودنی ها، پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه و نحوه فعالیت روی نوارگردان، بطور تصادفی به ۴ گروه پایه، کنترل، تمرین+ سرب و گروه سرب تقسیم بندی شدند. برای تعیین اثر احتمالی تزریق بر استرس اکسایشی به گروه کنترل، ۳۰ میلی گرم حلال اتیل اولئات به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، سه روز در هفته، به مدت ۸ هفته تزریق شد. به علاوه، با توجه به اثرات احتمالی ورزش برکاهش اثرات مضر سرب، از گروه مجزایی موسوم به گروه سرب نیز برای نشان دادن آثار سرب بر فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید، استفاده شد در حالیکه گروه پایه هیچ مداخله ای دریافت نکرده است. پروتکل تزریق سرب همانند اتیل اولئات هفته ای سه جلسه و به مدت ۸ هفته اجرا شد. برای تهیه محلول سرب ابتدا دو گرم استات سرب را با ترازوی با دقت ۰/۰۰۱ وزن کرده و در یک ظرف مدرج قرار داده و سپس محلول با آب مقطر به تدریج تا ۱۰۰ سی‌سی رقیق شد. با توجه به نتایج تحقیق Daniel و همکاران

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

که تاثیر دوز ۲۰ میلی گرم را در ایجاد استرس نشان دادند (۱)، لذا در این مطالعه نیز ۲۰ میلی گرم محلول استات سرب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته به گروه های تمرین+ سرب و سرب تزریق شد. قبل از اجرای برنامه تمرینی، آزمودنی ها به مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود (۲۴). برنامه تمرینی برای گروه تمرینی، دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژه جوندگان که در آن تمرین با رعایت اصل اضافه بار به صورت پیشرونده بین ۶۴-۲۵ دقیقه و با سرعت بین ۲۲-۱۵ متر در دقیقه اجرا شد. این برنامه به مدت ۸ هفته و هر هفته نیز در ۵ جلسه اجرا شد. برای گرم کردن نیز آزمودنی ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد. کل برنامه تمرینی روی نوارگردان بدون شیب انجام شد.

در این مطالعه، برای جلوگیری از اثر سن بر تغییرات شاخص های مورد نظر در پژوهش، تمام حیوانات در انتهای تحقیق به صورت گروههای جفت شده (matched-group) با شرایط کاملا مشابه، در شرایط استراحتی (۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق یا تمرین) با تزریق ۳ واحد محلول کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بی‌هوش و کشته شدند. پس از خارج کردن مغز، قسمت پیشانی قشر با کمک اطلس پاک سینوس جدا (۲۵) و بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و سپس در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. برای اندازه گیری فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید به ترتیب از روش های ELISA (۲۶) و روش تیو باربیتوریک اسید استفاده شد (۲۶). برای این منظور، ابتدا بافتهای مورد نظر با استفاده از مایع نیتروژن پودر و سپس در بافری حاوی ۱۳۷ میلی مول کلرید سدیم،۲۰ میلی مول (PH 8.0) تریس هیدروکلرید (Tris (hydroxy methyl) amino methane, Tris-HCL)، ۱٪ (Nonyl phenoxy polyethoxy lethanol, NP40)، ۱۰٪ گلیسرول، ۱ میلی مول (Phenyl methyl sulfonyl fluoride, PMSF)، ۱ میکروگرم لپپتین، ۰/۵ میلی مول سدیم وانادایت و ۱۰۰ میلی گرم (4-(2-Aminoethyl)- Benzene sulfonyl fluoride hydrochloride, AEBSF) هموژنیزه شدند و پس از سانتریفیوژ، محلول بدست آمده برای سنجش شاخص های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. همچنین برای سنجش مقادیر سرب از روش اسپکتوفتومتری استفاده شد (۲۷). با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها که با آزمون کالمگروف اسمیرنوف مشخص شد، از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه برای بررسی تغییرات هر یک از شاخص‌های مذکور بین گروه‌های مختلف استفاده شد. به علاوه، در صورت مشاهده تفاوت آماری معنی‌دار از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و $p\leq ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تزریق داخل صفاقی ۲۰ میلی گرم محلول استات سرب به ازای هرکیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته باعث افزایش معنی دار مقادیر مالون دی آلدهید قشر مغز (به ترتیب ۰/۰۷±۰/۶۱ در مقایسه با ۰/۰۵±۰/۳۱ نانومول در میلی گرم پروتئین بافت) و تغییر غیر معنی دار فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در گروه سرب نسبت به گروه کنترل شد (به ترتیب ۱/۲۶±۱/۹۳ در برابر ۱/۱۳±۱/۷۸ نانوگرم در میلی گرم پروتئین بافت) (به ترتیب p=۰/۰۰۰ و p=۰/۹۹۴) (جدول ۱). در مقابل، اجرای ۸ هفته تمرین منظم موجب افزایش غیر معنی دار فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در گروه تمرین+ سرب نسبت به گروه های پایه، کنترل و سرب شد (۱/۳۹±۲/۹۸ در گروه تمرینی در مقایسه با ۰/۸۵±۱/۹۴، ۱/۱۳±۱/۷۸ و ۱/۲۶±۱/۹۳ نانوگرم در میلی گرم پروتئین به ترتیب در گروه های پایه، کنترل و سرب) (به ترتیب p=۰/۳۲۹، p=۰/۲۱۶ و p=۰/۲۰۷) (جدول ۱). در مقابل، میزان مالون دی آلدهید کورتکس در گروه تمرینی نسبت به گروه های پایه و کنترل به طور معنی داری افزایش (۱/۳۹±۲/۹۸ در گروه تمرینی در مقایسه با ۰/۱۱±۰/۲۸ و ۰/۰۵±۰/۳۱ نانومول در میلی گرم پروتئین به ترتیب در گروههای پایه و کنترل) (هر دو p=۰/۰۰۰) و در مقایسه با گروه سرب به طور معنی داری کاهش یافت (۱/۳۹±۲/۹۸ در مقایسه با ۰/۰۷±۰/۶۱ در گروه سرب) (p=۰/۰۴۸).

به علاوه، بررسی تفاوت شاخص های مختلف نشان داد، اگرچه سرب باعث کاهش وزن بدن در گروه سرب نسبت به گروه کنترل (۲۴±۳۱۷ در برابر ۳۴±۳۴۲ گرم) و وزن تر مغز (۰/۲۹±۱/۶۲ در برابر ۰/۱۸±۱/۷۰ گرم) شد. اما تمرین باعث افزایش آن و کاهش اثرات منفی سرب روی وزن بدن (۲۰±۳۲۸ در مقایسه با ۲۴±۳۱۷ گرم در گروه سرب) و همچنین وزن تر مغز (۰/۲۱±۱/۷۷ در مقایسه با ۰/۲۹±۱/۶۲ گرم در گروه سرب) شد، اما تغییرات ناشی از سرب و تمرین بر وزن بدن و وزن تر مغز در هیچ یک از گروهها معنی دار نبود (به ترتیب p=۰/۵۷۷ ،p=۰/۲۱۸) (جدول۱).

جدول ۱ . میانگین و انحراف معیار پارامترهای مختلف موش های صحرایی در پژوهش حاضر هنگام بافت برداری (p≤۰/۰۵)

پارامتر	گروه پایه	گروه کنترل	گروه سرب	گروه تمرین+ سرب	pvalue
وزن بدن (گرم)	۳۴۲±۲۵	۳۴۲±۳۴	۳۱۷±۲۴	۳۲۸±۲۰	۰/۲۱۸
وزن تر مغز(گرم)	۱/۷۴±۰/۱۵	۱/۷۰±۰/۱۸	۱/۶۲±۰/۲۹	۱/۷۷±۰/۲۱	۰/۵۷۷
BDNF (نانوگرم در میلی گرم پروتئین)	۱/۹۴±۰/۸۵	۱/۷۸±۱/۱۳	۱/۹۳±۱/۲۶	۲/۹۸±۱/۳۹	۰/۲۰۷
MDA (نانومول در میلی گرم پروتئین)	۰/۲۸±۰/۱۱	۰/۳۱±۰/۰۵	‡۰/۶۱±۰/۰۷	¥ ‡ ۰/۵±۰/۰۴	۰/۰۰۰

‡ نشانه معناداری نسبت به گروه های پایه و کنترل، ¥ نشانه معناداری نسبت به گروه سرب

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

بحث و نتیجه گیری

نتیجه این مطالعه نشان داد که تزریق داخل صفاقی استات سرب باعث افزایش معنی دار مالون دی آلدهید بافت قشر مغز (به عنوان شاخص استرس اکسایشی) و کاهش غیر معنی دار مقادیر فاکتور نروتروفیک مشتق شده از مغز شد. در حالیکه اجرای ۸ هفته فعالیت ورزشی منظم همزمان با تزریق سرب باعث افزایش غیر معنی دار مقادیر فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در گروه تمرین+ سرب در مقایسه با گروه های دیگر شد، در حالیکه میزان مالون دی آلدهید کاهش معنی داری یافت. با توجه به تحقیق Dabidi Roshan که افزایش مالون آلدهید هیپوکمپ را در اثر القای استات سرب گزارش کرد (۲۸)، این مطالعه نشان داد که کورتکس نیز نسبت به استرس اکسایشی حساس است، اما ماندگاری اثر منفی سرب در هیپوکمپ بیشتر است، به طوری که اثر مفید ورزش در کاهش استرس اکسایشی ناشی از سرب در کورتکس بیشتر از هیپوکمپ گزارش شده است. در راستای یافته های این تحقیق، Soltaninejad و همکاران، افزایش معنی دار مالون دی آلدهید خون و مغز را در اثر مواجهه با استات سرب ۰/۱٪ گزارش کردند که باعث دمیلیناسیون (Demyelinization)، تشکیل بافت اسکار کلاژنی و آتروفی سلول های عصبی شد که نشان می دهد استرس اکسایشی ناشی از استات سرب منجر به ایجاد آسیب مغزی در موش می شود (۲۹). مکانیسم عمل سرب در سیستم عصبی مرکزی دقیقاً مشخص نیست. یافته های جدید نشان داده اند که گیرنده های انتقال دهنده های عصبی (نوروترنسمیترها) هدف حمله سرب هستند. سرب از سد خونی مغزی عبور کرده و در مغز تجمع می یابد. سرب در مغز روی N- متیل D- آسپارات که نوعی رسپتور گلوتامات است اثر گذاشته و سیستم یادگیری و شناخت را درگیر می کند (۳۰). سازوکارهای متعددی برای سمیت عصبی سرب بیان شده است. برخی محققین معتقدند که تخریب حاد نورونی که در مسمومیت با سرب دیده می شود ممکن است در ارتباط با آپوپتوز باشد (۳۰). تخلیه گلوتاتیون و گروه های سولفوهیدریل متصل به پروتئین و تغییر در فعالیت آنزیم های ضد اکسایشی مختلف مرتبط با پراکسیداسیون لیپیدی دلالت بر آسیب اکسایشی بافتی ناشی از سرب دارد (۳۰). به علاوه، تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند، افزایش رادیکال های آزاد ناشی از سرب و متعاقب آن، تخلیه دفاع ضداکسایشی سلولی می‌تواند منجر به اختلال در تعادل اکسایشی/ ضداکسایشی در بافت‌های در معرض سرب شود (۳۲و۳۱). سرب به صورت بارز فعالیت سیناپسی استیل کولین استراز را در سه ناحیه کورتکس، هیپوکامپ و مخچه مهار می کند. این موضوع احتمالاً بیانگر ارتباط مستقیم بین اثرات پاتولوژیک ناشی از تجویز سرب در مراحل اولیه تکامل و هم چنین نارسایی در سیستم کولینرژیک است. از آنجاییکه فعالیت سیستم کولینرژیک در بروز شاخص های رفتاری موثر است بنابراین صدمات سیستم کولینرژیک ناشی از تجویز سرب می تواند موجب نقایص عملکردی در فرآیندهای حرکتی و ادراکی شود (۳۳).

همچنین در این مطالعه نشان داده شد که فعالیت بدنی منظم علاوه بر این که با کاهش مالون دی آلدهید کورتکس باعث تنظیم حالت اکسایشی و افزایش مقاومت در برابر استرس اکسایشی ناشی از سرب می شود، می تواند باعث افزایش غیر معنی دار فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در کورتکس شود، در حالیکه در تحقیقات قبلی نشان داده شد. فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکمپ در اثر ورزش به طور معنی داری افزایش می یابد (۲۸) که این می تواند به ساختار شیار دندانه ای هیپوکمپ مرتبط باشد (۳۴). اکثر مطالعات، افزایش فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز را در نتیجه ورزش نشان دادند (۱۴). در حالی که در زمینه اثر ورزش روی مالون دی آلدهید اختلاف نظر وجود دارد که البته تناقض در یافته ها می تواند به تفاوت در نسبت دوز/ پاسخ، مدت/شدت و تفاوت در پروتکل ورزشی (داوطلبانه در برابر اجباری) بستگی داشته باشد. برخی محققان بیان کردند که تنها ورزش اجباری با شدت متوسط، نه ورزش داوطلبانه دراز مدت، می تواند باعث افزایش معنی دار فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در کورتکس شود در حالی که فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکمپ با ورزش داوطلبانه نیز افزایش می یابد (۳۵). اگر چه ورزش های اجباری و داوطلبانه، هر دو باعث فراگیری و یا یادگیری می شوند، به نظر می رسد ورزش های داوطلبانه، فواید مطمئن تری را بخصوص پس از ورزش های با مدت کوتاهتر، ایجاد می کنند (۱۴). همسو با این مطالعه، Radak و همکاران گزارش کردند که ورزش منظم با مدت و شدت متوسط اثرات مفید زیادی در بدن دارد به طوری که باعث بهبود عملکرد قلبی- عروقی و کاهش شیوع بیماری آلزایمر در اثر افزایش غلظت نوروتروفین ها و تنظیم هموستاز اکسیداسیون- احیا می شود (۳۶و۱۹). ورزش با شدت متوسط موجب تنظیم مثبت سیستم ایمنی بدن می شود در حالی که بی تحرکی یا ورزش شدید منجر به افزایش خطر عفونت می شود (۳۶).

اکثر مطالعات نشان داده اند، یک جلسه تمرین خسته کننده یا فعالیت ورزشی شدید، که مصرف اکسیژن را تا ۱۰ برابر افزایش می دهد، باعث پراکسیداسیون لیپید و آسیب های درون بافتی و سلولی می شود (۳۷و۱۸). بر پایه این یافته ها می توان همانند دیگر محققین (۳۶) نتیجه گرفت که ورزش منظم با شدت متوسط دارای اثرات مفید سیستمیک، از جمله بهبود عملکرد فیزیولوژیکی، کاهش احتمال بیماری و افزایش کیفیت زندگی است. احتمالاً تاثیر فعالیت بدنی بر مغز، بیشتر از طریق افزایش نوروژنز، حفظ ریزش خونی مغز، بهبود سلامت قلبی- عروقی، افزایش انعطاف پذیری نورونی و افزایش سطوح تغذیه کننده عصبی نظیر فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و کمتر از مسیر گلوتاماترژیک اعمال می شود (۳۸). همچنین گزارش شد که رهایش نوراپی نفرین و فعالیت سیستم نورآدرنرژیک طی ورزش زیاد می شود (۳۹و۱۹). افزایش نوراپی نفرین طی ورزش احتمالاً از طریق فعال کردن گیرنده های بتا-آدرنرژیک منجر به افزایش بیان mRNA فاکتور نرومتروفیک مشتق از مغز و به دنبال آن، منجر به افزایش یادگیری، حافظه و شناخت می شود. ورزش احتمالاً با افزایش فعالیت پروتئوزوم و نپریلیزین (۱۹) باعث تعدیل پردازش پروتئین پیش ماده آمیلوئید و/ یا افزایش تخریب و پاک سازی پلاک های آمیلوئید- بتا، در نتیجه کاهش تجمع کربونیل و پلاک های آمیلوئید- بتا در هیپوکمپ و کورتکس و در نهایت بهبود حافظه می شود (۱۹و۱۴). ورزش تحت شرایط مختلف از خنثی کردن کاهش ظرفیت روانی ناشی از افزایش سن گرفته تا تسهیل بهبود عملکردی در بیماران مبتلا به آسیب مغزی یا بیماری، باعث افزایش یادگیری و شناخت می شود که این کار را از طریق افزایش میزان فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (۱۴) و کاهش استرس اکسایشی، انجام می دهد (۱۹).

هر چند انجام این تحقیق با محدودیت هایی از قبیل عدم کنترل فعالیت شبانه و عدم کنترل اثر تزریق ماده بیهوشی روی شاخص استرس اکسایشی مواجه بود. نتایج این مطالعه نشان داد که اگر چه تمرین استقامتی باعث افزایش معنی دار فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز نشده است اما می تواند با پیشگیری از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

کاهش آن در اثر مسمومیت با سرب و نیز بهبود روند اکسیدانتی/ آنتی اکسیدانتی موجب تقویت ساختار دفاعی مغز علیه آلاینده های محیطی شود،. گرچه مقادیر فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و مالون دی آلدهید در نواحی مختلف مغز بطور متفاوتی تحت تاثیر سرب و تمرین قرار می گیرند. برای مطالعات آتی، اثر سایر فاکتور های محیطی مثل القای مکمل های گیاهی آنتی اکسیدانی با دوزهای مختلف در ترکیب با تمرین استقامتی یا مقاومتی روی فاکتورهای مورد مطالعه می تواند مورد توجه محققان قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاران گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران به دلیل فراهم سازی امکانات و تجهیزات لازم آزمایشگاهی تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

The Interactive Effect of Lead Acetate and Endurance Training on the Brain-Derived Neurotrophic Factor and Malondialdehyde Levels in Rat's Cortex

S. Hosseinzadeh (MSc) [1], V. Dabidi Roshan (PhD) [2×], S. Mahjoub (PhD) [3,4], M. Taghipour Darzi (PhD) [5]

1. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Department of Exercise Physiology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
3. Infertility and Reproductive Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
4. Department of Biochemistry & Biophysics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
5. Department of Physiotherapy, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(2); Mar 2012; pp: 7-15
Received: May 15th 2011, Revised: Sep 7th 2011, Accepted: Nov 9th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Studies show that the moderate intensity exercise reduces the oxidative stress and increases the neurotrophin levels in brain, but less attention was given to the examination of exercise-induced neuroprotection after administration of lead acetate. The purpose of this study was to investigate the effects of 8 week endurance training on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and malondialdehyde (MDA) levels in rat's cortex exposed to lead acetate.

METHODS: In this experimental study, 40 male Wistar rats, 50 days old with average weight of 250±3.79 g, were randomly divided into four groups included; the base, control, exercise+lead and lead groups. The exercise training protocol consisted of running on a treadmill for 8 weeks training (15-22 m/min, 25-64 min). Exercise-lead and lead groups received 20 mg/kg lead acetate and sham group received 30 mg/kg of ethyl oleate peritoneally for 8 weeks. BDNF and MDA levels in cortex were measured by ELISA and TBARS methods, respectively.

FINDINGS: Although, induction of lead acetate didn't lead to significant change in cortical BDNF levels in lead group in compared to the control (1.93±1.26 in lead group in comparison to 1.78±1.13 ng/mg protein in control) but caused a significant increase in MDA levels in cortex in compared with control group (0.61±0.07 in lead group in comparison to 0.31±0.05 nmol/mg protein in control) (p values for BDNF and MDA: p=0.994 and p=0.000, respectively), versus the 8-week training reversed this process so that, caused insignificant increase in BDNF (2.98±1.39 in lead group in comparison to 1.93±1.26 ng/mg protein in control) and significant reduction in cortical MDA in training group in compared to lead group (0.5±0.04 in lead group in comparison to 0.61±0.07 nmol/mg protein in control) (p values for BDNF and MDA: p=0.207, p=0.048, respectively).

CONCLUSION: The results of this study showed that although, regular exercise didn't increase the BDNF significantly, but it can strengthen the brain's defense structure against air pollutants through preventing BDNF reduction and improving oxidant/antioxidant process.

KEY WORDS: *Exercise training, Lead acetate, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Malondialdehyde (MDA).*

×Corresponding Author;
Address: Faculty of Physical Education & Sports Sciences, The University of Mazandaran (UMZ), Babolsar, Mazandaran Province, Iran
Tel: +98 112 5244705
E-mail: vdabidiroshan@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

References

1.Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through mental binding, curcumin protects against lead- and cadmium- induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. J Inorg Biochem 2004;98(2):266-75.

2.Candan N, Tuzmen N. Very rapid quantification of malondialdehyde (MDA) in rat brain exposed to Lead, aluminium and phenolic antioxidants by high-performance liquid chromatography-fluorescen detection. Neurotoxicology 2008;29(4):708-13.

3.Dietert RR, Lee JE, Hussain I, Piepenbrink M. Developmental immunotoxicology of lead. Toxicol Appl Pharmacol 2004;198(2):86-94.

4.Migliore L, Coppede F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. Mutat Res 2009;674(1-2):73-84.

5.Villeda-Hernandez J, Barroso-Moguel R, Mendez-Armenta M, Nava-Ruız C, Huerta-Romero R, Rıos C. Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. Brain Res Bull 2001;55(2):247-51.

6.Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. Brain Res Rev 2008;59(1):201-20.

7.Zawia NH, Lahiri DK, Cardozo-Pelaez F. Epigenetics, oxidative stress and Alzheimer disease. Free Radic Biol Med 2009;46(9):1241-9.

8.Jaako-Movits K, Zharkovsky T, Romantchik O, et al. Developmental lead exposure impairs contextual fear conditioning and reduces adult hippocampal neurogenesis in the rat brain. Int J Dev Neurosci 2005;23(7):627-35.

9.Sansar W, Ahboucha S, Gamrani H. Chronic lead intoxication affects glial and neural systems and induces hypoactivity in adult rat. Acta Histochem 2011;113(6):601-7.

10.Berchtold NC, Chinn G, Chou M, J Kesslak P , Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the hippocampus. Neuroscience 2005;133(3):853-61.

11. Huang AM, Jen CJ, Chen HF, Yu L, Kuo YM, Chen HI. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. J Neural Transm 2006;113(7):803-11.

12. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal Model. Behav Brain Res 2001;120(1):87-95.

13.Gomez-Pinilla F. The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. Ageing Res Rev 2008;7(1):49-62 .

14.Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends Neurosci 2007;30(9):464-72.

15.Gobbo OL, O' Mara SM. Combining exercise and cyclooxygenase-2 inhibition does not ameliorate learning deficits after brain insult, despite an increase in BDNF levels. Brain Res 2005;1046(1-2): 224-9.

16. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland Jr T, Mitchell GS. Hippocampal brain derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases more in mice selected for increased voluntary wheel running. Neuroscience 2003;121(1):1-7.

17.Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, et al. High impact running improves learning. Neurobiol Learn Mem 2007; 87(4):597-609.

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

19.Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32(5):942-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

20.Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. Biochem Biophys Res Commun 1982;107(4):1198-205.
21.Cechetti F, Fochesatto C, Scope D, et al. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. Brain Res 2008;1188:182-8.
22.Toldy A, Stadler K, Sasvari M, et al. The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. Brain Res Bull 2005;65(6):487-93.
23.Turgut G, Demir S, Genç O, Karabulut I, Akalin NA. The effect of swimming exercise on lipid peroxidation in the rat brain, liver and heart. Acta Physiol Pharmacol Bulg 2003;27(2-3):43-5.
24.Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V, Hajizadeh Moghaddam A, Mahjoub S. Effects of 8 weeks endurance training and curcumin supplement on BDNF and MDA in rats hippocampus which exposed to lead acetate. MS Thesis, University of Mazandaran 2010. [in Persian]
25.Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th ed. San Diego: Academic Press 1998; pp: 169-72.
26.Radak Z, Toldy A, Szabo Z, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. Neurochem Int 2006;49(4):387-92.
27.Trombini TV, Ponce D, Almedia AA, Godinho AF. Developmental lead exposure in rats: is a behavioral sequel extended at F2 generation? Pharmacol Biochem Behav 2001;68(4):743-51.
28.Dabidi Roshan V, Hosseinzadeh S, Hajizadeh Moghaddam A, Mahjoub S. Effect of the moderate intensity exercises on MDA and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rats hippocampus exposed to lead acetate. Res Sport Sci J 2010;10:33-44.
29.Soltaninejad K, Kebriaeezadeh A, Minaiee B, Ostad SN, Hosseini R, Azizi E, Abdollahi M. Biochemical and ultrastructural evidences for toxicity of lead through free radicals in rat brain. Hum Exp Toxicol 2003;22(8):417-23.
30. Kermanian F, Mehdizadeh M, Mahmoudian AR, Markazi moghadam N, Kermanian M. Evaluation of lead acetate side effects on rat hippocampus and the effects of vitamin C on these. J Iran Anat Sci 2008;6(23):345-51. [in Persian]
31.Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? Free Radic Biol Med 2000; 29(10):927-45.
32.Aykin-Burns N, Laegeler A, Kellogg G, Ercal N. Oxidative effects of lead in young and adult fisher 344 rats. Arch Environ Contam Toxicol 2003;44(3):417-20.
33.Behnam Rassouli M, Ghayour N, Afsharian M, Tehranipour M, Ghayour MB. The protective effects of Melissa officinalis leaves usage on learning disorder induced by lead acetate administration during pre and postnatal periods in rats. J Arak Univ Med Sci 2010;13(1):97-104. [in Persian]
34.Garcia-Capdevila S, Portell-Cortes I, Torras-Garcia M, Coll-Andreu M, Costa-Miserachs D. Effects of long-term voluntary exercise on learning and memory processes: dependency of the task and level of exercise. Behav Brain Res 2009;202(2):162-70.
35.Strasser A, Skalicky M, Hansalik M, Viidik A. The impact of environment in comparison with moderate physical exercise and dietary restriction on BDNF in the cerebral parietotemporal cortex of aged Sprague-Dawley rats. Gerontology 2006;52(6):377-81.
36.Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. Ageing Res Rev 2008; 7(1):34-42.
37.Afzalpour ME, Gaeini A, Khazai M. Effects of aerobic exercise on the serum LDL and Total Capacity in Non-Active healthy men. Proceeding of the 11th Annual Congress of the European College of Sport Science, Switzerland 2006.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]

38.Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. Alzheimers Dement 2007;3(2):30-7.
39.Wong CM, Ou ChQ, Thach TQ, Chau YK, et al. Does regular exercise protect against air pollution-associated mortality? Prev Med 2007;44(5):386-92.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.1.5]