

The Effect of 8 Weeks of Moderate-intensity Swimming Exercise on the Memory and IL-10 Level in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of Mice with Traumatic Brain Injury

Naseri A^{*1}, Shariatzadeh Joneydi M², Naseri A¹

1. Department of Sports Physiology, School of Physical Education & Sports Sciences, Payame Noor University, Karaj, Iran

2. Department of Sports Physiology, Research Institute of Sport Biosciences, Sport Sciences and Research Institute of Iran, Tehran, Iran.

* **Corresponding author.** Tel: +982634725147, Fax: +982188739092, E-mail: naseri_adele@yahoo.com

Received: Sep 18, 2022 Accepted: Oct 30, 2022

ABSTRACT

Background & objectives: Brain trauma is one of the most common causes of damage to the central nervous system which can lead to death and long-term disability. The present study aimed at investigating the effect of 8 weeks of swimming exercise on the level of memory and interleukin 10 (IL-10) in the hippocampus and prefrontal cortex of mice with brain trauma.

Methods: 40 male NMRI mice were randomly divided into four groups (control, swimming, trauma, swimming + trauma). After completing the exercise protocol, induction of trauma was performed by the weight -drop method. Ten days after trauma induction, the mice were evaluated for spatial memory with Y-maze test. The IL- 10 level was measured using ELISA technique. One-way analysis of variance and Tukey post hoc test were used for statistical analysis at a significance level of $p < 0.05$ and using SPSS software version 26.

Results: The study results indicated that eight weeks of swimming exercise significantly increase memory in mice with brain trauma ($p = 0.001$). Furthermore, eight weeks of swimming exercise significantly increase the level of IL-10 in the hippocampus of mice with brain trauma ($p = 0.001$). However, this increase was not significant in the prefrontal cortex ($p = 0.126$).

Conclusion: The results of the present study showed that swimming exercise before induction of brain trauma reduces inflammation and memory disorders and facilitates recovery after injury. Previous exercise training can probably reduce inflammation by increasing the amount of anti-inflammatory cytokines, including interleukin-10, and limit secondary damage with its protective effect.

Keywords: Swimming Exercise; Memory; Interleukin 10; Hippocampus; Brain Trauma

تاثیر ۸ هفته ورزش شنا با شدت متوسط بر میزان حافظه و اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های مبتلا به ترومای مغزی

عادلۀ ناصری^{۱*}، محمد شریعت زاده جنیدی^۲، عارفه ناصری^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، کرج، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده علوم زیستی ورزشی، پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۶۳۴۷۲۵۱۴۷ فاکس: ۰۲۱۸۸۷۳۹۰۹۲ پست الکترونیک: naseri_adele@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: ترومای مغزی یکی از شایع‌ترین علل آسیب به سیستم عصبی مرکزی است که می‌تواند باعث مرگ و ناتوانی‌های بلندمدت شود. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تاثیر هشت هفته ورزش شنا بر میزان حافظه و اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های مبتلا به ترومای مغزی است.

روش کار: ۴۰ سر موش نر نژاد NMRI به صورت تصادفی به چهار گروه (کنترل، شنا، تروما، شنا+ تروما) تقسیم شدند. پس از اتمام پروتکل ورزشی، القای تروما با روش سقوط وزنه اجرا شد. ده روز پس از القای تروما حافظه فضایی موش‌ها از طریق آزمون ماز وای شکل مورد سنجش قرار گرفت. مراحل سنجش اینترلوکین ۱۰ با استفاده از تکنیک الایزا انجام شد. تحلیل آماری از طریق آزمون تحلیل واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $p \leq 0.05$ و با استفاده از نرم افزار SPSS-26 صورت پذیرفت.

یافته‌ها: نتایج پژوهش نشان داد که هشت هفته ورزش شنا باعث افزایش معنادار میزان حافظه در موش‌های مبتلا به ترومای مغزی می‌شود ($p=0.001$). همچنین هشت هفته ورزش شنا باعث افزایش معنادار میزان IL-10 در هیپوکامپ موش‌های مبتلا به ترومای مغزی می‌شود ($p=0.001$) ولی این افزایش در پرفرونتال کورتکس معنادار نبود ($p=0.126$).

نتیجه گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ورزش شنا قبل از القای ترومای مغزی موجب کاهش التهاب و اختلالات حافظه می‌شود و بهبودی پس از آسیب را تسهیل می‌نماید. تمرینات ورزشی قبلی احتمالاً بتواند از طریق افزایش میزان سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین ۱۰ موجب کاهش التهاب شود و با اثر محافظتی خود آسیب‌های ثانویه را محدود نماید.

واژه‌های کلیدی: ورزش شنا، حافظه، اینترلوکین ۱۰، هیپوکامپ، ترومای مغزی

دریافت: ۱۴۰۱/۶/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۱/۸/۸

مقدمه

سالانه بیش از ۱۰ میلیون نفر در جهان دچار ترومای مغزی (TBI) می‌شوند [۱]. ترومای مغزی یکی از متداول‌ترین دلایل آسیب به سیستم عصبی مرکزی [۲] و یک نگرانی عمده در مورد سلامت عمومی است که می‌تواند باعث مرگ و ناتوانی‌های طولانی‌مدت شود [۳]. طبق تعریف سازمان ملی آسیب مغزی

ایالات متحده آمریکا، ترومای مغزی به هر گونه آسیب مغزی ایجاد شده به وسیله‌ی یک نیروی خارجی اطلاق می‌گردد که منجر به آسیب موقتی یا دائمی جسمی، رفتاری و شناختی می‌شود [۴]. ترومای مغزی تعامل بین آسیب اولیه و ثانویه است که مورد دوم رابطه نزدیکی با فرآیندهای التهاب عصبی دارد [۵]. آسیب اولیه ناشی از نیروی مستقیمی است که به

سر وارد می‌شود و می‌تواند باعث شکستگی جمجمه، کاهش خونرسانی به دلیل پارگی عروق یا انسداد آن-ها به دلیل انباشتگی عوامل سلولی، آسیب به سلول-های مغزی، نکرورز بافتی و در نهایت ادم و ایسکمی شود. در حالی که آسیب ثانویه ناشی از آسیب بافتی و سلولی است و در نتیجه فرآیندهای پیچیده‌ای از پاسخ‌های ملکولی و بیوشیمیایی در برابر آسیب اولیه ایجاد می‌شود و شامل آزاد شدن میانجی‌های عصبی، تولید رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو، سمیت تحریکی، اختلال عملکرد میتوکندری، آسیب وابسته به یون کلسیم، پاسخ‌های التهابی، دژنراسیون آکسون و آپوپتوز می‌باشد. بنظر می‌رسد که بخش اعظم آسیب ترومای مغزی محصول آسیب ثانویه می‌باشد [۵-۷].

التهاب نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی TBI ایفا می‌کند و می‌تواند تأثیر محافظتی و یا زیان‌باری بر روی بافت مغز داشته باشد [۵،۸]. اینترلوکین ۱۰ (IL-10) یک سایتوکاین ضدالتهابی مهم و تنظیم‌کننده کلیدی سیستم ایمنی می‌باشد. IL-10 یک پلی‌پپتید همودایمر حساس به حرارت با وزن تقریبی ۱۷ کیلودالتون است که توسط تقریباً تمامی لکوسیت‌ها از جمله سلول‌های B و T، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کمکی نوع ۲ و کراتینوسیت‌ها تولید می‌شود. این منبع گسترده‌ی تولید اینترلوکین ۱۰ به وضوح بر اهمیت فیزیولوژیک آن تأکید می‌کند [۵،۹،۱۰]. در ترومای مغزی سطح اینترلوکین ۱۰ بطور قابل توجهی افزایش یافته تا از بافت عصبی محافظت کرده و با مهار سایتوکاین‌های التهابی باعث تسهیل در رفع فرآیندهای التهابی شود و در صورت طولانی شدن باعث ایجاد آسیب‌های مغزی ثانویه می‌گردد [۵،۱۱]. بیماران TBI در اغلب موارد با اختلالات و عوارض جسمی، احساسی، عاطفی و شناختی روبرو می‌شوند [۸،۱۲]. اختلالات شناختی از جمله اختلال حافظه از علایم مشترک انواع مختلف آسیب‌های مغزی می‌باشد [۱۳،۱۴].

متأسفانه با توجه به تنوع و پیچیدگی اختلالات ناشی از ترومای مغزی، تاکنون روش درمانی قطعی برای آن معرفی نشده است. ولی نتایج برخی از مطالعات نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند در بهبود اختلالات عصبی ناشی از آسیب‌های مختلف مغزی موثر باشد [۳،۱۵،۱۶]. مکانیزم‌های دقیق و اساسی که بتواند اثرات مفید ورزش بر عملکرد و ساختار مغز را نشان دهد هنوز بطور کامل مشخص نشده است [۱۷]. پژوهشگران دریافته‌اند که فعالیت‌های بدنی تأثیرات مثبتی بر افزایش ترشح کاتکولامین‌ها و نوروتروفین‌ها از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) دارد همچنین با افزایش آنژیوژنز، نروژنز و در نتیجه افزایش حجم به ویژه در ناحیه هیپوکامپ باعث بهبود عملکرد مغز و تقویت حافظه می‌شود. ورزش می‌تواند استرس اکسایشی را کاهش داده و با اثر محافظتی خود باعث مهار آپوپتوز شود [۱۸-۲۰]. یون و کیم (۲۰۱۸) دریافته‌اند که در تقویت و بازیابی حافظه پس از ترومای مغزی، زمان شروع و شدت ورزش بسیار حائز اهمیت می‌باشد. به گونه‌ای که ورزش زودهنگام باعث تشدید آسیب و تداخل در بهبود عملکرد می‌شود در حالی که ورزش دیر هنگام سبب بهبود عملکرد حرکتی نمی‌شود [۲۱]. ورزش از طریق انواع مکانیزم‌های عصبی به بهبود عملکرد شناختی کمک کرده و باعث بهبود و تقویت حافظه می‌گردد [۱۵،۲۲،۲۳]. نتایج پژوهش کو و همکاران (۲۰۱۹) نیز حاکی از کاهش اختلالات حافظه در بیماران ترومای مغزی بر اثر تمرینات ورزشی می‌باشد [۳]. فعالیت ورزشی می‌تواند از بهترین مداخلات به منظور بهبود عوارض ترومای مغزی باشد [۲۴].

ورزش می‌تواند وضعیت ایمنی مغز را بهبود بخشد و تولید سایتوکاین‌ها را از طریق محرک‌های فیزیولوژیکی تنظیم نماید [۲۵،۲۶] و با افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی و کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی موجب کاهش آسیب و التهاب عصبی شده و بهبودی پس از آن را تسهیل نماید و زیربنایی در

جهت محافظت نورونی باشد [۲۵-۲۹]. اثرات ضدالتهابی تمرین ورزشی می‌تواند از طریق کاهش سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین یک بتا (IL-1 β)، فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF- α) و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله IL-10 باعث بهبود عملکرد شناختی در نمونه‌های انسانی و حیوانی شود [۲۵، ۲۷، ۳۰]. نتایج برخی از مطالعات از عدم تغییر معنادار IL-10 ناشی از فعالیت‌های ورزشی در بافت مغز حکایت دارد [۳۱]. علیرغم این‌که یافته‌های پژوهشگران حاکی از وجود شواهدی مبنی بر تاثیر فعالیت‌های ورزشی در پاسخ التهابی قوی و توان بخشی عصبی می‌باشد. لیکن مطالعات صورت گرفته عمدتاً مربوط به بررسی تاثیرات ورزش پس از آسیب مغزی به‌عنوان یک روش درمانی است. بنابراین هنوز کاملاً مشخص نیست که آیا فعالیت بدنی در طول زندگی و قبل از آسیب به‌عنوان یک روش پیشگیرانه می‌تواند با تعدیل التهاب، نتایج بعد از TBI را بهبود بخشد یا خیر؟ [۳۰] بنابراین هدف از انجام این پژوهش، بررسی تاثیر ۸ هفته ورزش شنا بر میزان حافظه و اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های مبتلا به ترومای مغزی است.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی و توسعه‌ای می‌باشد. به روش تصادفی ۴۰ سر موش نر نژاد NMRI با سن تقریبی ۲۰ روز و وزن ۸ تا ۹ گرم از موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری تهیه و در محیط کنترل شده (چرخه ۱۲ ساعته روشنایی-تاریکی، دمای 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰-۶۰ درصد) و با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی نگهداری شدند. در واقع در این سن موش‌ها در ابتدای نوجوانی قرار دارند و پایان دوره تمرینی پژوهش ابتدای دوره جوانی موش‌هاست. پس از یک هفته سازگاری با محیط جدید، موش‌ها به روش تصادفی به ۴ گروه مساوی

تقسیم شدند. گروه اول: موش‌ها ورزش نمی‌کنند و فاقد ترومای مغزی هستند (کنترل). گروه دوم: موش‌ها ورزش می‌کنند و فاقد ترومای مغزی هستند (شنا). گروه سوم: موش‌ها ورزش نمی‌کنند و مبتلا به ترومای مغزی هستند (تروما). گروه چهارم: موش‌ها ورزش می‌کنند و مبتلا به ترومای مغزی هستند (شنا+تروما).

موش‌های گروه تمرین (شنا و شنا+تروما) از سن ۲۸ روزگی تا سن ۸۰ روزگی به مدت ۸ هفته (۵ روز در هفته) تحت انجام ورزش شنا قرار گرفتند [۳۲]. برای این منظور از یک تانگ گرد پر آب (به قطر ۸۰ سانتی‌متر، ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر و درجه حرارت 25 ± 1 درجه سانتی‌گراد) استفاده شد و برای جلوگیری از شناور شدن حیوانات، ۶ موتور موج‌ساز در زوایای مختلف تانگ قرار گرفت [۳۳]. تمرینات ورزشی هوازی شنا در دو مرحله به شرح ذیل انجام شد: (۱) برای کاهش استرس ناشی از آب، حیوانات در طول هفته اول به مدت ۱۰ دقیقه در آبی کم‌عمق (۵ سانتی‌متر) جهت سازگاری با روش کار قرار داده شدند (مرحله تطبیقی). (۲) مرحله شنا شامل دو یا سه جلسه شنای ۱۰ دقیقه‌ای با فاصله استراحت ۱۰ دقیقه بین هر جلسه بود. عمق آب و مدت زمان شنا به تدریج از ۵ به ۱۵ سانتی‌متر و از ۲۰ (در هفته دوم تا سوم) تا ۳۰ (از هفته چهارم به بعد) دقیقه در روز افزایش یافت. موش‌های گروه کنترل و تروما به مدت مشابه موش‌های ورزش دیده در حوضچه‌ای گرد و بدون آب قرار گرفتند.

در انتهای هفته هشتم پس از اتمام پروتکل ورزشی، القای تروما با روش سقوط وزنه اجرا شد [۳۴]. بطور خلاصه موش‌ها با کتامین بیهوش شدند. سپس به‌صورت انفرادی در زیر دستگاه سقوط وزنه روی سکوی مناسب، بطوری‌که ناحیه تمپورال راست در زیر محل برخورد تنظیم شده بود، قرار گرفتند. وزنه ۵۰ گرمی از ارتفاع ۸۰ سانتی‌متری روی موضع مورد نظر سقوط کرد و موش‌ها دچار آسیب مغزی تروماتیک

خفیف (mTBI) شدند [۳۵]. پس از آن موش‌ها برای بازتوانی سریع به قفس‌ها منتقل شدند. میزان موفقیت روش ایجاد تروما بر اساس مدلسازی ابتلا به تروما در مقاله ژانگ و همکاران (۲۰۱۳) تایید شد [۳۶]. همچنین برای تایید موفقیت روش تظاهرات بالینی موش‌ها از روش مشاهده استفاده شد.

۱۰ روز پس از القای تروما، حافظه فضایی موش‌ها از طریق دستگاه ماز وای شکل (Y maze) مورد سنجش قرار گرفت [۳۷]. این دستگاه بر اساس مشاهده ترجیحی مکان جدید نسبت به مکان آشنا می‌باشد. دستگاه از سه قسمت (A, B و C) که با زاویه ۱۲۰ درجه از یکدیگر جدا شده‌اند ساخته شده است. هر قسمت دارای ابعاد $۸ \times ۸ \times ۰.۴$ سانتی‌متر است. موش در مرکز دستگاه به مدت ۸ دقیقه قرار گرفت. تناوب و تعداد ورود به هر بازو به عنوان شاخصه‌های رفتاری ثبت گردیدند. هنگامی که موش وارد سه بازوی مختلف در مجموعه‌های سه‌گانه می‌شود، تناوب خودبخود به آن گفته می‌شود. درصد تناوب خودبخودی به عنوان شاخص حافظه مورد استفاده قرار گرفت. لازم به ذکر است که برای سنجش حافظه فضایی در ماز وای شکل نیازی به آموزش، سازش‌پذیری و تست نبوده و اساس این تست قرارگیری موش در محیط جدید و یادآوری ورود به بازوهای جدید و غیر تکراری است. به میزانی که موش تناوب گردش غیر تکراری بازوها را انجام دهد حافظه فضایی موثری خواهد داشت [۳۸].

درصد تناوب خودبخودی = تعداد تناوب خودبخودی تقسیم بر تعداد کل ورود به بازوها منهای ۲×۱۰۰ . پس از تکمیل تست‌های رفتاری، موش‌ها توسط کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوشی عمیق داده شدند. سپس عمل پرفیوژن به منظور خارج‌سازی خون از مغز صورت گرفته و بعد از آن

موش‌ها کشته شدند؛ این عمل باعث می‌شود تا خون مغز کامل تخلیه شده و مارکرهای موجود در خون تأثیری بر مقادیر مارکرهای بافت مغز نداشته باشد. سپس مغز استخراج و کل ناحیه هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس بر اساس اطلس پاکسینوس جداسازی شدند [۳۵، ۳۹]. سپس در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. تمام مراحل سنجش سایتوکاین IL-10 بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت ABCAM Co. آمریکا با استفاده از تکنیک الیزا انجام شد.

در این مطالعه جهت بررسی پیش فرض نرمال بودن توزیع داده‌ها در هر چهار گروه از آزمون شاپیروویک استفاده شد. سپس به کمک آزمون لوین متجانس‌بودن و همگنی واریانس‌های متغیر وابسته بین نمونه‌های مختلف بررسی گردید. از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت بین میانگین‌های گروه‌ها استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS-26 و در سطح معنی‌داری کمتر از 0.05 صورت پذیرفت.

یافته‌ها

شاخص‌های توصیفی (میانگین و انحراف‌استاندارد) در حافظه فضایی، سطح اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ و سطح اینترلوکین ۱۰ در پرفرونتال کورتکس در جدول ۱ گزارش شده‌است.

قبل از آزمون فرضیه‌ها، نرمال بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها بترتیب با استفاده از آزمون شاپیروویک و آزمون لوین بررسی گردید. با توجه به نتایج، تمام داده‌ها نرمال و همگنی واریانس برقرار بود. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه متغیرهای پژوهش در جدول ۲ گزارش شده است.

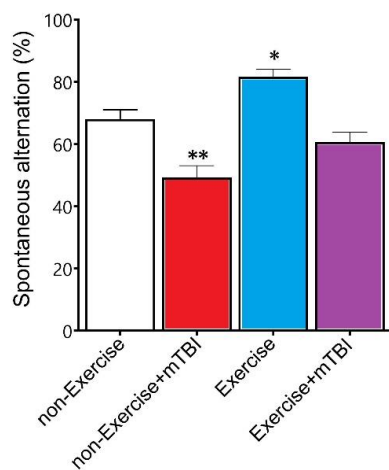
جدول ۱. شاخص‌های توصیفی متغیرهای اصلی پژوهش. میانگین و انحراف استاندارد

متغیر	کنترل	ترومای مغزی	شنا	شنا+ترومای مغزی
حافظه (درصد)	۶۸/۱±۹/۴۵۷	۴۹/۳±۱۱/۹۲۶	۸۱/۶±۷/۹۶۱	۶۰/۷±۹/۸۳۲
اینترلوکین ۱۰ هیپوکامپ (pg/ml)	۲۰±۶/۳۶	۱۹±۴/۸۷۶	۳۰/۷±۶/۶۱۷	۲۸±۵/۵۵۸
اینترلوکین ۱۰ پرفرونتال (pg/ml)	۱۵/۳±۳/۷۱۳	۱۴/۳±۳/۴۰۱	۱۷/۸±۳/۸۵۳	۱۴/۹±۲/۵۱۴

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) متغیرهای پژوهش

شاخص	منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجات آزادی	میانگین مجذورات	F	P
حافظه	بین گروهی	۲۷۵/۵۵۰۱	۳	۱۸۳۳/۷۵۸	۱۸/۷۲۵	*۰/۰۰۱
	درون گروهی	۳۵۲۵/۵۰۰	۳۶	۹۷/۹۳۱		
	کل	۹۰۲۶/۷۷۵	۳۹			
اینترلوکین ۱۰ هیپوکامپ	بین گروهی	۱۰۱۱/۶۷۵	۳	۳۳۷/۲۲۵	۹/۷۱۱	*۰/۰۰۱
	درون گروهی	۱۲۵۰/۱۰۰	۳۶	۳۴/۷۲۵		
	کل	۲۲۶۱/۷۷۵	۳۹			
اینترلوکین ۱۰ پرفرونتال کورتکس	بین گروهی	۷۱/۰۷۵	۳	۲۳/۶۹۲	۲/۰۳۷	۰/۱۲۶
	درون گروهی	۴۱۸/۷۰۰	۳۶	۱۱/۶۳۱		
	کل	۴۸۹/۷۷۵	۳۹			

*معنی داری در سطح $p < ۰/۰۵$



نمودار ۱. مقایسه درصد حافظه در گروه‌های پژوهش. علامت * مقایسه شده با گروه کنترل (* برابر است با $p < ۰/۰۵$ و ** برابر است با $p < ۰/۰۱$)

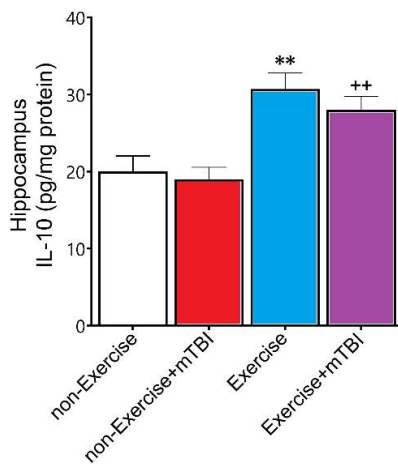
در مورد آزمون حافظه فضایی و بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بین میانگین امتیاز حافظه موش‌ها در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معنادار وجود دارد ($p = ۰/۰۰۱$) (جدول ۲). میانگین امتیاز گروه شنا $(۸۱/۶ \pm ۷/۹۶۱)$ نسبت به سایر گروه‌ها بیش‌تر بود در حالی که در گروه ترومای مغزی $(۴۹/۳ \pm ۱۱/۹۲۶)$ کم‌ترین امتیاز را داشت (نمودار ۱).

همچنین بر اساس نتایج آزمون توکی از ۶ مقیاس انجام شده، در ۴ مقیاس تفاوت معنادار وجود داشت و بیش‌ترین اختلاف مربوط به گروه mTBI با گروه شنا بود (جدول ۳).

جدول ۳. نتایج حاصل از آزمون توکی برای امتیاز حافظه موش‌ها

گروه‌ها	اختلاف میانگین	خطای انحراف استاندارد	sig
m TBI	۱۸/۸۰۰	۴/۴۲۶	*۰/۰۰۱
کنترل	-۱۳/۵۰۰	۴/۴۲۶	*۰/۰۲۱
شنا + m TBI	۷/۴۰۰	۴/۴۲۶	۰/۳۵۳
شنا	-۳۲/۳۰۰	۴/۴۲۶	*۰/۰۰۱
m TBI	-۱۱/۴۰۰	۴/۴۲۶	۰/۰۶۵
شنا	۲۰/۹۰۰	۴/۴۲۶	*۰/۰۰۱

* وجود اختلاف معنادار بین گروه



نمودار ۲. مقایسه میانگین سطوح اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ گروه‌های پژوهش. علامت + مقایسه شده با گروه mTBI ++ برابر است با $p < 0.01$

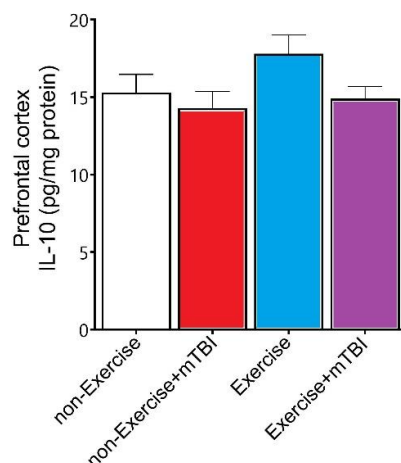
بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بین میانگین اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ موش‌ها در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معنادار وجود دارد ($p = 0.001$) (جدول ۲). میانگین اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ گروه شنا $(30.7 \pm 6.6/17)$ بیش‌ترین، و در گروه ترومای مغزی $(19 \pm 4/876)$ کم‌ترین مقدار بود (نمودار ۲).

همچنین بر اساس نتایج آزمون توکی از ۶ مقیاس انجام شده، در ۴ مقیاس تفاوت معنادار وجود داشت و بیش‌ترین اختلاف مربوط به گروه mTBI با گروه شنا بود (جدول ۴).

جدول ۴. نتایج حاصل از آزمون توکی برای IL-10 در هیپوکامپ گروه‌ها

گروه‌ها	اختلاف میانگین	خطای انحراف استاندارد	sig
m TBI	۱/۰۰۰	۲/۶۳۵	۰/۹۸۱
کنترل	-۱۰/۷۰۰	۲/۶۳۵	*۰/۰۰۱
شنا + m TBI	-۸/۰۰۰	۲/۶۳۵	*۰/۰۲۲
شنا	-۱۱/۷۰۰	۲/۶۳۵	*۰/۰۰۱
m TBI	-۹/۰۰۰	۲/۶۳۵	*۰/۰۰۸
شنا	۲/۷۰۰	۲/۶۳۵	۰/۷۳۶

*وجود اختلاف معنادار بین گروه



نمودار ۳. مقایسه میانگین سطوح اینترلوکین ۱۰ در پرفرونتال گروه‌های پژوهش

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بین میانگین اینترلوکین ۱۰ در پرفرونتال کورتکس موش‌ها در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معنادار وجود ندارد ($p = 0.126$) (جدول ۲). اختلاف جزئی در میانگین اینترلوکین ۱۰ در پرفرونتال کورتکس موش‌ها در چهار گروه مشاهده می‌شود ولی این اختلاف از نظر آمار استنباطی معنادار نیست (نمودار ۳).

بحث

ترومای مغزی یکی از متداولترین علل آسیب به دستگاه عصبی و یک نگرانی عمده در مورد سلامت عمومی است که می‌تواند باعث مرگ و ناتوانی‌های طولانی‌مدت شود [۲، ۴۰]. متأسفانه به دلیل تنوع و پیچیدگی عوارض ناشی از ترومای مغزی تاکنون روش درمانی قطعی برای آن معرفی نشده است ولی نتایج برخی از پژوهش‌ها حاکی از تأثیرات ورزش در بهبود اختلالات عصبی ناشی از آسیب‌های مختلف مغزی می‌باشد [۳، ۱۵]. یافته‌های پژوهشگران حاکی از تأثیر فعالیت‌های ورزشی در تعدیل پاسخ‌های التهابی، توانبخشی عصبی و تسهیل فرآیند بهبودی پس از آسیب می‌باشد با این وجود مکانیزم‌های دقیق و اساسی این نتایج مثبت هنوز بطور کامل مشخص نشده است [۳، ۱۵، ۱۷]. همچنین مطالعات صورت گرفته عمدتاً مربوط به بررسی تأثیرات ورزش پس از ترومای مغزی می‌باشد. بنابراین هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تأثیر ۸ هفته ورزش شنا بر میزان حافظه و اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های مبتلا به ترومای مغزی بود.

یکی از یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که میزان اینترلوکین ۱۰ پس از ترومای مغزی در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس کاهش یافته است، این یافته با نتایج پژوهش موتا و همکاران همسو [۴۱] و با نتایج پارو و همکاران، و گارسیا و همکاران ناهمسو می‌باشد [۵، ۹]. با توجه به اینکه مقالات مذکور مروری می‌باشند از دلایل ناهمسوئی می‌توان به متفاوت بودن جامعه آماری و وجود آسیب‌های همزمان در نمونه‌های انسانی، نوع ترومای مغزی و محل نمونه‌گیری جهت سنجش سطح اینترلوکین ۱۰ اشاره کرد؛ همچنین اندازه‌گیری سطح اینترلوکین ۱۰ در ساعات و روزهای اولیه پس از آسیب صورت پذیرفته است. پس از ضربه به سر ممکن است با فعال شدن میکروگلیاها، نفوذپذیری سد خونی-مغزی و ورود

سلول‌های ایمنی محیطی به بافت مغز افزایش یافته یا به دلیل آسیب عروق ریز مغزی، انسداد عروق به دلیل انباشتگی عوامل سلولی از جمله لکوسیت‌ها میزان خون‌رسانی از حد طبیعی کاهش یابد. این فرآیند موجب تراوش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ و رادیکال‌های آزاد شده که در صورت عدم کنترل التهاب با آسیب و مرگ نورونی فرآیند خاتمه می‌یابد. التهاب و تجمع لکوسیت‌ها به تشدید اختلالات عصبی منجر می‌شود. با این وجود هنوز بطور قطع ثابت نشده که اثرات مضر التهاب بیشتر از فواید آن است [۴۳، ۴۲، ۸، ۶]. به دلیل پیچیده بودن مکانیسم‌های مشارکت و برخورداری از کارکردهای همپوشانی سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی و ایفای نقش دوگانه پیش و ضدالتهابی سایتوکاین‌ها، بررسی نقش سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی بسیار چالش‌برانگیز است [۴۳]. همچنین پژوهش حاضر نشان داد که انجام فعالیت‌های ورزشی باعث افزایش سطح اینترلوکین ۱۰ در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های گروه شنا + mTBI نسبت به گروه بدون تمرین + mTBI گردید که با نتایج مطالعات سلطانی و همکاران، چپو و همکاران و موتا و همکاران همسو می‌باشد [۴۱، ۳۰، ۱]. با وجود اینکه ورزش توانسته بود موجب افزایش سطح اینترلوکین ۱۰ در پرفرونتال کورتکس شود لیکن این میزان تأثیر با توجه به سطح خطای ۵ درصد از لحاظ آماری معنادار نشده است. برناردز و همکاران نیز معتقد بودند که تمرینات ورزشی تغییرات معناداری در سطح اینترلوکین ۱۰ ایجاد نمی‌کند [۳۱]. ورزش می‌تواند با ایفای دو نقش کاهش عامل آتروژنیک (LDL) و افزایش عامل ضد آتروژنیک (HDL)، افزایش ترشح هورمون کورتیزول و تعدیل سلول‌های T کمکی از طریق کاهش واسطه‌های التهابی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-6$ و افزایش سطح سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین ۱۰ منجر به تنظیم پاسخ‌های ایمنی شده و التهاب را کاهش دهد

[۴۱، ۳۰، ۱۰]. IL-10 می‌تواند بقای سلول‌های عصبی و سلول‌های گلیایی را افزایش داده و با مهار بیان و سنتز سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و همچنین با کاهش بیان و مهار فعالسازی گیرنده آن‌ها باعث کاهش التهاب شود [۵، ۱۱]. نتایج پژوهش سلطانی و همکاران نیز نشان داد که انجام ورزش قبلی (۸ هفته دویدن بر روی تردمیل) باعث کاهش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 β ، TNF، IL-6 و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی (IL-10) می‌شود. آنان به این نتیجه رسیدند که داشتن سابقه ورزشی از پیشرفت تورم ناشی از TBI جلوگیری کرده و از طریق تعدیل التهاب و کاهش استرس اکسیداتیو و مهار آپوپتوز موجب کاهش تخریب عصبی می‌شود [۱]. علاوه بر این ورزش می‌تواند با افزایش تولید BDNF و افزایش بیان ژن پروتئین شوک حرارتی (HSP70) موجب تعدیل التهاب و کاهش استرس اکسیداتیو، مانع مرگ سلولی شده و با ایفای اثر حفاظت نورونی روند بهبودی پس از آسیب را تسهیل نماید [۲۸، ۴۱]. در همین راستا چو و همکاران در پژوهشی دریافتند که ورزش قبلی (به مدت ۳ هفته تمرین تردمیل) با تحریک Hsp70/NF-KB/IL-6 در محور سیناپس ۱ باعث کاهش عوارض عصبی ناشی از آسیب مغزی می‌شود [۳۰]. نتایج برخی تحقیقات حاکی از آن است که انجام تمرینات ورزشی قبلی می‌تواند باعث کاهش بیان و حساسیت گیرنده‌های سایتوکاین‌های پیش‌التهابی شود در نتیجه پس از آسیب تأثیرات ناشی از سایتوکاین‌های التهابی کاهش می‌یابد [۴۴، ۴۱]. یکی دیگر از یافته‌های پژوهش حاضر در رابطه با حافظه موس‌های نر نژاد NMRI حکایت از آن دارد که آسیب مغزی تروماتیک منجر به اختلال و کاهش عملکرد حافظه موس‌ها می‌شود، این یافته با نتایج مطالعات کارلینا و همکاران همسویی دارد [۲۲]. به نظر می‌رسد در اثر ضربه وارد شده به سر و مرگ نورون‌ها در سیستم لیمبیک به ویژه در ناحیه هیپوکامپ، نقصان حافظه و یادگیری رخ می‌دهد

[۴۵]. در اثر بروز آسیب مغزی سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1 β و تکثیر لنفوسیت‌های B و T افزایش یافته و تولید TNF- α و IL-6 القا می‌گردد. تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در هیپوکامپ منجر به کاهش بیان تعدیل‌کننده‌های حافظه مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) و پروتئین Arc شده که کاهش سطوح این عوامل در مغز سبب تخریب حافظه بلندمدت و انعطاف‌پذیری هیپوکامپ می‌شود. در اثر التهاب بوجود آمده ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی افزایش یافته و موجب مهار نورون‌های هیپوکامپی، سرکوب سیستم نوروتروفیک و مرگ نورونی می‌شود [۴۶، ۴۷]. از سوی دیگر انجام فعالیت‌های ورزشی در گروه شنا+ mTBI منجر به بهبود افزایشی و کاهش اختلالات حافظه در مقایسه با گروه بدون تمرین+ mTBI می‌گردد. نتایج پژوهش‌های کارلینا و همکاران، مارتینز و همکاران، کو و همکاران، و یون و همکاران، نیز از تأثیر ورزش بر بهبود عملکرد حافظه حکایت دارد [۲۲، ۲۱، ۱۵، ۳]. احتمال می‌رود ورزش بتواند در ساختار مولکولی و بیوشیمیایی نورون‌ها تغییر ایجاد کند به گونه‌ای که ورزش با تغییر در بیان ژن‌های مرتبط با ساختار نورون‌ها و شکل‌پذیری سیناپسی موجب افزایش جریان خون ارگانیسم بدن شده و سرعت تخریب بافت سلولی دستگاه عصبی را کاهش داده و عملکرد مغز از جمله حافظه و یادگیری را بهبود بخشد. تمرینات هوازی منظم با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین ۱۰ می‌تواند تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را مهار کند. اعتقاد بر این است که تمرینات هوازی با افزایش HDL (عامل ضدآتروژنیک) و کاهش LDL (عامل آتروژنیک)، می‌تواند میزان شاخص‌های التهابی نظیر TNF- α ، IL-1 β و IL-6 را کاهش دهد [۴۸، ۳۰، ۱۷، ۱۵]. کارلینا و همکاران در پژوهشی دریافتند که ۱۰ روز دویدن بر روی تردمیل با شدت متوسط بعد از ترومای مغزی

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ورزش شنا قبل از القای ترومای مغزی موجب کاهش التهاب و اختلالات حافظه می شود و بهبودی پس از آسیب را تسهیل می نماید. به نظر می رسد تمرینات استقامتی با شدت متوسط شنا بتواند اثرات حفاظتی مفیدی در کاهش عوارض ناشی از ترومای مغزی داشته باشد. تمرینات ورزشی قبلی احتمالاً بتواند از طریق افزایش میزان سایتوکاین های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین ۱۰ موجب کاهش التهاب شود و با اثر محافظتی خود آسیب های ثانویه را محدود نماید. این تاثیرات پیشگیرانه احتمالاً بتواند فرآیند بهبودی بیماران مبتلا به ترومای مغزی از جمله بهبود و تقویت حافظه را تسهیل کند. یافته های این پژوهش می تواند بعنوان راهبردی راهگشا در پژوهش های مداخله ای به منظور مطالعه و بررسی راهکارهایی جهت کاهش آسیب های حاصل از ترومای مغزی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی گرایش کاربردی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه پیام نور واحد کرج می باشد. در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه پیام نور در نظر گرفته شده است، و کد اخلاق به شماره IR.PNU.REC.1400.110 دریافت شده است.

این مقاله هیچ گونه کمک مالی از سازمان تامین کننده مالی در بخش های عمومی و دولتی، تجاری، غیرانتفاعی دانشگاه یا مرکز تحقیقات دریافت نکرده است.

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

(مدل CCI) اضطراب را کاهش می دهد، حافظه فضایی را بهبود می بخشد و تکثیر و بقای نورونی هیپوکامپ را تقویت می کند [۲۲]. همچنین مارتینز و همکاران در پژوهشی به بررسی تاثیر تاخیر فعالیت بدنی اختیاری بر حافظه تشخیصی (مکانی و زمانی) در بیماران مبتلا به ترومای مغزی پرداختند. رت های گروه ورزش ۱۱ روز پس از القای TBI به مدت ۲۵ روز به چرخه دویدن دسترسی داشتند. آنان دریافتند که بازیابی حافظه تشخیصی در بیماران مبتلا به TBI توسط تمرینات ورزشی بدلیل تاثیر افزایش BDNF در هیپوکامپ (مخصوصاً در رابطه با بهبود حافظه زمانی) می شود [۱۵]. با توجه به پژوهش های پیشین می توان گفت که ورزش از طریق کاهش التهاب، استرس اکسایشی، افزایش آنژیوژنز، ترشح نوروتروفین ها و کاتکولامین ها، افزایش نورونز و افزایش حجم هیپوکامپ می تواند موجب بوجود آمدن تغییرات مثبت در مغز شود. در همین راستا زمان شروع توانبخشی و شدت ورزش در رفتار و بازیابی حافظه پس از ترومای مغزی از اهمیت بسزایی برخوردار است. نوع و شدت آسیب از عوامل تعیین کننده زمان مناسب شروع تمرینات ورزشی می باشد. نتایج برخی از مطالعات صورت گرفته حکایت از آن دارد که ورزش قبلی (فعالیت ورزشی قبل از آسیب) می تواند با کاهش التهاب و اثر محافظت نورونی و افزایش میزان BDNF موجب کاهش تخریب عصبی و بهبود حافظه شود [۱۵، ۱۷، ۲۱، ۲۴، ۳۰].

از محدودیت های این پژوهش می توان به عدم کنترل دقیق شدت شنا در موش های گروه تمرین و همچنین عدم کنترل دقیق فعالیت موش ها در طول شبانه روز اشاره کرد. در پایان پیشنهاد می شود پژوهشگران در پژوهش های بعدی به بررسی تاثیر تمرینات قدرتی و هوازی بر سایتوکاین های پیش و ضدالتهابی به همراه گیرنده های آن ها در بیماران ترومای مغزی بپردازند و از بافت شناسی استفاده کنند.

References

- 1- Soltani N, Soltani Z, Khaksari M, Ebrahimi G, Hajmohammadi M, Iranpour M. The changes of brain edema and neurological outcome, and the probable mechanisms in diffuse traumatic brain injury induced in rats with the history of exercise. *Cell Mol Neurobiol*. 2020 May; 40(4):555-67.
- 2- Shultz SR, McDonald SJ, Vonder Haar C, Meconi A, Vink R, van Donkelaar P, et al. The potential for animal models to provide insight into mild traumatic brain injury: translational challenges and strategies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 May; 76 (Pt B):396-414.
- 3- Ko IG, Kim CJ, Kim H. Treadmill exercise improves memory by up-regulating dopamine and down-regulating D2 dopamine receptor in traumatic brain injury rats. *J Exerc Rehabil*. 2019 Aug; 15(4):504-511.
- 4- Sloan S, Snow P. Traumatic brain injury. 2nd ed. New York: Psychology Press, 2012:1-2.
- 5- Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Front Neurol*. 2017 Jun; 8:244.
- 6- Ahmed Z. Current clinical trials in traumatic brain injury. *Brain Sci*. 2022 May; 12(5):527.
- 7- Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013 Mar; 4:18.
- 8- Malik S, Alnaji O, Malik M, Gambale T, Rathbone MP. Correlation between mild traumatic brain injury-induced inflammatory cytokines and emotional symptom traits: A systematic review. *Brain Sci*. 2022 Jan; 12(1):102.
- 9- Porro C, Cianciulli A, Panaro MA. The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases. *Biomolecules*. 2020 Jul; 10(7):1017.
- 10- Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation*. 2016 Nov; 13:297.
- 11- Bai X, Xiong LL, Fang CL, Zhou HL, Xue LL, Hu Y, et al. Interleukin 10 plays an important role in neonatal rats with hypoxic-ischemia associated with B-cell lymphoma 2 and endoplasmic reticulum protein 29. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2021 Jun; 2021: 6622713.
- 12- Abdelmalik PA, Draghic N, Ling GSF. Management of moderate and severe traumatic brain injury. *Transfusion*. 2019 Apr; 59(S2):1529-38.
- 13- Kaup AR, Toomey R, Bangen KJ, Delano-Wood L, Yaffe K, Panizzon MS, et al. Interactive effect of traumatic brain injury and psychiatric symptoms on cognition among late middle-aged men: Findings from the Vietnam era twin study of aging. *J Neurotrauma*. 2019 Jan; 36(2):338-347.
- 14- Popescu M, Hughes JD, Popescu EA, Mikola J, Merrifield W, DeGraba M, et al. Activation of dominant hemisphere association cortex during naming as a function of cognitive performance in mild traumatic brain injury: Insights into mechanisms of lexical access. *Neuroimage Clin*. 2017; 15:741-52.
- 15- Martínez-Drudis L, Amorós-Aguilar L, Torras-Garcia M, Serra-Elias B, Costa-Miserachs D, Portell-Cortés I, et al. Delayed voluntary physical exercise restores “when” and “where” object recognition memory after traumatic brain injury. *Behav Brain Res*. 2021 Feb; 400:113048.
- 16- Nichol KE, Parachikova AI, Cotman CW. Three weeks of running wheel exposure improves cognitive performance in the aged Tg2576 mouse. *Behav Brain Res*. 2007 Dec; 184(2):124-32.
- 17- Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging*. 2011 Jul; 32(7):1304-19.
- 18- Morris TP, Costa-Miserachs D, Rodriguez-Rajo P, Finestres J, Bernabeu M, Gomes-Osman J, et al. Feasibility of aerobic exercise in the subacute phase of recovery from traumatic brain injury: a case series. *J Neurolo Phys Ther*. 2018 Oct; 42(4):268-75.
- 19- Biedermann SV, Fuss J, Steinle J, Auer MK, Dormann C, Falfán-Melgoza C, et al. The hippocampus and exercise: histological correlates of MR-detected volume changes. *Brain Struct Funct*. 2016 Apr; 221(3):1353-63.
- 20- Fonken LK, Xu X, Weil ZM, Chen G, Sun Q, Rajagopalan S, et al. Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology. *Mol Psychiatry*. 2011 Oct; 16(10):987-95.
- 21- Yoon KJ, Kim DY. Immediate effects of a single exercise on behavior and memory in the early period of traumatic brain injury in rats. *Ann Rehabil Med*. 2018 Oct; 42(5):643-651.

- 22- Karelina K, Schneiderman K, Shah S, Fitzgerald J, Cruz RV, Oliverio R, et al. Moderate intensity treadmill exercise increases survival of newborn hippocampal neurons and improves neurobehavioral outcomes after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2021 Jul; 38(13):1858-69.
- 23- Chou W, Liu YF, Lin CH, Lin MT, Chen CC, Liu WP, et al. Exercise rehabilitation attenuates cognitive deficits in rats with traumatic brain injury by stimulating the cerebral HSP20/BDNF/TrkB signalling axis. *Mol Neurobiol*. 2018 Nov; 55(11):8602-11.
- 24- Taguchi S, Choudhury ME, Miyanishi K, Nakanishi Y, Kameda K, Abe N, et al. Aggravating effects of treadmill exercises during the early-onset period in a rat traumatic brain injury model: when should rehabilitation exercises be initiated. *IBRO Rep*. 2019 Oct; 7:82-89.
- 25- Liu Y, Chu JMT, Yan T, Zhang Y, Chen Y, Chang RCC, et al. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *J Neuroinflammation*. 2020 Jan; 17:4.
- 26- Gomes da Silva S, Simões PS, Mortara RA, Scorza FA, Cavalheiro EA, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, et al. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *J Neuroinflammation*. 2013 May; 10:61.
- 27- Jahangiri Z, Gholamnezhad Z, Hosseini M. The effects of exercise on hippocampal inflammatory cytokine levels, brain oxidative stress markers and memory impairments induced by lipopolysaccharide in rats. *Metab Brain Dis*. 2019 Aug; 34(4):1157-69.
- 28- Zhao Z, Sabirzhanov B, Wu J, Faden AI, Stoica BA. Voluntary exercise preconditioning activates multiple antiapoptotic mechanisms and improves neurological recovery after experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015 Sep; 32(17):1347-60.
- 29- Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, et al. Does PGC1 α /FND5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? *Neuromolecular Med*. 2016 Mar; 18(1):1-15.
- 30- Chio CC, Lin HJ, Tian YF, Chen YC, Lin MT, Lin CH, et al. Exercise attenuates neurological deficits by stimulating a critical HSP70/NF- κ B/IL-6/synapsin I axis in traumatic brain injury rats. *J Neuroinflammation*. 2017 Dec; 14(1):90.
- 31- Bernardes D, Oliveira-Lima OC, da Silva TV, Faraco CCF, Leite HR, Juliano MA, et al. Differential brain and spinal cord cytokine and BDNF levels in experimental autoimmune encephalomyelitis are modulated by prior and regular exercise. *J Neuroimmunol*. 2013 Nov; 264(1-2):24-34.
- 32- Rahimi S, Peeri M, Azarbayjani MA, Anoosheh L, Ghasemzadeh E, Khalifeh N, et al. Long-term exercise from adolescence to adulthood reduces anxiety-and depression-like behaviors following maternal immune activation in offspring. *Physiol Behav*. 2020 Nov; 226:113130.
- 33- Bashiri H, Enayati M, Bashiri A, Salari AA. Swimming exercise improves cognitive and behavioral disorders in male NMRI mice with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav*. 2020 Sep; 223:113003.
- 34- Shokouhi G, Kosari-Nasab M, Salari AA. Silymarin sex-dependently improves cognitive functions and alters TNF- α , BDNF, and glutamate in the hippocampus of mice with mild traumatic brain injury. *Life Sci*. 2020 Sep; 257:118049.
- 35- Kosari-Nasab M, Shokouhi G, Ghorbanhaghjo A, Abbasi MM, Salari AA. Anxiolytic-and antidepressant-like effects of Silymarin compared to diazepam and fluoxetine in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Jan; 338:159-173.
- 36- Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Feb; 14(2):128-42.
- 37- Salari AA, Samadi H, Homberg JR, Kosari-Nasab M. Small litter size impairs spatial memory and increases anxiety-like behavior in a strain-dependent manner in male mice. *Sci Rep*. 2018 Jul; 8:11281.
- 38- Mosaferi B, Jand Y, Salari AA. Antibiotic-induced gut microbiota depletion from early adolescence exacerbates spatial but not recognition memory impairment in adult male C57BL/6 mice with Alzheimer-like disease. *Brain Res Bull*. 2021 Nov; 176:8-17.

- 39- Zeraati M, Najdi N, Mosaferi B, Salari AA. Environmental enrichment alters neurobehavioral development following maternal immune activation in mice offspring with epilepsy. *Behav Brain Res*. 2021 Feb; 399:112998.
- 40- Uyar T, Yakşi E. Effect of regular aerobic exercise on daily life activities and moods of the patients with traumatic brain injury: two cases. *Med J Islamic World Acad Sci*. 2017 Jan; 25(4):133-135.
- 41- Mota BC, Pereira L, Souza MA, Silva LF, Magni DV, Ferreira AP, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation and protects against toxicity induced by traumatic brain injury: behavioral and neurochemical approach. *Neurotox Res*. 2012 Feb; 21(2):175-184.
- 42- Peruzzaro ST, Andrews MMM, Al-Gharaibeh A, Pupiec O, Resk M, Story D, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells genetically engineered to overexpress interleukin-10 promotes alternative inflammatory response in rat model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2019 Jan; 16(1):2.
- 43- Obrenovitch TP. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol Rev*. 2008 Jan; 88(1):211-247.
- 44- Corallo DN. Analysis of biomarkers following an aerobic exercise intervention for individuals recovering from concussion [dissertation]. Canada: Toronto unive; 2021.
- 45- Albasser MM, Amin E, Lin TC, Iordanova MD, Aggleton JP. Evidence that the rat hippocampus has contrasting roles in object recognition memory and object recency memory. *Behav Neurosci*. 2012 Oct; 126(5):659-669.
- 46- Barrientos RM, Kitt MM, Watkins LR, Maier SF. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience*. 2015 Nov; 309:84-99.
- 47- Wang B, Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis*. 2015 Apr; 30(2):355-365.
- 48- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jan; 108(7):3017-22.