

## اثر حمایتی تمرین هوازی بر استرس اکسیداتیو ناشی از سرب در مخچه موش صحرایی

دکتر معصومه حبیبیان\*<sup>۱</sup>، دکتر ولی اله دیدی روشن<sup>۲</sup>، دکتر سید جعفر موسوی<sup>۱</sup>، سید علی اکبر محمودی<sup>۳</sup>

۱- استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر. ۲- دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران.

۳- دانشجوی دکتری تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس.

### چکیده

**زمینه و هدف:** آسیب اکسیداتیو ناشی از وجود سرب در مغز، به عنوان یک مکانیسم مولکولی احتمالی در سمیت سرب در نظر گرفته می شود. تمرین هوازی با القای آبشاری از فرایندهای مولکولی و سلولی از مغز حمایت می کند. این مطالعه به منظور تعیین اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و مالون دی آلدئید (MDA) بافت مخچه موش های صحرایی در معرض استات سرب انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به گروه های پایه، شم (۳۰ میلی گرم/کیلوگرم، اتیل اولئات)، سرب و سرب + تمرین (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم، تزریق داخل صفاقی استات سرب) تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل ۸ هفته دویدن با سرعت ۱۵ تا ۲۲ متر بر دقیقه، مدت ۲۵ تا ۶۴ دقیقه در روز و ۵ جلسه در هفته بود. سطوح BDNF و MDA به ترتیب با روش ELISA و تیوباریتوریک اسید سنجیده شد.

**یافته ها:** تیمار مزمن با استات سرب سطوح MDA مخچه ای را در موش ها افزایش داد ( $P < 0.001$ )؛ اما اثری بر سطوح BDNF نداشت. اثر متقابل تمرین هوازی و استات سرب سطوح MDA را کاهش داد ( $P < 0.001$ ) و منجر به افزایش غیر معنی دار سطوح BDNF در مخچه گردید.

**نتیجه گیری:** تمرین هوازی با شدت متوسط ممکن است نقش حمایت عصبی در مقابل آسیب ناشی از سرب بر مخچه از طریق تنظیم منفی استرس اکسیداتیو داشته باشد و سلامت مغز را با افزایش BDNF ارتقاء بخشد.

**کلید واژه ها:** تمرین هوازی، سرب، استرس اکسیداتیو

\* نویسنده مسؤول: دکتر معصومه حبیبیان، پست الکترونیکی habibian\_m@yahoo.com

نشانی: قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن ۰۱۲۳-۲۲۴۱۳۱۰، نمابر ۲۱۴۵۱۶۰

وصول مقاله: ۹۱/۳/۱۰، اصلاح نهایی: ۹۱/۱۰/۱۹، پذیرش مقاله: ۹۱/۱۰/۲۴

### مقدمه

طوری که می تواند از طریق تغییرات شیمیایی، فیزیولوژیکی و بافتی فوری بر مغز (۶) منجر به اثرات پاتولوژیکی بر سیستم اعصاب مرکزی شود (۴). به علاوه تخلیه رسوبات سرب در برخی از مناطق مغز کندتر از خون است (۶). آسیب ناشی از سرب به طور اولیه در بخش های قشر جلویی مغز، مخچه و هیپوکامپ روی می دهد و می تواند منجر به تغییرات مرفولوژیکی در مغز شود که حتی پس از کاهش سطوح سرب هم باقی می ماند (۷). سرب اثرات قوی بر ساختار بافتی مخچه مانند ضخیم شدن و چروکیدگی سلولی، آتروفی و کاهش تعداد سلول ها پورکینز و گرانولی، اختلال در ترتیب سلول های گرانولی و مهار ظرفیت آنتی اکسیدانتی مخچه دارد (۸). استرس اکسایشی ممکن است یکی از مکانیسم های مولکولی اعمال اثرات سمی سرب بر مغز باشد (۸و۶) که در پی عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد و ظرفیت آنتی اکسیدانتی ایجاد

آلودگی محیطی شامل حضور حداقل یک آلاینده در محیط مانند آب، هوا و خاک و در نتیجه غذا است که ممکن است سمی بوده و منجر به آسیب موجود زنده شود (۱). سرب یکی از آلاینده های زیستی است که در صنعت کاربرد دارد. همچنین سطوح آن از طریق سوخت ناقص خودروها در هوا افزایش می یابد و در محیط به ویژه خاک، گرد و غبار و آب های سطحی باقی می ماند. لذا توزیع زیاد این فلز در محیط و اثرات مخرب آن بر سلامتی انسان ها موضوعی نگران کننده، جدی و مورد بحث در جهان است (۲). انسان ها از طریق استنشاق (۳۰-۱۵ درصد) و یا از مسیر معده - روده ای (۸۵-۷۰ درصد) در معرض آلاینده سرب قرار می گیرند (۳) که برای بسیاری از اندام ها و بافت های بدن سمی محسوب شده (۴) و مغز حساس ترین عضو نسبت به آن است (۵). به

پراکسیداسیون بافتی (MDA) و عامل حمایت کننده عصبی BDNF بافت مخچه موش‌های ویستار قرار گرفته در معرض سرب غیرآلی مورد بررسی قرار گرفت.

### روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸-۱۰ هفته‌ای با دامنه وزنی  $25.0 \pm 4$  گرم انجام شد. حیوانات پس از خریداری از انستیتو پاستور ایران (کرج) و انتقال به آزمایشگاه، طی یک هفته با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان آشنایی یافتند. سپس به‌طور تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی پایه، شم، سرب و تمرین هوازی (سرب+تمرین) تقسیم شدند. در طول مطالعه حیوانات به صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی‌اتیلنی  $15 \times 15 \times 30$  سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد، دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و رطوبت  $50 \pm 5$  درصد در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) نگهداری شدند. براساس وزن کشتی سه روز در میان، حیوانات به جیره غذایی استاندارد (۱۰ گرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن) ساخت شرکت بهیرو به شکل پلت و آب آزادانه دسترسی داشتند. پروتکل تجربی بر اساس راهنمودهای تیمار و محافظت حیوانی و پس از تایید توسط گروه فیزیولوژی دانشگاه مازندران در آزمایشگاه حیوانات انجام شد.

طی ۸ هفته، به موش‌های گروه‌های سرب و تمرین هوازی، محلول استات سرب ۲۰ گرم/لیتر (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و به گروه شم اتیل اولئات (۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی و سه بار در هفته تزریق شد (۲۰). گروه پایه تحت تاثیر هیچ دارو و تمرینی قرار نگرفت. علت تزریق اتیل اولئات به گروه شم در نظر گرفتن عامل استرسی ناشی از تزریق دارو بود (۱۲).

حیوانات گروه بی‌هوازی قبل از شروع تمرینات اصلی با ۵ جلسه راه رفتن و ۵ تا ۱۰ دقیقه دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر/دقیقه روی نوارگردان بدون شیب، با نحوه دویدن روی نوارگردان آشنایی یافتند. برنامه تمرینی اصلی به صورت پیشرونده و شامل ۲۵ دقیقه دویدن با سرعت ۱۵ متر/دقیقه در هفته اول تا ۶۴ دقیقه دویدن با سرعت ۲۲ متر/دقیقه در هفته هشتم و ۵ جلسه در هفته اجرا شد. برنامه گرم کردن در ابتدای هر جلسه تمرینی، شامل ۳ دقیقه دویدن با سرعت ۷ متر/دقیقه و افزایش سرعت در هر دقیقه (۲ متر/دقیقه) تا رسیدن به سرعت مورد نظر بود. عمل سردکردن نیز در انتهای تمرین با کاهش پلکانی سرعت در انتهای هر جلسه تمرین انجام شد (۱۱ و ۱۲). تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه، پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و تزریقات، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش و کشته شدند. پس از

می‌گردد (۹). قرارگیری در معرض سرب منجر به کاهش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو در مناطق مختلف مغزی از جمله هیپوکامپ، قشر مغز، مخچه و بخش مرکزی مغز می‌شود (۸ و ۱۰). که بیانگر افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در مناطق مغزی است (۱۲-۱۰). از سوی دیگر کاهش سطوح عامل نروتروفیک مشتق از مغز Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از سرب در مناطق مغزی گزارش شده است (۱۱ و ۱۳). BDNF خانواده‌ای از نروتروفین‌ها است که سبب توسعه نورون‌های نابالغ، تنظیم بقا و عملکرد نورون‌های بالغ و حیات سلولی در شرایط پراسترس می‌شوند و تنظیم کننده اصلی شکل‌پذیری سیناپسی و هدف کلیدی در افسردگی و بیماری آلزایمر است (۱۴). BDNF ضمن مهار تجمع پراکسیدها، با افزایش در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو و غلظت کلسیم، از نورون‌های هیپوکامپ در مقابل آسیب استرس اکسایشی حمایت می‌کند (۱۵).

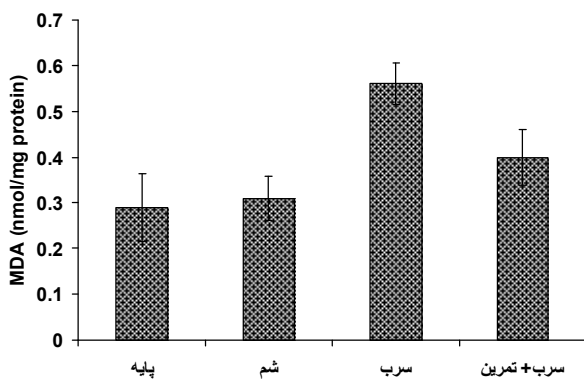
آلودگی هوا به شدت بر سلامت ساکنین شهرهای بزرگ به ویژه ورزشکاران اثرگذار است (۱۶). حفظ سلامت مغزی و خاصیت شکل‌پذیری آن در طول زندگی یکی از اهداف مهم سلامت بشری است. تمرینات ورزشی منجر به افزایش حیات سلول عصبی و مقاومت در برابر تهاجمات مغزی، تحریک نوروژنز، افزایش یادگیری و حفظ عملکرد شناختی در دوران پیری می‌شوند (۱۷). علاوه بر این، اثرات مفیدی بر عملکرد مغز دارند و نقش پیشگیرانه و درمانی مهمی در برابر ضربات و بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون ایفا می‌کنند (۱۸). بر اساس نتایج تحقیقات قبلی ۸ هفته تمرین هوازی دویدن، سطوح BDNF هیپوکامپ و قشر مغز موش‌های بزرگ قرار گرفته در معرض استات سرب را افزایش داد (۱۱ و ۱۲)؛ اما ۸ هفته تمرین شنای پرفشار اثر معنی‌داری بر سطوح نسخه‌برداری BDNF بخش‌های مخچه و لب قدامی مغز در موش‌های سالم نداشت (۱۹). امروزه فعالیت هوازی به عنوان شیوه زندگی برای حفظ سلامتی توصیه می‌شود؛ اما اجرای آن در هوای آلوده مورد بحث است. با افزایش تعداد ضربان قلب و نیاز بیشتر به اکسیژن در حین فعالیت هوازی، تهویه ریوی و در نتیجه ورود هوای آلوده به بدن از طریق ریه‌ها، افزایش می‌یابد. لذا با توجه به اثرات ماندگار سرب در بافت مغزی (۷) نقش احتمالی استرس اکسایشی در بروز اثرات سمی سرب بر ساختار بافتی مخچه و بلاکه نمودن سیستم دفاعی آنتی‌اکسیداتیو این بافت (۸ و ۶)، توسعه آلودگی محیطی، ثبات و پایداری سرب در محیط و عدم دستیابی به یک آستانه بی‌خطر و قطعی غلظت سرب در بدن (۴)، یافتن دقیق مکانیسم سمیت ناشی از مسموم کننده‌های محیطی و توسعه روش‌های درمانی بی‌خطر برای کاهش اثرات سمی آنها ضروری است (۲). در این مطالعه اثر تمرینات طولانی مدت هوازی بر سطوح شاخص

جدول ۱: اثرات تمرین هوازی و استات سرب بر سطوح استرس اکسایشی و عامل مشتق از مغز بافت مخچه  
موش‌های قرار گرفته در معرض استات سرب

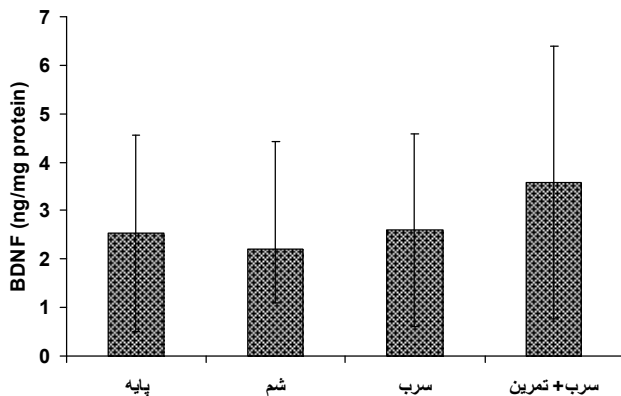
متغیر	پایه	شم	سرب	سرب + تمرین
وزن بدن (g)	۳۴۲±۲۵	۳۴۲±۳۴	۳۱۷±۲۴	۳۲۸±۲۰
وزن تر مغز (g)	۱/۷۴±۰/۱۵	۱/۷۰±۰/۱۸	۱/۶۲±۰/۲۹	۱/۷۷±۰/۲۱
فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (ng/mg protein)	۲/۵۳±۲/۰۳	۲/۲۱±۱/۱۲	۲/۵۹±۱/۹۸	۳/۵۸±۲/۸۲
سطوح مالون دی آلدئید (nmol/mg protein)	۰/۲۹±۰/۰۷۵	۰/۳۱±۰/۰۴۸	۰/۵۶±۰/۰۶۶ a*	۰/۴۰±۰/۰۶۱ b**

a: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه‌های کنترل، شم و تمرین+سرب، b: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پایه  
\* P<۰/۰۰۱، \*\* P<۰/۰۰۵

هوازی با کاهش غیرمعنی‌دار اثرات سرب بر وزن بدن و مغز همراه بود.



نمودار ۱: مقایسه سطوح مالون دی آلدئید (MDA) بافت مخچه گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۲: مقایسه سطوح عامل نروتروفیک مغزی (BDNF) بافت مخچه گروه‌های مورد مطالعه

## بحث

مهم‌ترین یافته این مطالعه افزایش سطوح MDA بافت مخچه پس از ۸ هفته تیمار با استات سرب و تنظیم منفی این شاخص اکسایشی با تمرین هوازی بلند مدت بود که حاکی از دخالت احتمالی استرس اکسایشی حاصل از سمیت سرب در آسیب مخچه و همچنین اثر فعالیت‌های ورزشی هوازی بر کاهش پراکسیداسیون لیپیدی است. با

شکافتن جرمه، بافت مخچه جدا گشته و در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بافت فریز شده پس از پودر شدن (ساییده شدن) در نیتروژن مایع، در بافر حاوی پروتئاز (PBS, pH 7.4) هموژنیزه شد. سپس به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۲ هزار دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ گشت. محلول به دست آمده با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل گشت. سطوح BDNF از روش الایزا (۲۱)، تغییرات MDA مخچه نیز با استفاده از معرف تیوباربتوریک اسید اندازه‌گیری شد (۱۱ و ۱۲). پس از مشخص شدن توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، آزمون فرضیه‌های تحقیق با روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 انجام شد.

## یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار وزن بدن و مغز و میزان عامل نروتروفیک و سطوح مالون دی آلدئید در گروه‌های مورد مطالعه در جدول یک آمده است. براساس این یافته‌ها ۸ هفته تیمار موش‌های ویستار با استات سرب، منجر به افزایش شاخص سطوح MDA مخچه نسبت به گروه‌های پایه (۹۳ درصد) و شم (۸۱ درصد) شد (به ترتیب ۰/۵۶±۰/۰۴۶ در مقایسه با ۰/۲۹±۰/۰۷۵ و ۰/۳۱±۰/۰۴۸ نانومول/میلی‌گرم بافت، P<۰/۰۰۱). تمرین هوازی در مقایسه با گروه استات سرب منجر به کاهش معنی‌دار سطوح MDA مخچه (به ۰/۴۰±۰/۰۶۱، P<۰/۰۰۱) گردید که علی‌رغم این کاهش، سطوح MDA هنوز نسبت به گروه پایه، به طور معنی‌داری بالاتر بود (P<۰/۰۰۲) (نمودار یک).

پس از ۸ هفته تیمار موش‌ها با استات سرب، سطوح BDNF مخچه نسبت به گروه‌های پایه و شم تغییر آماری معنی‌داری نیافت و تمرین هوازی منجر به افزایش غیرمعنی‌دار سطوح BDNF مخچه (۳/۵۸±۲/۸۲ نانوگرم/میلی‌گرم بافت) نسبت به گروه‌های پایه (۴۱ درصد)، شم (۶۱ درصد) و سرب (۳۸ درصد) گردید (نمودار ۲). همچنین در موش‌های قرار گرفته در معرض سمیت سرب، وزن بدن و وزن تر مغز نسبت به گروه‌های شم و پایه کاهش یافت؛ اما تمرین

وجود این، مواجهه مزمن با استات سرب منجر به تغییری در سطوح عامل نروتروفیک مشتق از مغز در مخچه نشد؛ اما تاثیر متقابل تمرین و استات سرب منجر به افزایش غیرمعنی دار BDNF نسبت به گروه‌های دیگر گردید. این نتایج نشان می‌دهند که تمرین ممکن است نقش حمایت عصبی خود را در مقابل اثرات سمی و مزمن سرب بر مخچه، از طریق کاهش شاخص استرس اکسایشی و افزایش BDNF اعمال نماید. همچنین وزن بدن و وزن تر مغز حیوانات گروه سرب در مقایسه با گروه‌های پایه و شم کاهش یافت.

Sidhu و Nehru به طور مشابهی نشان دادند که تیمار ۸ هفته‌ای با سرب (۵۰ میلی گرم استات سرب/کیلوگرم) منجر به کاهش معنی دار وزن بافت مخچه و مغ می‌گردد که بیانگر تاثیر سمیت سرب بر آسیب بخش‌های مختلف مغز است (۶). سرب می‌تواند بلوغ نوروئی را در مخچه به تاخیر اندازد که ممکن است منتج از گسستگی عروقی باشد (۲۲). در این راستا محققین دیگر نشان دادند افزایش وزن مغز موش‌های قرار گرفته در معرض سرب با کاهش در پهنای لایه مولکولی، دانسته سلول گرانولی و شاخه شاخه شدن دندریت‌ها مخچه همراه است (۲۳). علاوه بر این، کاهش وزن مناطق مختلف مغزی شامل قشر مخ، مخچه و هیپوکامپ طی بیماری مغزی ناشی از سرب در موش‌های نوزاد گزارش شده است (۶). اگرچه در مطالعه حاضر وزن مخچه و سطوح سرب موجود در آن اندازه‌گیری نشد که این می‌تواند یکی از محدودیت‌های پژوهش نیز باشد؛ اما وزن تر مغز اندازه‌گیری شد. بنابراین کاهش وزن مغز در تحقیق حاضر ممکن است ناشی از اثرات سمی حاصل از رسوب سرب و آسیب ساختاری بخش‌های مختلف مغز از جمله بافت مخچه باشد. هر چند در مطالعه حاضر بررسی میکروسکوپی بافت مخچه نیز به علت محدودیت‌های مختلف صورت نگرفت. محققین دیگر نشان دادند ۸ هفته تیمار با استات سرب منجر به هم‌ریختگی سلولی در لایه‌های متوالی قشر مغز و گسستگی کامل لایه‌های سلولی پورکینز (۶)، زوال لایه سلولی پیریمیدال مخچه و لایه سلولی پورکینز (۲۴) شده است که با افزایش سطوح سرب در بافت مخچه همراه است (۶). در تحقیق حاضر ۸ هفته تیمار با استات سرب منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی (شاخص استرس اکسایشی) و در نتیجه آسیب احتمالی مخچه بافت شد و تمرین هوازی علی‌رغم تنظیم منفی استرس اکسایشی، منجر به مهار کامل آن نسبت به گروه پایه نشد که دلایل احتمالی آن ممکن است کافی نبودن دوره تمرینی و یا توسعه زیاد پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از سرب باشد. سرب و یون‌های آن منجر به القا استرس اکسیداتیو در سلول‌ها از مسیرهای مشخص می‌شوند. تمایل زیاد این فلز سنگین به گروه سولفیدریل باقیمانده در پروتئین‌ها می‌تواند منجر به مهار عملکردی

و در نتیجه تغییر فعالیت برخی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو از جمله سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز شود. علاوه بر این δ-آمینولولیک اسید دهیدراز نیز به اثرات سمی سرب بسیار حساس است و سرب با مهار این آنزیم می‌تواند منجر به تجمع سوبسترای آن (δ-آمینولولیک اسید) شود. δ-آمینولولیک اسید به محض قرار گرفتن در معرض سرب منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال از جمله یون سوپراکسید، هیدروکسیل، آب اکسیژنه و در نتیجه استرس اکسیداتیو می‌شود (۹ و ۲۵ و ۲۶). Wang و همکار نشان دادند که سرب منجر به آسیب ظرفیت آنتی‌اکسیداتیو و ساختار بافتی مخچه در موش‌های کوچک می‌گردد و این اثرات به کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانت‌ها و افزایش بیشتر سطوح MDA مربوط است (۸). همسو با نتایج تحقیق حاضر در مطالعات قبلی افزایش سطوح MDA در بخش‌های مختلف مغز مانند قشر مغز (۱۲)، هیپوکامپ (۱۱)، مخچه (۸ و ۹) پس از یک دوره تیمار با استات سرب تایید شد. یک توجیه ممکن یافته‌های فوق این است که سرب می‌تواند سبب تولید آنتی‌اکسیدان سوپراکسید و آب اکسیژنه و در نتیجه تجمع پراکسیدهای لیپیدی در غشای سلولی اندام‌ها و افزایش محتوای MDA گردد. توجیه دیگر آن است که سرب با مهار فعالیت آنتی‌اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی را توسعه می‌بخشد (۸). در تحقیق حاضر سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو مخچه اندازه‌گیری نشده است که می‌تواند از محدودیت‌های دیگر تحقیق قلمداد شود؛ ولی با توجه یافته‌های موجود در خصوص کاهش سطوح MDA هیپوکامپی ناشی از القا استات سرب با مکمل‌گیری همزمان آنتی‌اکسیدانت کورکومین در طی ۸ هفته (۱۳) می‌توان چنین استنباط نمود که افزایش شاخص MDA در بافت مخچه نیز ممکن است ناشی از مهار فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو و یا افزایش زیاد رادیکال‌های آزاد در بافت مخچه باشد.

برجسته‌ترین یافته در تحقیق حاضر، عدم تغییر معنی دار سطوح BDNF بافت مخچه پس از ۸ هفته مواجهه با استات سرب و همچنین تنظیم منفی استرس اکسایشی ناشی از سرب و افزایش غیرمعنی دار سطوح عامل حمایتی نروتروفیک مشتق از مغز، با اجرای فعالیت ورزشی منظم بود که بیانگر نقش حمایتی تمرین هوازی در مقابل آسیب اکسایشی و عصبی مخچه ناشی از فلز سنگین سرب است. نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که ۸ هفته تیمار مزمن موش‌های صحرایی با استات سرب (مشابه با دوز تحقیق حاضر) با کاهش معنی دار سطوح BDNF در بافت هیپوکامپ (۱۱ و ۱۳) و عدم تغییر سطوح آن در بافت قشر مغز (۱۲) همراه است. سنتز و رهایی BDNF به عنوان عضوی از خانواده نروتروفین‌ها در نورون‌های پس‌سیناپسی و تحت یک شیوه وابسته به گیرنده ان-متیل-دی آسپارات صورت می‌گیرد و سرب ممکن است فعال‌سازی این

می‌یابد که علت آن ممکن است رهایی BDNF از هیپوکامپ، قشر مغز و مخچه باشد (۳۲). بیان BDNF در هیپوکامپ موش و افزایش رهایی آن از مغز انسان نشان‌دهنده نقش تمرین استقامتی در سلامت مغزی است و تمرین ورزشی ممکن است مکانیسم‌های مصرف و رهایی BDNF را در سیستم اعصاب مرکزی یا سیستم‌های رهایی مخزن محیطی تعدیل نماید. براساس شواهد، عامل نروتروفیک مشتق از مغز نیز می‌تواند با مهار تجمع پراکسیدها، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانسی و افزایش غلظت کلسیم از نورون‌های مغزی در مقابل آسیب استرس اکسایشی حمایت نماید (۱۵). از آن جایی که بافت مغزی به دلیل تنش اکسیژن زیاد، میزان تقسیم میتوزی بالا، محتوای لیپید زیاد و غلظت آنتی‌اکسیدانسی کم، بسیار مستعد آسیب پراکسیداز است (۳۳)؛ لذا افزایش غیرمعنی دار سطوح BDNF در موش‌های تمرین کرده؛ ممکن است در کاهش استرس اکسایشی ناشی از سمیت سرب موثر باشد. اگرچه مکانیسم‌های وابسته به فعالیت CNS در تغییرات ناشی از ورزش بر سطوح BDNF mRNA در مغز بسیار موثرند؛ اما مکانیسم‌های محیطی مانند هورمون‌های استروژن، کورتیکوسترون و عامل رشد شبه‌انسولنی (IGF-1) نیز در تنظیم بیان این پروتئین‌های محافظتی BDNF اثرگذارند. به عنوان مثال BDNF به عنوان یک هدف انتهایی، برخی از اثرات حمایتی IGF-1 را میانجی‌گری می‌کند و با راه‌اندازی مسیر پیامدهی عامل رشد در مغز می‌تواند مکانیسم‌های شکل‌پذیری را در مغز در حال توسعه تغییر دهد (۳۴).

### نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که تمرین هوازی ضمن کاهش معنی‌داری استرس اکسایشی، سطوح عامل نروتروفیک مشتق از مغز بافت مخچه موش‌های قرار گرفته در معرض سرب را به طور غیرمعنی‌داری می‌افزاید. بنابراین کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش عوامل حمایتی مغزی ناشی از تمرین استقامتی، ممکن است یک روش درمانی و حمایتی مهم برای افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از آلاینده‌های محیطی از جمله سرب و در نتیجه سلامت بافت‌های مغزی باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۱۵۸۱۹/۵-۱۹-۰۳) دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائمشهر بود. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و تمام همکارانی که ما را در اجرای این طرح یاری نمودند؛ قدردانی می‌شود.

### References

1. Ibrahim NM, Eweis EA, el-Beltagi HS, Abdel-Mobdy YE. The effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. Biol Trace Elem Res. 2011 Dec;144(1-3):1120-32.
2. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. Med Sci Monit. 2006 Mar;12(3):RA57-65.

گیرنده‌ها را مهار نماید (۲۷). اگرچه زمان پاک شدن سرب در مناطق مختلف مغزی به نسبت کند است (۶)؛ ولی به نظر می‌رسد توزیع و تاثیر سرب بر پاسخ BDNF در مناطق مختلف مغز به دنبال مواجهه مزمن با دوز مشابهی از استات سرب یکسان نیست و یک ویژگی با زمان و منطقه مغزی به دنبال مواجهه با استات سرب، از سوی محققین پیشنهاد شده است (۲۸).

مشابه با نتایج تحقیق حاضر، در مطالعات قبلی مشاهده شد که اثر متقابل ۸ هفته تمرین دویدن و استات سرب، با کاهش استرس اکسایشی (MDA) و افزایش سطوح BDNF در بافت‌های قشر مغز و هیپوکامپ موش‌های بزرگ همراه است (۱۱ و ۱۲). به اعتقاد Radak و همکاران تمرین ورزشی منظم اثرات مفیدی در عملکرد مغزی داشته و می‌تواند از طریق افزایش عوامل نروتروفین، محتوای پروتئینی BDNF، رسپتور تیروزین کیناز B، افزایش شبکه مویرگی، کاهش استرس اکسایشی با تعدیل سطوح گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) سبب افزایش نروژنر شود. علاوه بر این تمرین با افزایش فعالیت پروتئوزوم‌ها و نپریلیزین (nepriylisin) منجر به کاهش تجمع کربنیل‌ها و پروتئین‌های بتا آمیلوئید می‌شود (۱۸). اما Toldy و همکاران اظهار داشتند که ۸ هفته تمرین شنای مزمن پرفشار (۱/۵ ساعت در روز و ۵ روز در هفته) با تاثیر معنی‌دار بر استرس اکسیداتیو، محتوای کربنیل و سطوح نسخه‌برداری BDNF مغزی همراه نیست (۲۹). همچنین Cechetti و همکاران بیان نمودند که دو هفته دویدن روی نوارگردان با شدت متوسط (۲۰ دقیقه در روز) تاثیری بر سطوح BDNF مناطق مختلف مغز مانند هیپوکامپ، قشر مغز، جسم مخطط و مخچه ندارد (۳۰). همسو نبودن این نتایج با تحقیق حاضر ممکن است به علت تفاوت در نوع پروتکل تمرینی، مدت تمرین، شدت تمرین و وضعیت آزمودنی‌ها باشد. به نحوی که در تحقیق حاضر شدت و مدت تمرین به صورت فزاینده در طی ۸ هفته افزایش یافت و آزمودنی‌ها در معرض مسمومیت ناشی از سرب قرار گرفته بودند. همسو با یافته‌های تحقیق حاضر، مطالعه تاثیر ۸ هفته شنا (۵ جلسه در هفته و ۲ ساعت در روز) و ۶ هفته بی‌تمرینی متعاقب آن توسط Radak و همکاران نشان داد که تمرین منجر به کاهش غلظت رادیکال‌های آزاد افزایش سطوح BDNF در مغز موش‌های بزرگ می‌گردد و با بی‌تمرینی این اثرات از بین رفت که بیانگر قابل برگشت بودن اثرات حمایت عصبی حاصل از تمرین است (۳۱). همچنین Rasmussen و همکاران نشان دادند که سهم مغز در BDNF گردش خون پس از تمرین طولانی مدت افزایش

3. Levin SM, Goldberg M. Clinical evaluation and management of lead-exposed construction workers. Am J Ind Med. 2000 Jan; 37(1):23-43.
4. Hsiang J, Díaz E. Lead and developmental neurotoxicity of the central nervous system. Current Neurobiology. 2011; 2(1):35-42.

5. Cecil KM, Brubaker CJ, Adler CM, Dietrich KN, Altaye M, Egelhoff JC, et al. Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS Med.* 2008;5(5):e112.
6. Sidhu P, Nehru B. Lead Intoxication: Histological and Oxidative Damage in Rat Cerebrum and Cerebellum. *J Trace Elem Exp Med.* 2004; 17(1):45-53.
7. Chen HH, Ma T, Hume AS, Ho IK. Developmental lead exposure alters the distribution of protein kinase C activity in the rat hippocampus. *Biomed Environ Sci.* 1998 Mar;11(1):61-9.
8. Wang Y, Wang S. [Effects of lead exposure on histological structure and antioxidant capacity in the cerebellum of 30-day-old mice]. *Neural Regen Res* 2011; 6(14):1077-81. [Article in Chinese]
9. Ahamed M, Siddiqui MK. Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions. *Clin Chim Acta.* 2007 Aug; 383(1-2):57-64.
10. Prasanthi RP, Devi CB, Basha DC, Reddy NS, Reddy GR. Calcium and zinc supplementation protects lead (Pb)-induced perturbations in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in developing mouse brain. *Int J Dev Neurosci.* 2010 Apr;28(2):161-7.
11. Shahandeh M, Dabidi Roshan V, Mahjoub S, Sarkisian V. Can aerobic training restore the level of BDNF in the hippocampus of rat expose to lead acetate? *New Armenian Med J.* 2011; 5(4):4-11.
12. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V, Mahjoub S, Taghipour Darzi M. [The Interactive Effect of Lead Acetate and Endurance Training on the Brain-Derived Neurotrophic Factor and Malondialdehyde Levels in Rat's Cortex]. *J Babol Univ Med Sci.* 2012;14(2):7-15. [Article in Persian]
13. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V. [Effects of Curcumin supplementation on BDNF and Oxidative/antioxidative process in rat's hippocampus which exposed to lead]. *J Gorgan Uni Med Sci.* 2011;13(2):1-8. [Article in Persian]
14. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2006 Sep; 9(5):580-6.
15. Mattson MP, Lovell MA, Furukawa K, Markesbery WR. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 1995 Oct;65(4):1740-51.
16. Rundell KW. Effect of air pollution on athlete health and performance. *Br J Sports Med.* 2012;46:407-12.
17. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002 Jun; 25(6):295-301.
18. 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 Oct;32(5):942-6.
19. Toldy A, Stadler K, Sasvári M, Jakus J, Jung KJ, Chung HY, 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.
20. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through metal 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 Feb;98(2):266-75.
21. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland T Jr, 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.
22. Press MF. Neuronal development in the cerebellum of lead poisoned neonatal rats. *Acta Neuropathol.* 1977 Nov;40(3):259-68.
23. Lorton D, Anderson WJ. The effects of postnatal lead toxicity on the development of cerebellum in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1986 Jan-Feb;8(1):51-9.
24. Nehru B, Kanwar SS. Modulation by N-acetylcysteine of lead-induced alterations in rat brain: reduced glutathione levels and morphology. *Toxicol Mech Methods.* 2007;17(5):289-93.
25. White LD, Cory-Slechta DA, Gilbert ME, Tiffany-Castiglioni E, Zawia NH, Virgolini M, et al. New and evolving concepts in the neurotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Nov; 225(1):1-27.
26. Patra RC, Rautray AK, Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Vet Med Int.* 2011; 2011:457327s.
27. Neal AP, Stansfield KH, Worley PF, Thompson RE, Guilarte TR. Lead exposure during synaptogenesis alters vesicular proteins and impairs vesicular release: potential role of NMDA receptor-dependent BDNF signaling. *Toxicol Sci.* 2010 Jul;116(1):249-63.
28. Chao SL, Moss JM, Harry GJ. Lead-induced alterations of apoptosis and neurotrophic factor mRNA in the developing rat cortex, hippocampus, and cerebellum. *J Biochem Mol Toxicol.* 2007; 21(5):265-72.
29. Toldy A, Stadler K, Sasvári M, Jakus J, Jung KJ, Chung HY, et al. The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. *Brain Res Bull.* 2005 May; 65(6):487-93.
30. Cechetti F, Fochesatto C, Scopel D, Nardin P, Gonçalves CA, Netto CA, et al. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. *Brain Res.* 2008 Jan; 1188:182-8.
31. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int.* 2006 Sep;49(4):387-92.
32. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol.* 2009 Oct; 94(10):1062-9.
33. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Feb;298(2):R372-7.
34. Julka D, Pal R, Gill KD. Neurotoxicity of dichlorvos: effect on antioxidant defense system in the rat central nervous system. *Exp Mol Pathol.* 1992 Apr;56(2):144-52.

Original Paper

## Neuroprotective effect of aerobic training against Lead-induced oxidative stress in rat cerebellum

Habibian M (PhD)\*<sup>1</sup>, Dabidi Roshan V (PhD)<sup>2</sup>, Moosavi SJ (PhD)<sup>1</sup>, Mahmoody SA (MA)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University Qaemshahar, Iran. <sup>2</sup>Associate Professor, Department of Exercise Physiology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran. <sup>3</sup>PhD Candidate in Physical Education and Sport Science, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran.

---

### Abstract

**Background and Objective:** Oxidative damage associated with the presence of Lead in the brain has been proposed as one possible molecular mechanism involved in Lead toxicity. Aerobic exercise is known to protect the brain through a cascade of molecular and cellular processes. The purpose of this study was to investigate the effect of 8 week aerobic training on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and malondialdehyde (MDA) levels in rat's cerebellum exposed to Lead acetate.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 40 Male Wistar rats were randomly allocated into four groups: sedentary base, sham (30 mg/kg of ethylolate), Lead and exercise+Lead (20 mg/kg Lead acetate, intraperitoneally). The exercise program consisted of progressive running training on the treadmill for 15 to 22 m/min, 25 to 64 min/day, and 5 days/week for 8 weeks. BDNF and MDA levels were measured by ELISA and TBARS methods, respectively.

**Results:** Chronic Lead acetate administration enhanced significantly ( $P<0.05$ ) cerebellar MDA levels in rats compare to base and sham groups but had no effect on BDNF levels. Cerebellar MDA significantly was reduced and BDNF non significantly was increased in Lead acetate+ training group.

**Conclusion:** Regular aerobic exercise with moderate intense may exert role neuroprotective against Lead-induced cerebellar injury by down-regulating oxidative stress and promotes brain health through increases in BDNF.

**Keywords:** Aerobic training, Lead, Oxidative stress

---

\* **Corresponding Author:** Habibian M (PhD), E-mail: [habibian\\_m@yahoo.com](mailto:habibian_m@yahoo.com)

Received 30 May 2012

Revised 8 January 2013

Accepted 13 January 2013