Original Article

Effect of exercise on histology of hippocampal dentate gyrus in kindled rats

Golmohammadi R[1*], Beheshti-Nasr SM[2]

1- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I. R. Iran.
2- Instructor of Physiology, Cellular and Molecular Biology Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I. R. Iran.

Received October 22, 2013; Accepted March 8, 2014

Abstract:

Background: Controversial results were reported on the effect of exercise on the histology of hippocampal dentate gyrus (DG) in pentyleneterazole-(PTZ) kindled animals. The purpose of this study was to examine the effect of physical exercise on the histology of hippocampal DG in kindled rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 adult male Wistar rats were randomly divided into four equal groups: control without exercise, PTZ without exercise, control + exercise and PTZ + exercise groups. After a 6 week-period training, the rats were deeply anesthetized and sacrificed and then their brains dissected out and fixed in formalin (10%). After tissue processing and sectioning, the samples were stained. An immunohistochemical method was used to determine the rate of cell death in hippocampal neurons.

Results: Results showed that a 6 week-period training significantly increased the mean number of normal cells in DG in the PTZ + exercise group compared to the PTZ without exercise group. Moreover, the mean number of normal cells in DG in the control + exercise group was significantly increased compared to the control without exercise group. The rate of cell death of DG neurons in PTZ groups was increased significantly compared to the other groups.

Conclusion: Experimental seizure using PTZ-kindling method can decrease the number of normal cells in DG neurons of hippocampus, while exercise delays the morphological changes of DG cells.

Keywords: PTZ, Exercise, Hippocampus, Rat, Epilepsy

* **Corresponding Author.**
Email: rahimgolmohammadi@yahoo.com
Tel: 0098 571 444 6070
Fax: 0098 571 444 5648

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences June, 2014; Vol. 18, No 2, Pages 128-134

Please cite this article as: Golmohammadi R, Beheshti-Nasr SM. Effect of exercise on histology of hippocampal dentate gyrus in kindled rats. ***Feyz*** 2014; 18(2): 128-34.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

بررسی تاثیر تمرین ورزشی بر ساختار بافتی جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در موش صحرایی صرعی شده

رحیم گل‌محمدی [1*]، سید مهدی بهشتی نصر [2]

خلاصه:

سابقه و هدف: در رابطه با اثر تمرین ورزشی بر روی ساختار جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ حیوانات صرعی با پنتلین تترازول (PTZ) اطلاعات ضد و نقیضی گزارش شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر ورزش بر تعداد سلول‌های بافت جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ موش صحرایی صرعی‌شده می‌باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی ٤٠ سر موش نر صحرایی به‌صورت تصادفی در ٤ گروه ١٠ تایی قرار گرفتند که شامل گروه ١- سالم بدون تمرین ورزشی؛ ٢- گروه صرعی شده با PTZ بدون تمرین ورزشی؛ ٣-گروه سالم که تمرین ورزشی می گرفتند؛ و ٤- گروه صرعی شده با PTZ بودند. پس از گذرندان دوره ورزش (٦ هفته) حیوانات بی‌هوش شدند و مغز آن‌ها خارج و ثابت شد. بعد از پاساژ بافتی، مقطع‌گیری و سپس رنگ‌آمیزی شدند. با روش ایمونوهیستوشیمی میزان مرگ سلول‌های ناحیه‌ی هیپوکامپ نیز بررسی شد.

نتایج: میانگین تعداد سلول‌های سالم جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در موش‌های که صرعی شده بودند و ورزش می‌گرفتند (- ورزش+ PTZ) به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروهی بود که صرعی شده (PTZ) و ورزش نمی‌گرفتند. هم‌چنین، این تغییرات در حیوانات سالم که ورزش می‌گرفتند به‌صورت معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل و صرعی شده بود که ورزش نمی‌گرفتند. مرگ فیزیولوژیک سلول‌های جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در موش‌های صرعی شده بیشتر از گروه کنترل (سالم)، و صرعی شده بود که تمرین ورزشی می‌گرفتند.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که صرع تجربی (کیندلینگ) با پنتلین تترازول موجب کاهش نورون‌های سالم در ناحیه‌ای جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ می‌شود، در حالی‌که ورزش تغییرات مورفولوژی نورون‌های سالم جیروس دندانه‌ی هیپوکامپی را به تاخیر می‌اندازد.

واژگان کلیدی: پنتلین تترازول، ورزش، هیپوکامپ، موش صحرایی، صرع

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ٢، خرداد و تیر ١٣٩٣، صفحات ١٣٤-١٢٨

مقدمه

صرع یکی از اختلالات مهم سیستم عصبی مرکزی است [١]. شیوع صرع حدود ٥٠ نفر به ازای یک میلیون نفر در سال می‌باشد و حدود یک درصد از جمعیت جهان به صرع مبتلا هستند [٢]. یکی از روش‌های مطالعه صرع ایجاد تشنج از طریق مدل‌های رایج کیندلینگ است؛ در این مدل‌ها با تحریک مکرر الکتریکی یا شیمیایی توسط پنتلین تترازول ناحیه خاصی از مغز در حیوانات آزمایشگاهی تشنج ایجاد می‌شود [٣].

[1] دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

[2] مربی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

* نشانی نویسنده مسئول:
سبزوار، ساختمان شماره ٢، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، گروه آناتومی

تلفن: ٠٥٧١٤٤٤٦٠٧٠ دورنویس: ٠٥٧١٤٤٤٥٦٤٨

پست الکترونیک: Rahimgolmohammadi@Yahoo.com

تاریخ دریافت: ٩٢/٧/٣٠ تاریخ پذیرش نهایی: ٩٢/١٢/١٧

یکی از بخش‌های درگیر در صرع، لوب گیجگاهی است و هیپوکامپ نیز بخشی از این لوب محسوب می‌شود که نقش مهمی- در حافظه و یادگیری کوتاه مدت دارد [٤]. آسیب و مرگ نورونی بزرگترین ناهنجاری بیولوژیکی ایجاد شده در صرع‌زایی و مغز بیماران صرعی است [٥]. از خصوصیات آسیب شناسی صرع تغییرات مورفولوژی در هیپوکامپ می‌باشد؛ بیشترین تغییر مشاهده شده در ارتباط با مرگ نورونی در سلول‌های هرمی نواحی CA1 و جیروس دندانه‌ای (DG) هیپوکامپ است [٦]. فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یک ضرورت برای زندگی سالم محسوب می‌شود که می‌تواند بر همه اندام‌ها و سیستم‌های بدن تأثیر مثبت بگذارد و بعضی مطالعات نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی بر روی عملکرد سیستم عصبی مرکزی (CNS) نقش ارزنده‌ای دارد [٨،٧]. گزارش شده است که ورزش در پدیده نورون‌زایی در ناحیه‌ی هیپوکامپ موثر است [٩]. اطلاعات جدید دیگر نشان‌گر آن است که ورزش منجر به افزایش حجم هیپوکامپ و بهبود حافظه در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (multiple sclerosis) می-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

شود [۱۰]. به‌علاوه، نشان داده شده است که ورزش منظم و فعالیت فیزیکی باعث تغییر فعالیت NADPH-diaphoresis و NO سنتتاز می‌شود که با افزایش NO در سطح مولکولی سلول‌های هیپوکامپ باعث افزایش جریان خون در این منطقه و بهبود یادگیری فضایی می‌گردد [۱۱]. مطالعات مجتهدی و همکارانش نشان می‌دهد که بین ورزش، نوروزایی و افزایش بیان microRNAs-124 ارتباط وجود دارد؛ بدین ترتیب که miRNA از طریق مهار ژن‌های ضد نورونی سلول بنیادی نقش مهمی را در تمایز عصبی ایفا می‌کند [۱۲]. گزارشات دیگر نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند در کاهش فراوانی تشنج نقش داشته باشد [۱۳]. در عین حال ترکیبات مختلفی از جمله اتانول و پنتلین تترازول (PTZ) روی بافت مغزی اثر می‌گذارند؛ به‌طوری‌که گزارش شده است که مصرف توام آنها موجب آسیب نورونی و عروقی در موش‌های سوری صرعی شده می‌شود [۱٤]. در مورد اثرات پنتلین تترازول گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد؛ به‌طوری‌که بعضی برای پنتلین تترازول یک نقش تحریکی در تولید نورون قائل هستند [۱۵] و بالعکس بعضی نقش مهاری برای آن نشان داده‌اند [۱٦]. در هر صورت اگر ورزش بر روی نوروبلاست‌های ناحیه‌ی ساب کورتیکال جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ تاثیری داشته باشد [۱۷] و بتوان از آن به‌عنوان یک گزینه‌ی مناسب برای درمان کمکی بیماران صرع استفاده کرد، این سئوال مطرح است که آیا ورزش موجب افزایش تراکم نورونی در ناحیه جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ حیوانات صرعی شده با پنتلین تترازول می‌شود یا کاهش مرگ نورونی را موجب می‌شود؟ لذا، این مطالعه طراحی شد تا اثرات تمرین ورزشی روی سلول‌های نورون‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی صرعی شده با پنتلین تترازول بررسی شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات: موش‌های نر در محدوده وزنی ۵۰±۲۵۰ گرم گرم از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی سبزوار تهیه شدند. به‌منظور عادت کردن حیوانات با محیط جدید، در یک دوره ۱۰ روزه در شرایط استاندارد از نظر غذا، روشنایی و دما قرار گرفتند [۱٦].

تمرینات ورزشی: برنامه تمرین تجربی به‌منظور افزایش اکسیداسیون میتوکندریایی در عضله اسکلتی حدقل نیازمند ٤ هفته تمرین است که طبق دستور زیر انجام شد [۱۸]: گروه تمرینی ٦ روز در هفته و به‌مدت ٦ هفته روی تردمیل به انجام تمرینات هوازی (دویدن) پرداختند. به‌منظور آشنا سازی حیوانات با تردمیل و به حداقل رساندن استرس موش‌ها، ۳ روز قبل از شروع پروتکل به‌صورت فزاینده روی تردمیل تمرین داده شد (۳ روز، ۱۰ دقیقه، سرعت ۱۲ متر بر دقیقه). حیوانات بی‌میل به دویدن روی تردمیل در دوره آشنا سازی حذف شدند و موش‌های صحرایی جدید جایگزین شدند. بعد از این مرحله برنامه تمرینی آغاز شد. موش‌ها هر روز ۳۰ دقیقه، با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه به‌مدت یک هفته روی تردمیل دویدند. در آغاز هفته دوم موش‌ها با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه به‌مدت ٤۵ دقیقه تمرین کردند. در ادامه موش‌ها روزانه یک ساعت با سرعت ۲٦-۲٤ متر بر دقیقه به‌مدت دو هفته تمرین داده شدند. این سطح از تمرین در طول دو هفته آخر برنامه تمرینی ثابت بود [۱۹]. پس از دست آموز کردن حیوانات، ٤ گروه (هر گروه ۱۰ سر) به‌صورت تصادفی انتخاب شدند که عبارت بودند از: ۱- گروه کنترل: حیوانات سالم بدون فعالیت بدنی. ۲- گروه کیندل: به‌منظور صرعی کردن حیوانات از روش کیندلینگ شیمیایی یعنی PTZ به‌میزان ٤۰ mg/kg استفاده شد که به‌صورت داخل صفاقی هر ٤۸ ساعت ۱ بار (۱۲ بار تزریق) به موش‌ها تزریق شد. توضیح اینکه صرعی شدن حیوان با ظاهر شدن انقباضات تونیک و کلونیک در اندام‌ها همراه است که در نهایت منجر به عدم تعادل و زمین افتادن حیوان می‌شود [۲۰]. ۳- گروه کنترل تمرین: حیوانات سالمی که پروتوکل تمرینی را دریافت کردند. ٤- گروه کیندل و تمرین: تمامی مراحل کار مربوط به حیوانات این گروه مشابه گروه دوم بود، به استثنای اینکه پس از کیندل شدن حیوانات پروتکل تمرینی را دریافت می‌کنند. توضیح اینکه یک ساعت قبل از انجام کار به حیوانات گروه دوم و چهارم PTZ و گروه اول و دوم نرمال سالین تزریق شد. هم‌چنین، حیوانات گروه اول و دوم نیز در طول مدت تمرینات ورزشی (به‌مدت ٦ هفته) در محیط تمرین قرار گرفتند [۱٦].

روش مطالعه‌ی بافتی: پس از بیهوشی عمیق با اتر و تزریق سرم فیزیولوژی و فرمالین، جمجمه حیوان برداشته شد و هیپو‌کامپ مغز حیوان خارج گردیده و در داخل ظرف محتوی فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. پس از تعویض فرمالین، پاساژ بافتی (Tissue processing) انجام گرفت؛ بدین ترتیب: آب‌گیری بافتی (Dehydration) با درجات افزایش اتانول (۳۰، ۵۰، ۷۰، ۹۵، و ۱۰۰ درصد) انجام شد. از گزیلن برای شفاف‌سازی استفاده شد. قالب‌گیری (Embedding) با پارافین و مقطع‌گیری کرونال به‌صورت تصادفی سیستماتیک با میکروتوم انجام شد و پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین به‌طور تصادفی اما سیستمیک ۵۰ میدان دید از هر گروه با میکروسکوپ نوری Motic و نرم افزار Advanced motic plus2 با بزرگ‌نمایی ٤۰۰× بررسی و تصویر گرفته شد. در نهایت شمارش نورون‌های سالم توسط ۲ نفر

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

به‌صورت مجزا و به مساحتی به ابعاد $8\times8\ mm^2$ شمارش و ثبت شد [۱۴]. هم‌چنین، مورفولوژی ساختار سلول‌های هیپوکامپ مغزی بررسی گردید.

ایمونوهیستوشیمی: با استفاده از روش معمول آویدین- بیوتین- ایمونو پرکسیداز پس از مقطع‌گیری ۵ میکرونی از ناحیه جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ با میکروتوم، مراحل انجام کار بر طبق دستور کیت آپوپتوز (Roche) انجام گرفت؛ بدین ترتیب که پس از پارافین‌زدایی نمونه‌ها با گزیلن، ماسک‌زدایی محل شاخص‌های آنتی‌ژنیک با میکروویو و بافر سیترات انجام شد. برای مهار فعالیت اندوژناز پراکسیداز به‌مدت ۳۰ دقیقه در محلول ۳ درصد آب اکسیزنه قرار داده شد و مجدداً با بافر فسفات سالین لام‌ها شستشو داده شد. آنتی‌بادی (rabbit anti- cleaved caspase 3 antibody Biotinylated) روی لام‌ها چکانده شد و پس از شستشو با بافر سالین از آنتی‌بادی ثانویه استفاده شد. از استرپتو آویدین متصل به HRP که قادر است دی آمینو بنزیدین (DAB) را اکسید کند، برای رنگ‌آمیزی هسته استفاده شد و نمونه‌ها با میکروسکوپ نوری بررسی شده و تصویر گرفته شد [۲۲،۲۱].

آنالیز داده‌ها: داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ با آنالیز واریانس یک طرفه با استفاده از تست‌های Dunnett برای مقایسه میانگین گروه‌های تجربی با شاهد و تست Duncan با ضریب آلفای ۰/۵ برای میانگین داخل گروه‌های تجربی مورد استفاده قرارگرفتند. سطح همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

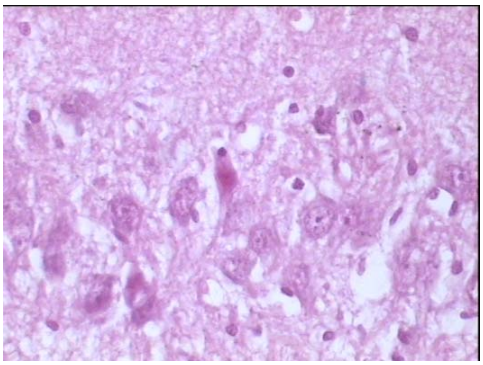
نتایج

نتایج سلولی شمارش شده در ناحیه‌ی هیپوکامپ عبارت است: الف- میانگین تعداد سلول های سالم جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در گروهی از حیوانات تجربی که صرعی شده بودند و ورزش می‌گرفتند (ورزش+ PTZ) بیشتر از گروهی بود که صرعی شده (PTZ) و ورزش نمی گرفتند. این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۱$). هم‌چنین، این تغییرات در حیوانات سالمی که ورزش می‌گرفتند، بیشتر از گروه کنترل و صرعی شده بود که ورزش نمی‌گرفتند. این ارتباط نیز از نظر آماری نیز معنی-دار بود ($P<۰/۰۰۱$). اختلاف میانگین تعداد سلول‌های سالم جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ بین گروه سالم که تمرین ورزشی نمی‌گرفتند با گروه صرعی شده که تمرین ورزشی می‌گرفتند از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P>۰/۰۵$) (جدول شماره ۱). ب- یافته-های بافت شناسی حاصل از این مطالعه در مقاطع میکروسکوپی تهیه شده از قشر هیپوکامپ مغز موش صحرایی که به‌وسیله‌ی پنتلین تترازول (PTZ) صرعی شده و تمرین ورزشی نمی‌گرفتند نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های سالم در موش‌های صرعی شده از گروه کنترل (سالم)، صرعی و سالم که تمرین ورزشی می‌گرفتند کمتر است. بالعکس تغییر مورفولوژی مشخص در هسته و سیتو-پلاسم بافت جیروس دندانه‌ی به‌صورت غیر قابل تفکیک بودن محدوده‌ی هسته و سیتوپلاسم از یکدیگر در موش‌های صرعی شده که تمرین ورزشی نمی‌گرفتند از گروه صرعی که تمرین ورزشی - می‌گرفتند، بیشتر مشاهده شد (تصویر شماره ۱). ج- رنگ‌آمیزی اختصاصی ایمونوهیستوشمی اگر چه مرگ فیزیولوژی نورون‌ها را در بافت جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ نشان داد، ولی افزایش مرگ فیزیولوژیک (آپوپتوز) سلول‌های جیروس دندانه‌ی هیپوکامپ در گروهای صرعی شده بدون تمرین ورزشی از سایر گروهای تجربی (گروه سالم بدون تمرین ورزشی سالم با تمرین ورزشی و گروه صرعی شده که تمرین ورزشی می‌گرفتند) بیشتر بود که با شمارش سلولی در میدان میکروسکوپی مشخص شد (تصویر شماره ۲).

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار تعداد نورون‌های جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در گروه‌های مورد مطالعه

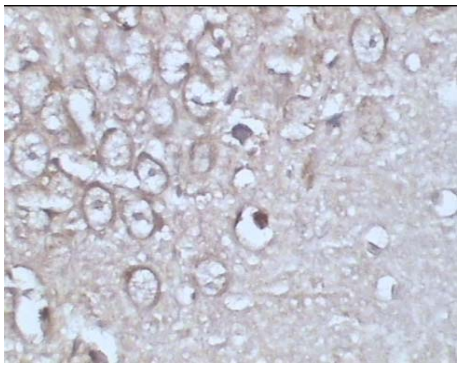
میانگین و انحراف گروه	حد بالا	حدپائین	$\overline{X}\pm SD$
گروه سالم بدون تمرینات ورزشی	۱۲/۱۳۸۲	۱۰/۲۶۱۸	۱۱/۲۰۰۰±۳/۳۰۱۲۱
گروه صرعی بدون تمرینات ورزشی	۱۰/۶۲۱۷	۹/۰۹۸۳	۹/۸۶۰۰±۲/۶۸۰۳۱
گروه سالم با تمرینات ورزشی*	۱۷/۱۰۲۴	۱۴/۱۷۷۶	۱۵/۶۴۰۰±۵/۱۴۵۸۷
گروه صرعی با تمرینات ورزشی*	۱۳/۳۷۷۶	۱۱/۳۸۲۴	۱۲/۳۸۰۰±۳/۵۱۰۲۸

علامت* تغییرات‌معنی‌دارآماری‌را بین گروه‌های صرعی‌شده که تمرینات ورزشی نمی‌گرفتند با گروه صرعی شده و سالم که تمرینات ورزشی می‌گرفتند نشان می-دهد ($P<۰/۰۰۱$).



شکل شماره ۱- مقطع کرونال ۵ میکرونی بافت مغزی جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ گروهی از موش‌های صحرایی سالم که تمرین ورزشی می‌گرفتند (بزرگنمایی ۴۰۰ ×).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]



شکل شماره ۲- مقطع کرونال ۵ میکرونی بافت مغزی جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ گروهی از موش‌های صحرایی سالم که تمرین ورزشی‌دریافت نمی‌کردند (بزرگنمایی ×٤٠٠). رنگ‌آمیزی اختصاصی ایمونوهیستوشیمی با مارکر اختصاصی (caspase3).

بحث

در مطالعه حاضر به‌طور معنی‌داری افزایش میانگین تعداد سلول‌های سالم جیرویس دندانه‌ای هیپوکامپ در موش‌های صحرایی صرعی شده که تمرین ورزشی می‌گرفتند در مقایسه با موش‌های صرعی شده که تمرین ورزشی نمی‌گرفتند، مشاهده شد. Itoh و همکارانش گزارش داده‌اند که تمرینات ورزشی در موش‌های صحرایی که مغز آنها دچار ضایعه (تروماتیک) شده کاهش مرگ سلول‌های هیپوکامپ، افزایش نورون‌ها، بهبود حافظه و یادگیری را در بر داشته است [۲۳]. تحقیق حاضر با مطالعه فوق هم‌خوانی دارد؛ هرچند که روش مطالعه حاضر با تحقیق Itoh تفاوت دارد زیرا که در مطالعه حاضر اثرات تمرینات ورزشی بر روی نورون‌های ناحیه هیپوکامپ موش‌های صحرایی صرعی شده انجام شده است، در حالی‌که در مطالعه Itoh اثرات تمرینات ورزشی بر روی موش‌های تروماتیک شده انجام گردیده است. تحقیق کریم‌زاده و همکارانش نشان می‌دهد که پنتلین تترازول در موش صحرایی موجب کاهش نورون‌های هیپوکامپ می‌شود و بالعکس کنترل رژیم غذایی (Periodic fasting) یک نقش محافظتی برای نورون‌ها در موش‌های صرعی شده دارد [۲٤]. در پژوهش حاضر نیز میانگین سلول‌های جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در موش‌های سالم که تمرینات ورزشی می‌گرفتند به‌طور معنی‌داری بیشتر از موش‌های صرعی شده بود که تمرینات ورزش نمی‌گرفتند. با توجه به اینکه ناحیه هیپوکامپ یکی از نواحی تولید نورون در مغز بالغین است، این افزایش تراکم نورونی می‌تواند احتمالا ناشی از اثرات مثبت تمرینات ورزشی بر روی نورو-بلاست‌های ناحیه‌ی ساب کورتیکال هیپوکامپ باشد که نورون‌زایی را در پی داشته است، یا این احتمال داده می‌شود که تمرینات ورزشی افزایش مقامت نورون‌ها را در برابر صرع تجربی ناشی از تزریق پنتلین تترازول (PTZ) موجب شده است یا هر دو حالت اتفاق افتاده است. در راستای تقویت احتمالات ذکر شده مطالعه‌ی Overall و همکارانش نشان می‌دهد که ورزش یا فعالیت فیزیکی در موش سوری نورون زایی در هیپوکامپ را موجب می‌شود [۲۵]. گزارش شده است که تزریق یک دوز پنتلین تترازول در مراحل اولیه موجب کاهش پرولیفراسیون و تمایز در سلول‌های هیوکامپ می‌شود، ولی تزریق چندین دوز (تزریق برای مدت طولانی) به‌تدریج اثر افزایشی روی نورون‌های هیپوکامپ دارد [۱٦]. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر از پنتلین تترازول به‌مدت طولانی استفاده شد، کاهش تعداد سلول‌های هیپوکامپ در حیوانات صرعی که تمرین ورزشی دریافت نمی‌کردند احتمالا مرتبط به اثرات طولانی مدت این داروی شیمیایی‌است. بعضی مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند که صرع ناشی از پنتلین تترازول مرگ نورونی را در پی دارد. پژوهش Naseer و همکارانش نشان می‌دهد که پنتلین تترازول موجب القای دژنراتیو نورونی و القای آپوپتیک در نورون‌ها می‌شود، در حالی‌که ویتامین C یک نقش محافظتی برای نورون‌ها در موش‌های صحرایی بالغ دارد. این مطالعه با تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد هرچند که روش مطالعه حاضر با تحقیق فوق تفاوت دارد زیرا به جای ویتامین C در مطالعه حاضر از تمرینات ورزشی استفاده شده است [۲٦]. هم‌چنین، مطالعه‌ی Takechi و همکارانش نشان می‌دهد که داروی پنتلین تترازول در موش‌های سوری موجب کاهش حافظه گردیده است [۲۷]. افزایش مرگ سلولی در موش‌های صرعی شده بدون تمرین ورزشی می‌تواند احتمالا ناشی از اثر پنتلین تترازول باشد که به‌منظور صرعی کردن حیوانات استفاده شد و افزایش میانگین تعداد سلول سالم در جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در موش‌هایی که تمرین ورزشی می‌گرفتند می‌تواند ناشی از نقش مفید تمرینات ورزشی بر موش‌های صرعی شده باشد. تحقیقی که توسط Epps و همکارانش انجام شده است نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی در موش‌های صحرایی موجب افزایش galanin mRNA در سلول‌های لوکوس سرولئوس می‌گردد که در نتیجه منجر به کاهش افسردگی در موش‌های صرعی شده می‌شود [۲۸]. مطالعه حاضر با این مطالعه هم‌خوانی دارد، هر چند که روش مطالعه حاضر با مطالعه‌ی EPPS متفاوت است. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر فراونی نورون‌ها در ناحیه‌ی جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ در گروهی از موش‌های صحرایی که صرعی شده بودند و تمرینات ورزشی دریافت می‌کردند بیشتر از گروهی بود که صرعی شده بودند و تمرینات ورزش نمی‌گرفتند، می‌توان تصور کرد که ورزش با افزایش جریان خون در سیستم عصبی مرکزی بقاء

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

نورونی را افزایش داده است و یا ورزش احتمالا باعث تولید فاکتورهای رشد در مغز شده است که در نورون‌زایی نقش دارند.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت که صرع تجربی (کیندلینک) با پنتلین تترازول موجب کاهش نورون‌های سالم در ناحیه‌ی جیروس دندانه‌ای هیپوکامپ می‌شود، در حالی‌که ورزش تغییرات مورفو-لوژیک نورون‌ها را در ناحیه‌ی جیروس دندانه‌ی هیپوکامپ به‌تاخیر می‌اندازد. پیشنهاد می‌شود تمرینات ورزشی در بیماران صرعی به-منظور افزایش پایداری نورونی و کاهش مرگ فیزیولوژیک انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به‌خاطر تامین هزینه‌های طرح، هم‌چنین از آقای دکتر محمد رضا مهاجری و کارشناس آزمایشگاه ایمونوهیستوشیمی سرکار خانم محمودی به‌منظور کمک در انجام بخشی از کار تقدیر و تشکر می-شود.

References:

[1] Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-Term Effects of Pilocarpine in Rats: Structural Damage of the Brain Triggers Kindling and Spontaneous I Recurrent Seizures. ***Epilepsia*** 2007; 32(6): 778-82.

[2] Liu C, Wen XW, Ge Y, Chen N, Hu WH, Zhang T, Zhang JG, Meng FG. Responsive neuro-stimulation for the treatment of medically intractable epilepsy. ***Brain Res Bull*** 2013; 97: 39-47.

[3] Traynelis SF, Dingledine R, McNamara JO, Butler L, Rigsbee L. Effect of kindling on potass-ium-induced electrographic seizures in vitro. ***Neurosci lett*** 1989; 105(3): 326-32.

[4] Bianchi M, Fone KFC, Azmi N, Heidbreder CA, Hagan JJ, Marsden CA. Isolation rearing induces recognition memory deficits accompanied by cytoskeletal alterations in rat hippocampus. ***Eur J Neurosci*** 2006; 24(10): 2894-902.

[5] Jutila L, Immonen A, Partanen K, Partanen J, Mervaala E, Ylinen A, et al. Neurobiology of epileptogenesis in the temporal lobe. ***Adv Tech Stand Neurosurg*** 2002; 27: 5.

[6] Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. ***Epilepsy Res*** 2007; 76(2-3):113-23.

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

[8] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. ***Trends Neurosci*** 2002; 25(6): 295-301.

[9] Maynard ME, Leasure JL. Exercise Enhances Hippocampal Recovery following Binge Ethanol Exposure. ***PLoS One*** 2013; 8(9): e76644.

[10] Leavitt VM, Cirnigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht JM, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: Preliminary findings. ***Neurocase*** 2013 Oct 4.

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

[12] Mojtahedi S, Kordi M, Soleimani M, Hosseini SE. Effect of Different Intensities of Short Term Aerobic Exercise on Expression of miR-124 in the Hippocampus of AdultMale Rats. ***Zahedan J Res Med Sci*** 2012; 14(2): 16-20. [in Persian]

[13] Peixinho-Pena LF, Fernandes J, de Almeida AA, Novaes Gomes FG, Cassilhas R, Venancio DP, et al. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. ***Epilepsy Behav*** 2012; 25(3): 323-8.

[14] Golmohammadi R, Pejhan A, Azhdari-Zarmehri H, Mohammad-Zadeh M. The role of eth-anol on the anticonvulsant effect of valproic acid and cortical microvascular changes after epilepto-genesis in mice. ***Neurol Sci*** 2013; 34(7): 1125-31.

[15] Chen J, Yuan BQ. [Neurogenesis of hippo-campus following pentylenetrazol-induced status epilepticus in developing rats and the effect of MK-801 on neurogenesis]. ***Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*** 2006; 8(5): 421-4

[16] Aniol VA, Stepanichev MY, Lazareva NA, Gulyaeva NV. An early decrease in cell proli-feration after pentylenetetrazole-induced seizures. ***Epilepsy Behav*** 2011; 22(3): 433-41.

[17] Chae CH, Lee HC, Jung SL, Kim TW, Kim JH, Kim NJ, et al. Swimming exercise increases the level of nerve growth factor and stimulates neurogenesis in adult rat hippocampus. ***Neuro-science*** 2012; 212: 30-7.

[18] Baldwin KM, Cooke DA, Cheadle WG. Time course adaptations in cardiac and skeletal muscle to different running programs. ***J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*** 1977; 42(2): 267-72.

[19] Arida RM, Fernandes MJ, Scorza FA, Preti SC, Cavalheiro EA. Physical training does not influence interictal LCMRglu in pilocarpine-treated

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

rats with epilepsy. ***Physiol Behav*** 2003; 79(4-5): 789-94.
[20] Bartsch V, Díaz J, González I, Cavada G, Ocampo-Garcés A, Wyneken U. Electroencephalographic Characterization of Pentylenetetrazole Kindling in Rats and Modulation of Epileptiform Discharges by Nitric Oxide. ***Neurochem Res*** 2014; 39(2): 408-18.
[21] Gown AM, Willingham MC. Improved detection of apoptotic cells in archival paraffin sections: immunohistochemistry using antibodies to cleaved caspase 3. ***J Histochem Cytochem*** 2002; 50(4): 449-54.
[22] Gown AM, Willingham MC. Improved Detection of Apoptotic Cells in Archival Paraffin Sections: Immunohistochemistry Using Antibodies to Cleaved Caspase 3. ***J Histochem Cytochem*** 2002; 50(4): 449–54.
[23] Itoh T, Imano M, Nishida S, Tsubaki M, Hashimoto S, Ito A, et al. Exercise inhibits neuronal apoptosis and improves cerebral function following rat traumatic brain injury. ***J Neural Transm*** 2011; 118(9): 1263-72.
[24] Karimzadeh F, Jafarian M, Gharakhani M, Razeghi Jahromi S, Mohamadzadeh E, Khallaghi B, et al. Behavioural and histopathological assessment of the effects of periodic fasting on pentylenetetrazol-induced seizures in rats. ***Nutr Neurosci*** 2013; 16(4): 147-52.
[25] Overall RW, Walker TL, Leiter O, Lenke S, Ruhwald S, Kempermann G. Delayed and Transient Increase of Adult Hippocampal Neurogenesis by Physical Exercise in DBA/2 Mice. ***PLoS One*** 2013; 8(12): e83797.
[26] Naseer MI, Ullah I, Ullah N, Lee HY, Cheon EW, Chung J, et al. Neuroprotective effect of vitamin C against PTZ induced apoptotic neurodegeneration in adult rat brain. ***Pak J Pharm Sci*** 2011; 24(3): 263-8.
[27] Takechi K, Suemaru K, Kawasaki H, Araki H. [Impaired memory following repeated pentylenetetrazol treatments in kindled mice]. ***Yakugaku Zasshi*** 2012; 132(2): 179-82.
[28] Epps SA, Kahn AB, Holmes PV, Boss-Williams KA, Weiss JM, Weinshenker D. Antidepressant and anticonvulsant effects of exercise in a rat model of epilepsy and depression comorbidity. ***Epilepsy Behav*** 2013; 29(1): 47-52.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]