


بررسی تأثیر یک دوره فعالیت استقامتی بر تغییرات بافتی ناحیه شکمچ دنداندار هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار دیابتی

محمد رمی^۱، محمد فتحی^{۲*} , مسعود رحمتی^۲، محمد رضا تابنده^۳

^۱دانشجو، گروه تربیت بدنی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران؛ ^۲گروه تربیت بدنی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران؛ ^۳گروه علوم پایه، بخش

بیوشیمی و بیولوژی مولکولی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۸

تاریخ دریافت: ۹۶/۴/۶

چکیده:

زمینه و هدف: دیابت نوع ۱ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک است که با افزایش قند خون همراه است و می‌تواند سبب بروز اختلالاتی در دستگاه عصبی مرکزی شود. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی بافت‌شناسی اثرات محافظتی یک دوره تمرین استقامتی بر بافت‌شناسی ناحیه شکمچ دنداندار بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۰ سر موش صحرایی بالغ نر ویستار با ۱۰ هفته سن و میانگین وزن $245 \pm 9/4$ گرم به صورت تصادفی در ۴ گروه ۵ تایی: دیابتی کنترل، دیابتی تمرین کرده، سالم کنترل و سالم تمرین کرده قرار گرفتند. جهت القاء دیابت، از روش تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده گردید. ۴۸ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین و تأیید القاء دیابت، پروتکل تمرین استقامتی با شدت ۵۰٪-۵۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته اجرا گردید. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها آسان‌کشی و بافت هیپوکمپ آن‌ها استخراج شد. از نمونه‌های هیپوکمپ برش‌های ۵-۶ میکرومتری تهیه و با روش هماتوکسیلین-انئوزین رنگ‌آمیزی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، سطوح گلوکز خون در گروه دیابت تمرین کرده نسبت به دیابت کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). نتایج بافت‌شناسی نمونه‌ها نشان داد، تعداد سلول‌های آستروسیت و لیگودندروسیت ناحیه شکمچ دنداندار بافت هیپوکمپ متعاقب تمرین استقامتی نسبت به گروه‌های کنترل به صورت معنی‌داری افزایش یافت و تعداد سلول‌های میکروگلیا کاهش یافت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما اثرات ضد هیپرگلیسمی و ضد تخریب عصبی فعالیت بدنی استقامتی را تأیید کرد؛ بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت بدنی احتمالاً بتواند نقش مهمی در بهبود اختلالات عصبی در بیماران دیابت نوع ۱ داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۱، تمرین استقامتی، هیپوکمپ، تخریب عصب.

مقدمه:

گروهی از ناهنجاری‌های متابولیک تعریف می‌شود که به‌واسطه هایپرگلیسمی ناشی از نقص در ترشح انسولین یا مقاومت در برابر عمل انسولین و یا هر دو مشخص می‌شود (۳). انواع مختلفی از دیابت وجود دارد، اما رایج‌ترین شکل آن دیابت نوع ۱ و ۲ است. دیابت نوع ۱ به‌واسطه تخریب ذاتی سلول‌های بتای پانکراس مشخص شده و منجر به کمبود انسولین می‌شود (۴).

دیابت به عنوان خطری برای سلامتی در سراسر دنیا در حال گسترش است (۱). آخرین ارزیابی‌ها نشان می‌دهد که در حال حاضر ۴۱۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان مبتلا به دیابت هستند، و پیش‌بینی می‌شود که این آمار تا سال ۲۰۴۰ به ۶۴۲ میلیون نفر برسد (۲). دیابت شیرین (Diabetes Mellitus) شایع‌ترین اختلال متابولیک جدی در انسان است و به‌صورت کلینیکی به عنوان

دیابت شیرین اغلب سبب بروز اختلالاتی نظیر نفروپاتی (Nephropathy)، نوروپاتی (Neuropathy) و رتینوپاتی (Retinopathy) می‌شود. در حالی که بسیاری بر این باورند که دستگاه عصبی مرکزی (Central Nervuse System) از عوارض بیماری دیابت در امان است، با این حال، داده‌های جمع‌آوری شده از مطالعات بالینی و تجربی نشان می‌دهد که دیابت نیز می‌تواند سبب بروز اختلالاتی در CNS شود (۴).

در سال‌های اخیر، تحقیقات و مطالعات متعدد بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده است که دیابت اثرات منفی بر روی دستگاه عصبی مرکزی دارد (۵). تحقیقات نشان داده است که تحت شرایط التهابی پیشرفته ناشی از هایپرگلیسمی، فعالیت میکروگلیاها افزایش یافته و با رهایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی سبب باز شدن همی‌کانال‌های (Hemichannels) غشایی آستروسیت‌ها می‌شود. باز شدن همی‌کانال‌های غشایی گام نخست در شروع آبتشارهای نوروتوکسیک درون سلولی و پیشرفت مرگ سلولی در آستروسیت‌ها، نوروها و سلول‌های اولیگودندروسیت می‌باشد (۶). تحقیقی نشان داده است که دیابت اثرات مخربی بر روی نوروهای هیپوکمپ داشته و از طریق مکانیزم‌های متعدد و شناخته شده‌ای سبب آپوپتوز می‌شود (۷).

هیپوکمپ یک ساختار جفت شده نعلی شکل است. هیپوکمپ بخشی از دستگاه لیمبیک بوده که نقش مهمی در حافظه، احساس و سازگاری دارد (۸). هیپوکمپ یکی از حساس‌ترین مناطق مغز در برابر ناهنجاری‌های متابولیک نظیر دیابت ملیتوس است (۹). هم دیابت نوع ۱ و هم اختلال شناختی ناشی از دیابت اولین بار در سال ۱۹۲۲ گزارش شده است (۱۰). کاهش تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی، همگی سبب بروز اثرات منفی بر روی حافظه می‌شود که با آتروفی هیپوکمپ مرتبط است (۱۱). به طور ویژه گزارش شده است که قند خون بالا اثرات مخربی بر مناطق ویژه مغز همچون هیپوکمپ داشته و اختلالاتی همچون نقص یادگیری، حافظه، توانایی حل مسئله و

همچنین اختلالات ذهنی و حرکتی را در پی دارد (۱۲). نشان داده شده است که مرگ سلولی در دیابت و اختلالات تحلیل برنده مربوط به دستگاه عصبی مرکزی (تخریب عصب) متداول است (۱۳). در حال حاضر، با وجود تحقیقات گسترده و تلاش‌های آزمایشگاهی مداوم هیچ درمان موثری برای بیماری‌های تخریب عصب وجود ندارد (۱۴). با توجه به اینکه روش‌های درمانی استفاده شده برای درمان فرآیند تخریب عصبی ناشی از بیماری دیابت، اثربخشی ناچیزی داشته و یا دارای عوارضی نظیر اسیدوز و سوءهاضمه است (۱۵)، بنابراین، محققان به دنبال روش‌های جایگزینی برای پیشگیری و یا درمانی با عوارض کمتر در بیماران دیابتی هستند.

فعالیت بدنی فواید سلامتی متعددی نظیر افزایش طول عمر، محافظت در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، سرطان و بیماری‌های تخریب عصبی دارد (۱۶). محققان نشان دادند که ورزش سبب توسعه یادگیری و حافظه، تأخیر زوال شناختی مرتبط با سن و کاهش خطر تخریب عصب می‌شود (۱۷). همچنین تحقیق دیگری نشان داده است که فعالیت بدنی علاوه بر توسعه عملکرد رفتاری، سبب ارتقاء شکل پذیری سیناپسی در هیپوکمپ که ساختاری کلیدی برای یادگیری است، می‌شود (۱۸). Yoo و همکاران گزارش دادند که فعالیت بدنی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ فعالیت سلول‌های میکروگلیا را کاهش و متعاقب آن سطوح سایتوکین‌های التهابی را در هیپوکمپ کاهش می‌دهد (۱۹). همچنین نتایج تحقیق انجام شده نشان داد که تکثیر سلول‌های آستروسیت‌ها متعاقب ورزش با فرآیند رگ زایی در کورتکس و جسم مخطط حیوانات سالم جفت شده و تقویت این واحد توسط ورزش ممکن است از عملکرد سد خونی مغزی (Blood-brain-barrier)، متعاقب آسیب‌های مغزی، محافظت کند (۲۰). سازگاری‌های عصبی ناشی از فعالیت بدنی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های تخریب عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون و نوروپاتی دیابت بسیار سودمند به نظر می‌رسد (۲۱)، با این حال، سازوکارهای احتمالی اثر فعالیت بدنی بر اختلالات عصبی ناشی از

نگهداری گردیدند. حیوانات به مدت ۲ هفته با شرایط آزمایشگاه و نوار گردان مخصوص جوندگان آشنا شدند (۲۴). در طول مرحله آشنا سازی، به منظور آشنا شدن با شرایط آزمایشگاه، نوار گردان و دست کاری، حیوانات ۵ روز در هفته به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بر روی نوار گردان راه رفتند.

پس از آشنایی با محیط آزمایشگاه و نوار گردان، ۱۴ سر از موش‌های صحرایی مورد القای دیابت قرار گرفتند و پس از تأیید القای دیابت و متحمل شدن تلفاتی به تعداد ۴ سر موش صحرایی، ۲۰ موش صحرایی باقیمانده به روش تصادفی به ۴ گروه بدین شرح تقسیم شدند: (۱) گروه دیابتی تمرین (DT): این گروه شامل ۵ سر موش صحرایی بود که از طریق تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (Sigma) (USA, Streptozotocin) دیابتی شده و از هفته دوازدهم زندگی به مدت ۶ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین استقامتی انجام می‌دادند و پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند. (۲) گروه دیابتی کنترل (DC): این گروه شامل ۵ سر موش صحرایی بود که از طریق تزریق درون صفاقی STZ دیابتی شده و در هیچگونه برنامه تمرینی شرکت داده نشدند. این موش‌های صحرایی هم زمان با بقیه گروه‌ها تشریح شده و کلیه مراحل و آزمایش‌ها مطابق دیگر گروه‌ها بر روی آن‌ها انجام پذیرفت. (۳) گروه تمرینی سالم (HT): این گروه شامل ۵ موش صحرایی بود که همانند گروه DT در برنامه تمرینی نوار گردان شرکت داده شدند. (۴) گروه کنترل سالم (HC): این گروه شامل ۵ موش صحرایی بود که درگیر هیچ فعالیتی نبودند. این موش‌های صحرایی (گروه ۳ و ۴) نیز همزمان با بقیه گروه‌ها تشریح شده و کلیه مراحل و آزمایش‌ها مطابق دیگر گروه‌ها بر روی آن‌ها انجام گرفت.

پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، با تزریق درون صفاقی ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم محلول استرپتوزوتوسین (STZ) (Sigma, St. Louis MO, USA)، تهیه شده در بافر سترات تازه ۰/۵ مولار با pH= ۴/۵ دیابت القاء گردید. به موش‌های صحرایی غیر دیابتی نیز معادل حجمی

بیماری دیابت شیرین به‌خوبی روشن نیست. همچنین با وجود این که ارتباط بیماری دیابت شیرین با اختلالات دستگاه عصبی مرکزی و اثرات تخریبی آن بر بافت‌های عصبی به‌خوبی گزارش شده است، با این حال سازوکار درگیر در آن دقیقاً مشخص نیست (۲۲). از آنجایی که ساختمان هیپوکمپ، که شامل بخش‌هایی نظیر شاخ آمون (Cornu Ammonis)، شکنج دنداندار (Dentate Gyrus) و ناحیه ساییکولوم (Subiculum) است، ناحیه‌ای کلیدی از دستگاه عصبی مرکزی برای اشکال مختلف یادگیری و حافظه بوده و در برابر تغییرات هومئوستاز گلوکز بسیار حساس می‌باشد (۲۳) و با توجه به اهمیت اختلالات تخریب عصب در اعمال طبیعی مغز و اختلالات گزارش شده در عملکرد بافت هیپوکمپ بیماران دیابت شیرین، و از سوی دیگر عدم یافتن مطالعه‌ای که به صورت اختصاصی به بررسی تغییرات بافتی ناشی از تمرین استقامتی در سلول‌های عصبی ناحیه شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شیرین پرداخته باشد، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر یک دوره فعالیت استقامتی بر بافت‌شناسی ناحیه شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شیرین می‌باشد.

روش بررسی:

پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون به همراه گروه کنترل بوده و به شیوه‌ی آزمایشگاهی، با کد کمیته اخلاق پژوهش بر حیوانات به شماره 2017.2.LU.ECRA از دانشگاه لرستان، انجام شد. برای این منظور ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (Wistar) با ۱۰ هفته سن و میانگین توده بدنی $245 \pm 9/4$ گرم به عنوان نمونه تحقیق از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی لرستان خریداری شد. کلیه موش‌های صحرایی در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای 22 ± 3 درجه سانتی گراد، چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (شروع چرخه بیداری ساعت ۱۶) و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش

بیشینه) بر اساس مطالعه Chae و همکاران استفاده شد (۲۴)؛ بدین صورت که گروه‌های ورزشی در معرض تمرین نوار گردان (تردمیل حیوانی مدل آذرخش، شرکت مهندسی پیشرو اندیشه صنعت، ایران) برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. سرعت و مدت تمرین نوار گردان به تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته سوم، به ۱۷-۱۸ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم افزایش یافت. جهت رسیدن به سازگاری‌های به دست آمده در حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه داشته شدند (جدول شماره ۱).

بافر سیترات تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحی کوچک توسط لانس روی ورید دم موش‌های صحرایی، یک قطره خونروی نوار گلوکومتر قرار داده شد و قند خون با استفاده از دستگاه گلوکومتری (Roche Diagnostics K.K., Tokyo, Japan) قرائت گردید. موش‌های صحرایی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۲۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود، به عنوان موش‌های صحرایی دیابتی در مطالعه حاضر مورد استفاده قرار گرفتند (۲۵). با توجه به اینکه قند خون تمامی موش‌های صحرایی مورد تزریق قرار گرفته بالاتر از این مقدار بود، القاء دیابت در تمام ۱۴ سر موش‌های صحرایی گروه‌های دیابتی تأیید شد.

در پژوهش حاضر جهت تمرین استقامتی از شدت تمرینی متوسط (۵۵٪-۵۰٪ اکسیژن مصرفی

جدول شماره ۱: نمایش عددی پروتکل در هفته‌های مختلف

هفته	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
مدت تمرین (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت نوارگردان (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۸	۱۸

بر روی اسلاید شیشه‌ای تثبیت شدند. در مرحله آخر، اسلایدهای شیشه‌ای به وسیله روش معمول هماتوکسیلین-اؤزین (Hematoxylin and Eosin stain (H and E)) رنگ آمیزی شدند (۲۶).

در مطالعه میکروسکوپی تعداد آستروسیت‌ها (Astrocytic)، الیگودندروسیت‌ها (Oligodendrocyte) و میکروگلیاها (Microglial) در بزرگنمایی ۴۰X (برای هر نمونه ۵ اسلاید میکروسکوپی و در هر اسلاید ۵ میدان میکروسکوپی) در بخش شکنج دندان‌دار اندازه‌گیری و شمارش شدند. در این مرحله از نرم افزار Dinocapture و عدسی ANMO Dino-Eye Microscope AM- 423X، تایوان) استفاده شد. در رنگ آمیزی‌های H and E، سلول‌های آستروسیت را می‌توان با توجه به هسته بیضی شکل و روشن آن‌ها تشخیص داد. این سلول‌ها دارای

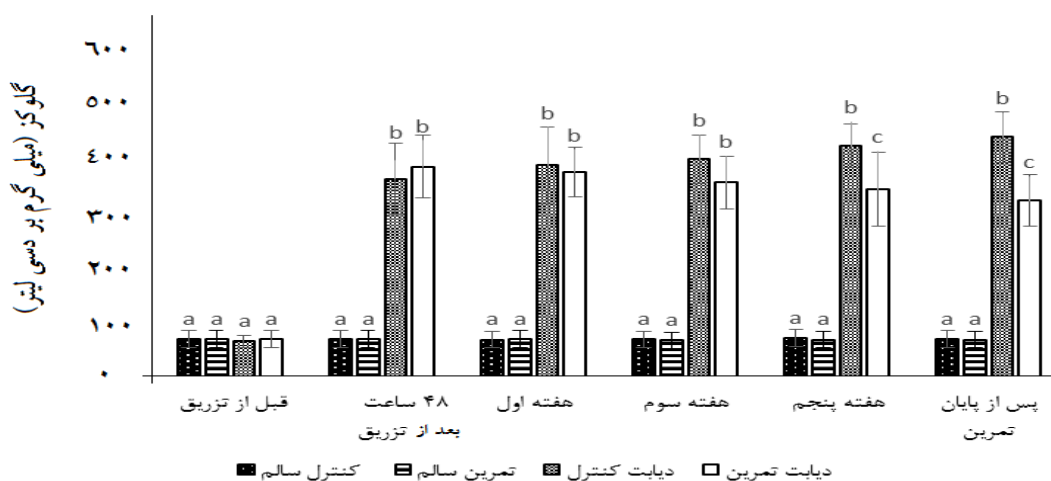
در پایان ۶ هفته برنامه تمرینی، ۱۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی توسط تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین (75 mg/kg^{-1}) و زایلازین (5 mg/kg^{-1}) بی‌هوش شده و پس از جدا کردن سر توسط گیوتین و تحت شرایط استریل بافت هیپوکمپ جدا شده و در محلول فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. بعد از ۲۴ ساعت بافت هیپوکمپ خارج شده و درون محلول تازه فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس بافت هیپوکمپ به وسیله اتانول آب‌زدایی شده (۷۰٪ به مدت ۲۴ ساعت، ۹۰٪ به مدت ۱ ساعت و ۱۰۰٪ به مدت ۱ ساعت) و سپس توسط گزیرلول پاکسازی شده و در پارافین جاسازی شد. در مرحله بعد، نمونه‌ها توسط دستگاه میکروتوم (Leica RM2025, Germany) با ضخامت ۵ میکرون برش داده شده و پس از طی مراحل متداول تثبیت بافتی،

برای مقایسه زوجی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری نیز $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت.

یافته‌ها:

در شروع برنامه تمرینی سطح گلوکز خون به صورت معنی داری ۴۸ ساعت پس از القای دیابت توسط استریتوزوتوسین در موش‌های گروه‌های دیابتی افزایش یافت ($P \leq 0/001$) و پس از ۶ هفته تمرین استقامتی در مقایسه با گروه‌های سالم همچنان از اختلاف معنی داری برخوردار بود ($P \leq 0/001$)؛ همچنین، در پایان برنامه تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه دیابت کنترل به صورت معنی داری پایین‌تر بود ($P \leq 0/001$) (نمودار شماره ۱).

بزرگ‌ترین هسته در میان سلول‌های گلیا می‌باشند. همچنین در مقطع بافتی سلول‌های الیگودندروسیت دارای هسته کوچک کروی و تیره (هتروکروماتین) می‌باشند. در رنگ آمیزی‌های H and E، می‌توان میکروگلیاها را توسط هسته کوچک، کشیده و هتروکروماتین آن‌ها شناسایی نمود (۲۷). همچنین با استفاده از اطلس دستگاه عصبی مرکزی ناحیه شکنج دنداندار در مقطع عرضی هیپوکمپ شناسایی و عملیات اندازه‌گیری و شمارش انجام شد (۲۸). برای گزارش داده‌ها در نمودارها و جداول از میانگین \pm انحراف معیار) استفاده شد. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها و همسان بودن واریانس‌ها به ترتیب با استفاده از آزمون‌های کولموگروف-اسمیرنوف و leven ارزیابی شد. از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه برای مقایسه تغییرات تعداد سلول‌ها و قند خون بین گروه‌های مختلف استفاده شد. به دنبال آنالیز واریانس

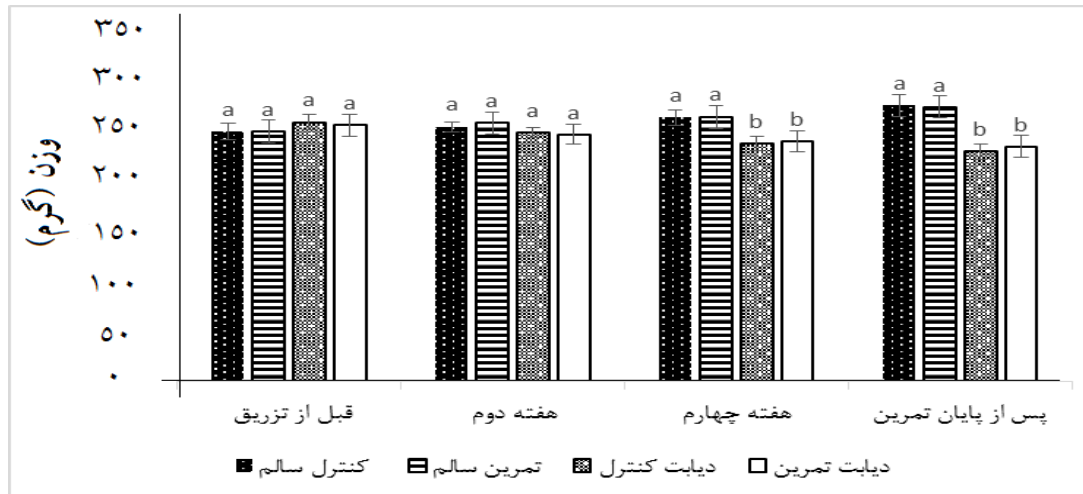


نمودار شماره ۱: سطح سرمی گلوکز ناشتا (میانگین \pm انحراف معیار) در موش‌های صحرایی گروه‌های مختلف

حروف نامتشابه بیانگر وجود اختلاف آماری معنی‌دار در بین گروه‌ها می‌باشد ($P < 0/05$).

به صورت معنی داری کمتر بود ($P = 0/003$). نتایج تحلیل‌های آماری نشان داد که میانگین تغییرات وزن گروه‌های تمرین کرده سالم نسبت به کنترل سالم معنی دار نبود ($P = 0/09$). همچنین، میانگین تغییرات وزن گروه‌های دیابت تمرین کرده نسبت به کنترل دیابت اگرچه پس از ۶ هفته تمرین افزایش یافت، اما این افزایش معنی دار نبود ($P = 0/09$) (نمودار شماره ۲).

وزن اولیه گروه‌ها اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشت ($P \geq 0/05$)، اما در پایان پژوهش، میانگین تغییرات وزن موش‌های گروه کنترل دیابت نسبت به کنترل سالم و نیز گروه دیابتی تمرین کرده نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معنی داری کمتر بود (به ترتیب $P = 0/003$ و $P = 0/004$). میانگین تغییرات وزن گروه دیابت تمرین کرده نسبت به گروه سالم تمرین کرده



نمودار شماره ۲: تغییرات وزن (میانگین \pm انحراف معیار) در موش‌های گروه‌های مختلف

حروف نامتشابه بیانگر وجود اختلاف آماری معنی‌دار در بین گروه‌ها می‌باشد ($P < 0/05$).

چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که بین تعداد سلول‌های آستروسیت، اولیگودندروسیت و میکروگلیا در هر دو لایه چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P \leq 0/05$) (جدول شماره ۲).

نتایج ارزیابی بافتی مقاطع رنگ‌آمیزی شده با همتوکسیلین و اتوزین، ناحیه شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ و لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است. نتایج مشاهدات میکروسکوپی نشان داد که تغییرات قابل توجهی در تعداد سلول‌های عصبی ناحیه شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های سالم ایجاد گردید. نتایج تحلیل واریانس بین گروه‌های مختلف در دو لایه

جدول شماره ۲: نتایج تحلیل واریانس بین گروه‌های مختلف در دو لایه چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه

شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ

ناحیه شکنج دنداندار					
لایه مولکولار			لایه چند شکلی-هرمی		
مقدار F	سطح معنی داری	نوع سلول	مقدار F	سطح معنی داری	نوع سلول
۱۶/۷۱	۰/۰۰۱	آستروسیت	۲۷/۳۸	۰/۰۰۱	آستروسیت
۳۱/۷۸	۰/۰۰۱	اولیگودندروسیت	۱۳/۱۶	۰/۰۰۲	اولیگودندروسیت
۲۶/۲۳	۰/۰۰۱	میکروگلیا	۷/۴۱	۰/۰۱۱	میکروگلیا

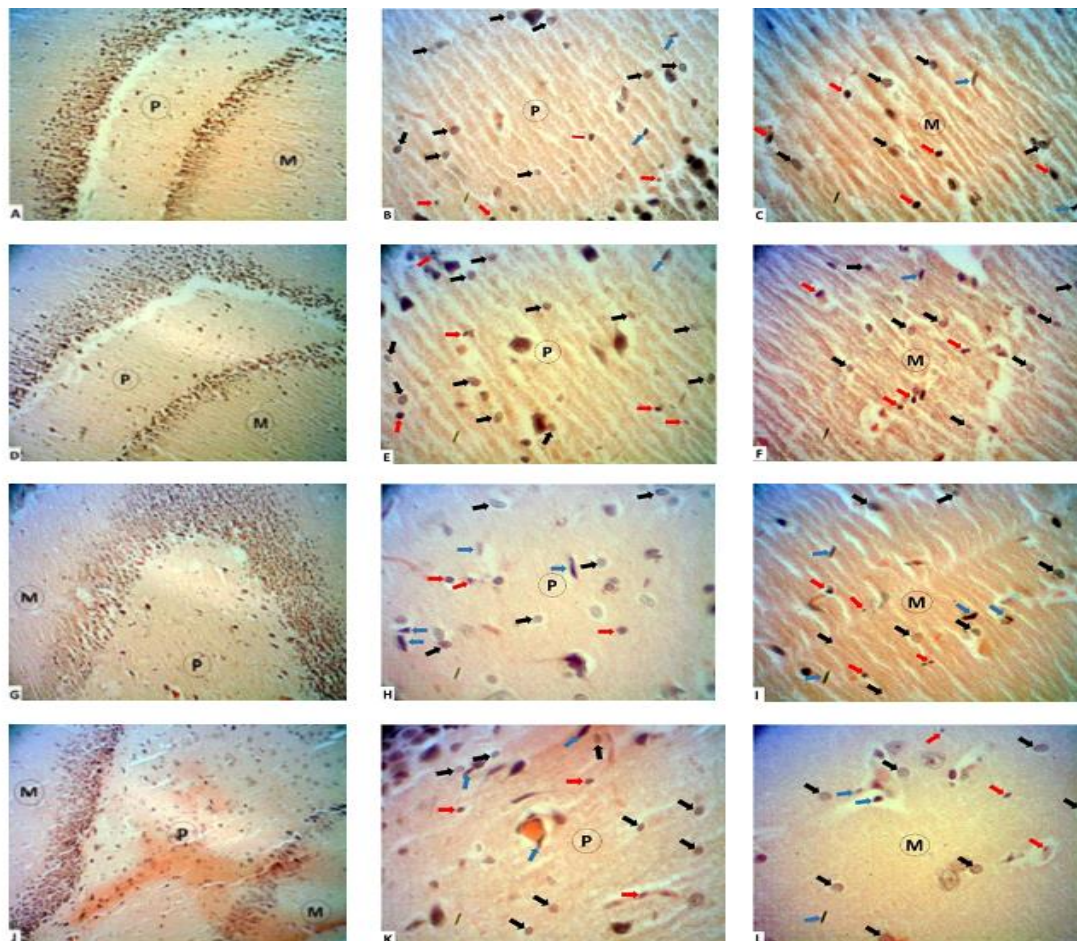
اختلاف آماری معنی‌دار در سطح ($P < 0/05$) می‌باشد.

بافت هیپوکمپ، هم در لایه چند شکلی-هرمی و هم در لایه مولکولار، در موش‌های صحرایی دیابتی نسبت به

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که تعداد سلول‌های آستروسیت و اولیگودندروسیت در ناحیه شکنج دنداندار

صحرائی دیابتی نسبت به موش‌های صحرائی سالم به صورت معنی داری بیشتر بود (به ترتیب $P=0/027$ و $P=0/025$) (جدول شماره ۳).

موش‌های صحرائی سالم به صورت معنی داری کاهش یافت ($P\leq 0/05$). اما، تعداد سلول‌های میکروگلیا در لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار در موش‌های



تصویر شماره ۱: مقطع بافتی ناحیه شکنج دنداندار بافت هیپوکمپ موش صحرائی

A: لایه‌های چند شکلی-هرمی (P) و مولکولار (M) ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ در گروه کنترل سالم (H and $E \times 10$); B-C: لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار در گروه کنترل سالم (پیکان‌های سیاه سلول‌های آستروسیت، پیکان‌های قرمز سلول‌های الیگودندروسیت و پیکان‌های آبی سلول‌های میکروگلیا را نشان می‌دهد). D: لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ در گروه تمرین سالم (H and $E \times 10$); E-F: افزایش تعداد سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت و کاهش تعداد سلول‌های میکروگلیا در لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار در گروه تمرین سالم نسبت به گروه کنترل سالم قابل توجه است (H and $E \times 40$); G: لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ در گروه دیابت کنترل (H and $E \times 10$); H-I: کاهش تعداد سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت و افزایش تعداد سلول‌های میکروگلیا در لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه کنترل سالم و تمرین سالم قابل توجه است (H and $E \times 40$); J: لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار هیپوکمپ در گروه دیابت تمرین (H and $E \times 10$); K-L: افزایش تعداد سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت و کاهش تعداد سلول‌های میکروگلیا در لایه‌های چند شکلی-هرمی و مولکولار ناحیه شکنج دنداندار در گروه دیابت تمرین نسبت به گروه کنترل دیابت قابل توجه است، در حالی که تفاوت قابل توجهی را با گروه کنترل سالم نشان نمی‌دهد (H and $E \times 40$).

شکلی-هرمی (به ترتیب $P=0/02$ و $P=0/03$) و مولکولار (به ترتیب $P=0/006$ و $P=0/03$) ناحیه شکنج دندان‌دار بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی گروه تمرین کرده دیابتی نسبت به گروه دیابت کنترل به صورت معنی داری بیشتر بود. در حالی که، نتایج نشان داد که تعداد سلول‌های میکروگلیا در لایه‌های چند شکلی-هرمی ($P=0/04$) و مولکولار ($P=0/001$) در موش‌های صحرایی گروه تمرین کرده دیابتی نسبت به گروه دیابت کنترل به صورت معنی داری کاهش یافته است ($P<0/05$) (جدول شماره ۳).

همچنین نتایج نشان داد که پس از پایان ۶ هفته تمرین استقامتی، نتایج مشاهدات میکروسکوپی نشان داد که میانگین تعداد سلول‌های آستروسیت و اولیگودندروسیت در لایه‌های چند شکلی-هرمی (هر دو نوع سلول $P=0/9$) و مولکولار (به ترتیب $P=0/7$ و $P=0/9$) ناحیه شکنج دندان‌دار بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی گروه تمرین کرده دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد ($P>0/05$). همچنین میانگین تعداد سلول‌های آستروسیت و اولیگودندروسیت در لایه‌های چند

جدول شماره ۳: میانگین و انحراف معیار تعداد سلول‌های آستروسیت، اولیگودندروسیت و میکروگلیا در لایه‌های مختلف هیپوکمپ در موش‌های صحرایی گروه‌های کنترل سالم، تمرین سالم، دیابت کنترل و گروه دیابت تمرین

ناحیه لایه	سلول	گروه دیابت تمرین	گروه دیابت کنترل	گروه تمرین سالم	گروه کنترل سالم
شکلی دندان‌دار	چند شکلی-هرمی	$a19/6 \pm 1/5$	$b31 \pm 4$	$c11/3 \pm 1$	$a25/7 \pm 1/1$
	اولیگودندروسیت	$a17/8 \pm 0/7$	$a22/9 \pm 3/5$	$b10/5 \pm 1/6$	$a17/6 \pm 2/8$
	میکروگلیا	$a2/8 \pm 0/6$	$a2 \pm 0/5$	$b7/2 \pm 2/7$	$a4/2 \pm 0/5$
	آستروسیت	$a24/5 \pm 1/5$	$a28/9 \pm 1/1$	$b19/1 \pm 2/3$	$a25/9 \pm 1/7$
	اولیگودندروسیت	$a16/8 \pm 1/8$	$b25/2 \pm 2/7$	$c11/3 \pm 0/8$	$a16/2 \pm 1/5$
	میکروگلیا	$a5/5 \pm 0/6$	$b2/6 \pm 0/6$	$c8/3 \pm 1/6$	$b2/6 \pm 0/3$

حروف نامتشابه در هر ردیف نشان دهنده اختلاف آماری معنی‌دار در سطح ($P<0/05$) می‌باشد.

بحث:

افزایش یافت. افزایش واکنش گلیال ویژگی رایج آسیب مغزی در دیابت است (۲۹) و معمولاً پس از آسیب‌های مختلف، از جمله استرس اکسیداتیو دیده می‌شود. در بیماری دیابت به دلیل قند خون بالا، گونه‌های اکسیژن و نیتروژن فعال افزایش می‌یابد که سبب اکسیده شدن پروتئین‌ها، آسیب DNA، افزایش

در مطالعه حاضر دیابت القاء شده با STZ در هیپوکمپ موش‌های صحرایی ارزیابی شده و اثرات محافظتی احتمالی فعالیت ورزشی از راه بررسی تغییرات تعداد سلول‌های گلیال مورد پژوهش قرار گرفت. در این پژوهش، واکنش گلیال در هیپوکمپ موش‌های صحرایی دیابتی، ۶ هفته بعد از تزریق STZ،

محصولات پر اکسیداسیون لیپیدی در غشای سلولی و افزایش مرگ نوروها و استرس اکسیداتیو مزمن می‌شود (۳۰)؛ بنابراین در مطالعه فوق آثار هایپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق درون صفاقی STZ در پاسخ گلیال موش‌های صحرایی و نیز آثار محافظتی ۶ هفته فعالیت استقامتی در برابر هایپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو و واکنش گلیال مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۶ هفته تمرین استقامتی موجب کاهش معنی‌دار غلظت گلوکز خون در گروه تمرین دیابتی شده است. مطالعات نشان می‌دهند که ورزش می‌تواند جهت کاهش سطح گلوکز پلاسما در طول ورزش و پس از آن مفید واقع شود. همچنین نشان داده شده ورزش می‌تواند حساسیت انسولینی را نیز افزایش دهد (۳۱). مطالعات گذشته نشان داده است که هایپرگلیسمی به واسطه فعال کردن گیرنده N-Methyl-D-aspartate (NMDA) ورود کلسیم به درون نوروها را افزایش می‌دهد و ممکن است به واسطه فعال کردن آبشارهای رها کننده رادیکال‌های آزاد سبب مسمومیت نوروئی و متعاقب آن مرگ نوروئی شود (۳۲). تحقیق اخیر نشان داده که آسیب اکسایشی در هیپوکمپ هنگام فعالیت با شدت زیر بیشینه کاهش یافته و ورزش منظم می‌تواند با اثر ضد اکسایشی عملکرد حافظه را ارتقاء دهد (۳۳). سازگاری‌های عصبی ناشی از فعالیت بدنی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های تخریب عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون و نوروپاتی دیابت بسیار سودمند به نظر می‌رسد (۲۱). ویژگی مشترک بیماری‌های متابولیکی از جمله دیابت، فعال سازی مزمن و درجه پایین سیستم التهابی است (۳۴). این التهاب ممکن است سرانجام از بافت‌های محیطی به مغز گسترش یابد. شواهد اخیر نشان داده‌اند که التهاب عصبی یک مکانیزم علت و معلولی مهم در بیماری‌های تخریب عصبی است (۳۵).

آستروسیت‌ها نقش مهمی در بسیاری از اعمال فیزیولوژیک مغز ایفا می‌کنند. این سلول‌ها با ذخیره

گلیکوژن و آزادسازی گلوکز، به عنوان منبع ذخیره انرژی محسوب می‌شوند (۲۷). الیگودندروسیت‌های موجود در ماده سفید با تشکیل غلاف میلین در اطراف اکسون‌ها، باعث تسریع انتقال پتانسیل فعال در دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند (۲۷). مطالعه حاضر نشان داد که تعداد سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت ناحیه شکنج دندانه‌دار بافت هیپوکمپ در موش‌های صحرایی دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت و متعاقب ۶ هفته تمرین استقامتی بر روی تردمیل این تغییرات بهبود یافت و علاوه بر جلوگیری از کاهش تعداد سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت، روند افزایش تعداد این سلول‌ها را بهبود بخشید. این نتایج با یافته‌های De Senna و همکاران، با وجود تفاوت در نوع روش تمرینی و حجم تمرین، همخوانی دارد (۲۷). فعالیت بدنی شاخص‌هایی مانند نوروژنزی (Neurogenesis)، تقویت طولانی مدت (Long-term potentiation)، شکل‌پذیری سیناپسی و به علاوه افزایش بیان فاکتورهای نورو تروفیک را گسترش داده و نیز از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند (۳۶-۳۹). در مقابل، هایپرگلیسمی مرتبط با دیابت منجر به کاهش نوروژنزی و افزایش استرس اکسیداتیو و مرگ نوروئی می‌شود (۴۰، ۴۱).

میکروگلیاها در شرایط فیزیولوژی خاص، فاکتورهای مغزی را ساخته و آزاد می‌کنند. در پاسخ به آسیب‌های دستگاه عصبی مرکزی این سلول‌ها تکثیر یافته و ویژگی‌های دفاعی و حتی گاهی سیتوتوکسیک از خود نشان می‌دهند. میکروگلیاها فعال شده با ترشح سیتوکین‌هایی شامل فاکتور نکروز تومور $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ می‌توانند بر انتقال سیناپسی و نوروژنزی تأثیر بگذارند. این سلول‌ها ظاهراً نقش‌های اصولی در بیماری‌های مهمی نظیر عفونت‌های ویروسی، اختلالات خود ایمنی و تخریب عصبی (Neurodegeneration) نظیر دیابت، ایفا می‌کنند (۱۹).

Orellana و همکاران بیان کردند که در حین فرآیندهای التهابی در بیماری‌های تخریب عصب، باز شدن همی کانال‌ها ایمنی سلول‌های عصبی را کاهش

می‌دهد (۴۲). افزایش فعالیت همی کانال‌ها منجر به رهاش مولکول‌های نوروتوکسیک (Neurotoxic) مانند گلوتامات و ATP شده که می‌توانند باعث رهاش بیشتر سایتوکین‌ها در میکروگلیاها شوند. سپس باز شدن همی کانال‌ها می‌تواند باعث افزایش کلسیم، به واسطه‌ی فعالیت گیرنده‌های NMDA و P2X به ترتیب توسط گلوتامات و ATP شود. همانگونه که در بیماری‌های دیابت میلیتوس و آلزایمر مشاهده می‌شود، فرآیندهای تخریب عصب که با التهاب عصبی همراه هستند، ممکن است باعث افزایش فعالیت همی کانال‌های آستروگلیال و نورونی شود که منجر به مرگ سلول و تخریب عملکرد CNS می‌شود (۴۳). نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد که فعالیت استقامتی علاوه بر افزایش تعداد سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت ناحیه شکنج دندان‌دار بافت هیپوکمپ در موش‌های صحرایی گروه‌های تمرین کرده سالم و تمرین کرده دیابتی نسبت به گروه‌های کنترل سالم و کنترل دیابتی، سبب کاهش سلول‌های میکروگلیا در ناحیه شکنج دندان‌دار بافت هیپوکمپ، در هر دو لایه چند شکلی-هرمی و مولکول‌ها، می‌شود. این نتایج با یافته‌های تحقیق Yoo و همکاران هم خوانی داشت (۱۹). آن‌ها در مطالعه خود بیان کردند که فعالیت ورزشی بر روی تردمیل به صورت معنی داری سلول‌های میکروگلیا را کاهش داده و افزایش شاخص‌های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ ، IL-6 و IL-1 β ناشی از دیابت نوع ۲ را تعدیل می‌کند. سلول‌های میکروگلیا در پاسخ به آسیب‌های دستگاه عصبی مرکزی تکثیر یافته و بلافاصله پس از فعال شدن به ماکروفاژهایی تبدیل می‌شوند که دارای توانایی ارائه آنتی ژن و فاگوسیتوز هستند (۴۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغییرات قابل توجهی در بافت‌شناسی هیپوکمپ موش‌های دیابتی به دنبال توسعه برنامه‌های تمرینی ورزشی اتفاق می‌افتد که می‌تواند نشان دهنده تأثیر سودمند فعالیت ورزشی اصولی بر هومئوستاز دستگاه عصبی مرکزی باشد. لذا در صورت انجام مطالعات تکمیلی و تأیید احتمالی، این نتایج می‌توانند در پیشگیری و در درمان اختلالات ناشی از تخریب عصب بیماران دیابتی نیز مورد استفاده قرار گیرند.

نتیجه‌گیری:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغییرات قابل توجهی در بافت‌شناسی هیپوکمپ موش‌های دیابتی به دنبال توسعه برنامه‌های تمرینی ورزشی اتفاق می‌افتد که می‌تواند نشان دهنده تأثیر سودمند فعالیت ورزشی اصولی بر هومئوستاز دستگاه عصبی مرکزی باشد. لذا در صورت انجام مطالعات تکمیلی و تأیید احتمالی، این نتایج می‌توانند در پیشگیری و در درمان اختلالات ناشی از تخریب عصب بیماران دیابتی نیز مورد استفاده قرار گیرند.

تشکر و قدردانی:

این پژوهش حاصل رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی (گرایش عصبی-عضلانی) دانشگاه

نتایج مطالعه Li و همکاران نشان داد که فعالیت ورزشی سبب تکثیر سلول‌های آستروسیت در کورتکس و جسم مخطط حیوانات سالم می‌شود (۲۰). یافته‌های جدید نشان می‌دهند که فعالیت آستروسیت‌ها احتمالاً نشان دهنده فعالیت نورونی بوده و همچنین آستروسیت‌ها نه تنها قادر به انتقال سیگنال به یکدیگر بلکه حتی به

لرستان است که در تاریخ ۱۳۹۵/۱۱/۲۷ و با شماره
معاونت پژوهشی دانشگاه لرستان و همکاری دانشگاه
شهادت چمران اهواز تشکر و قدردانی می‌شود. ۹۶۸/ت گک به تصویب رسیده است. بدین وسیله از

منابع:

1. Rahbarian R, Sadooghi SD. Investigating the effects of aqueous extract of asafoetida resin on the serum level of insulin and blood glucose in type 1 diabetic rats. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2014; 16(3): 16-21.
2. Firanescu A-G, Popa A, Sandu M-M, Protasiewicz DC, Popa SG, Moța M. The global prevalence and incidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2016; 23(3): 319-26.
3. Cosson E. Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2010; 36(6): 538-48.
4. Tran L, Zielinski A, Roach AH, Jende JA, Householder AM, Cole EE, et al. Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: Oral medications. *Ann Pharmacother.* 2015; 49(5): 540-56.
5. Ho N, Sommers MS, Lucki I. Effects of diabetes on hippocampal neurogenesis: Links to cognition and depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(8): 1346-62.
6. Gajardo-Gomez R, Labra VC, Orellana JA. Connexins and pannexins: new insights into microglial functions and dysfunctions. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 86.
7. Sun LJ, Hou XH, Xue SH, Yan F, Dai YJ, Zhao CH, et al. Fish oil modulates glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in diabetes-induced hippocampal neurons apoptosis. *Brain Res.* 2014; 1574: 37-49.
8. Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* 1992; 99(2): 195-231.
9. Pamidi N, Satheesha Nayak BN. Effect of streptozotocin induced diabetes on rat hippocampus. *Bratisl Lek Listy.* 2012; 113(10): 583-8.
10. Fischer AE, Dolger H. Behavior and psychologic problems of young diabetic patients; a ten to twenty year survey. *Arch Intern Med.* 1946; 78(6): 711-32.
11. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004; 63(7): 1187-92.
12. Toth C. Diabetes and neurodegeneration in the brain. *Handb Clin Neurol.* 2014; 126: 489-511.
13. Zhang X, Xu L, He D, Ling S. Endoplasmic reticulum stress-mediated hippocampal neuron apoptosis involved in diabetic cognitive impairment. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 924327.
14. Ang ET, Tai YK, Lo SQ, Seet R, Soong TW. Neurodegenerative diseases: Exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. *Front Aging Neurosci.* 2010; 2(5): 66-9.
15. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2015; 84: 22-38.
16. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008; 454(7203): 463-9.
17. 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.
18. Farmer J, Zhao X, Van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats *in vivo*. *Neuroscience.* 2004; 124(1): 71-9.

19. Yoo DY, Chae J, Jung HY, Yim HS, Kim JW, Nam SM, et al. Treadmill exercise is associated with reduction of reactive microgliosis and pro-inflammatory cytokine levels in the hippocampus of type 2 diabetic rats. *Neurol Res.* 2015; 37(8): 732-8.
20. Li J, Ding YH, Rafols JA, Lai Q, McAllister JP, 2nd, Ding Y. Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neurosci Lett.* 2005; 386(3): 160-4.
21. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010; 411(12): 785-93.
22. Meek TH, Morton GJ. Leptin, diabetes, and the brain. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(3): S534-42.
23. Reagan LP. Insulin signaling effects on memory and mood. *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7(6): 633-7.
24. Chae CH, Jung SL, An SH, Park BY, Wang SW, Cho IH, et al. Treadmill exercise improves cognitive function and facilitates nerve growth factor signaling by activating mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase1/2 in the streptozotocin-induced diabetic rat hippocampus. *Neuroscience.* 2009; 164(4): 1665-73.
25. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001; 50(6): 537-46.
26. Bancroft JD, Gamble M. *Theory and Practice of Histological Techniques.* London: Churchill Livingstone; 2007.
27. De Senna PN, Ilha J, Baptista PP, Do Nascimento PS, Leite MC, Paim MF, et al. Effects of physical exercise on spatial memory and astroglial alterations in the hippocampus of diabetic rats. *Metab Brain Dis.* 2011; 26(4): 269-79.
28. Cui D, Daley WP, Fratkin JD, Haines DE, Lynch JC, Naftel JP, et al. *Atlas of histology: With functional and clinical correlations.* USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
29. Saravia FE, Revsin Y, Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez SL, Roig P, Lima A, et al. Increased astrocyte reactivity in the hippocampus of murine models of type 1 diabetes: the nonobese diabetic (NOD) and streptozotocin-treated mice. *Brain Res.* 2002; 957(2): 345-53.
30. Graves DT, Liu R, Oates TW. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: Impact on periodontal pathosis. *Periodontol 2000.* 2007; 45: 128-37.
31. Chen Z, He Y, Song C, Dong Z, Su Z, Xue J. Sericin can reduce hippocampal neuronal apoptosis by activating the Akt signal transduction pathway in a rat model of diabetes mellitus. *Neural Regen Res.* 2012; 7(3): 197-201.
32. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjo BK, Warner DS. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke.* 2000; 31(1): 183-92.
33. Bertram S, Brixius K, Brinkmann C. Exercise for the diabetic brain: How physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients. *Endocrine.* 2016; 53(2): 350-63.
34. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg.* 2011; 54(3): 819-31.
35. van Dijk G, van Heijningen S, Reijne AC, Nyakas C, van der Zee EA, Eisel UL. Integrative neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2015; 9: 173.
36. Kim HB, Jang MH, Shin MC, Lim BV, Kim YP, Kim KJ, et al. Treadmill exercise increases cell proliferation in dentate gyrus of rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Diabetes Complications.* 2003; 17(1): 29-33.

37. Reisi P, Babri S, Alaei H, Sharifi MR, Mohaddes G, Noorbakhsh SM, et al. Treadmill running improves long-term potentiation (LTP) defects in streptozotocin-induced diabetes at dentate gyrus in rats. *Pathophysiology*. 2010; 17(1): 33-8.
38. Gomes Da Silva S, Unsain N, Masco DH, Toscano-Silva M, De Amorim HA, Silva Araujo BH, et al. Early exercise promotes positive hippocampal plasticity and improves spatial memory in the adult life of rats. *Hippocampus*. 2012; 22(2): 347-58.
39. Stranahan AM, Lee K, Becker KG, Zhang Y, Maudsley S, Martin B, et al. Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. *Neurobiol Aging*. 2010; 31(11): 1937-49.
40. Alvarez EO, Beauquis J, Revsin Y, Banzan AM, Roig P, De Nicola AF, et al. Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behav Brain Res*. 2009; 198(1): 224-30.
41. Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006; 537(1-3): 106-10.
42. Orellana JA, Martinez AD, Retamal MA. Gap junction channels and hemichannels in the CNS: Regulation by signaling molecules. *Neuropharmacology*. 2013; 75: 567-82.
43. Orellana JA, Froger N, Ezan P, Jiang JX, Bennett MV, Naus CC, et al. ATP and glutamate released via astroglial connexin 43 hemichannels mediate neuronal death through activation of pannexin 1 hemichannels. *J Neurochem*. 2011; 118(5): 826-40.
44. Wang H, Cao Y, Chiang CY, Dostrovsky JO, Sessle BJ. The gap junction blocker carbenoxolone attenuates nociceptive behavior and medullary dorsal horn central sensitization induced by partial infraorbital nerve transection in rats. *Pain*. 2014; 155(2): 429-35.

The study of effect an endurance exercise on histological changes of dentate gyrus region of the hippocampus in diabetic male Wistar Rats

Rami M¹, Fathi M^{2*}, Rahmati M², Tabandeh MR³

¹Student, Physical Education Dept., Lorestan University, Lorestan, I.R. Iran; ²Physical Education Dept., Lorestan University, Lorestan, I.R. Iran; ³Basic Sciences Dept., Biochemistry and Molecular Biology Division., Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R. Iran.

Received: 27/Jun/2017 Accepted: 30/Oct/2017

Background and aims: Type 1 diabetes is the most common metabolic disease which is associated with high blood glucose and can cause disorders in the Central nervous system. The aim of the present study was to evaluate the protective effect of endurance training on histology of dentate gyrus region of the hippocampus of rats with experimental diabetes.

Methods: In this experimental study, 20 adult male Wistar rats, 10 weeks of age and weight average 245 ± 9.4 g were randomly divided into four groups: Diabetic, trained diabetes, healthy control and the healthy trained groups. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of Streptozotocin (45 mg/kg). 48 h after Streptozotocin injection and diabetes confirmation, the moderate endurance activity was performed under 50-55% Maximal oxygen uptake for a six-week period and 5 sessions in a week. 24 hours after the last training session, rats were anesthetized and sacrificed and then the hippocampus was separated. Sections with 5-6micron were prepared and stained with Hematoxylin and Eosin staining method.

Results: The results showed that blood glucose levels had lower level in diabetic trained rats compared to diabetic control animals ($P < 0.05$). Histological results demonstrated that the numbers of astrocytes and oligodendrocytes were increased in the dentate gyrus of the hippocampus after endurance training compared to the control group, while the number of microglial cells were significantly decreased ($P < 0.05$).

Conclusion: Our findings confirmed the anti-hyperglycemia and anti-neurodegenerative effects of endurance exercise in diabetes status. So, it seems that physical activity plays an important role on improvement of the nervous complications in type 1 diabetes patients.

Keywords: Type 1 diabetes, Endurance Training, Hippocampus, Neurodegeneration.

Cite this article as: Rami M, Fathi M, Rahmati M, Tabandeh MR. The study of effect an endurance exercise on histological changes of dentate gyrus region of the hippocampus in diabetic male Wistar Rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2018; 20(5): 66-79.

***Corresponding author:**

Physical Education Dept., University of Lorestan, Lorestan, I.R. Iran. Tel: 00989163972041,
E-mail: javidfathi@gmail.com