

The Effect of a Course of Swimming Exercises and Minocycline Medication After Childhood Infection on Anxiety and Malondialdehyde Levels in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of NMRI Mice

Rogayeh Mahdavi¹ , Saeed Naghibi^{2✉} , Ali Barzegari³ 

1. Department of Exercise Physiology, Payame Noor University, Tehran PO Box 3697-19395, Iran.
E-mail: m423rog@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Payame Noor University, Tehran PO Box 3697-19395, Iran.
E-mail: sdnaghibi@pnu.ac.ir
3. Department of Exercise Physiology, Payame Noor University, Tehran PO Box 3697-19395, Iran.
E-mail: ali_barzegari@pnu.ac.ir

Article Info	ABSTRACT
Article type: Research	Introduction: Infection in infancy increases the level of anxiety. This study aimed to investigate the effect of a course of swimming exercises (Ex) and minocycline (Min) medication after childhood infection on the levels of anxiety and malondialdehyde (MDA) in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice.
Article history: Received: 14 Desember 2022 Received in revised form: 13 February 2023 Accepted: 14 February 2023 Published online: 20 February 2023	Methods: To induce infection, on the third and fifth days after birth, the mice received lipopolysaccharide (LPS) for 15 days. Mice were divided into five Control, LPS, LPS + Min, LPS + Ex, and LPS + Ex + Min groups. The duration of the course was four weeks and the dose of minocycline was 20 mg/kg. The Open Field Test was used to measure anxiety levels. One-way ANOVA with Tukey's post hoc tests was used at a significance level of 0.05.
Keywords: Anxiety, Childhood Infection, Malondialdehyde, Minocycline, Swimming Exercises.	Results: MDA levels in the LPS group in both the hippocampus and prefrontal sections have the highest amount compared with the Control group ($P \leq 0.05$). The percentage of hippocampal MDA changes in the LPS+Min+EX group decreased by 14% compared with the control group, and the prefrontal MDA of the LPS+Min+EX group increased by 20% compared with the control group. The elapsed time and the number of entries in the Open Field test increased in the LPS+Min+Ex group compared with other groups and decreased in the LPS group ($P \leq 0.05$).
	Conclusion: The results showed that swimming exercise and minocycline medication can change the effects of anxiety caused by childhood infection through changes in MDA.

Cite this article. Mahdavi R., Naghibi S., & Barzegari A. The Effect of a Course of Swimming Exercises and Minocycline Medication After Childhood Infection on Anxiety and Malondialdehyde Levels in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of NMRI Mice.. *Journal of Sport Biosciences*. 2022; 14 (4): 51-65.
DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2023.352436.1562>



Extended Abstract

Introduction

Epidemiological studies have shown that maternal infection/immune system activation during pregnancy is a major risk factor for developing mental disorders such as schizophrenia, autism, depression, and anxiety in children at older ages. Although there are a large number of published studies that have shown a link between anxiety, and oxidative stress indices (eg, malondialdehyde). MDA is one of the proper factors and indicators to check the amount of cell membrane damage and oxidative stress. The production of reactive oxygen species in muscles increases during exercise training. So, most of the destructive effect of free radicals is on the cell membrane of internal organs. On the other hand, anxiety is one of the most common neuropsychological disorders that can lead to a decrease in the quality of life and affect cognitive performance in humans. Minocycline is also an antibiotic that belongs to the tetracycline family and is used in the treatment of bacterial infections. Through the searches, it was found that no study has investigated the effect of swimming exercise with minocycline on childhood infection generally, this study aimed to investigate the effect of a course of swimming exercises and minocycline medication after childhood infection on the levels of anxiety and malondialdehyde in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice.

Methods

To induce infection, on the third and fifth days after birth, the mice received lipopolysaccharide (LPS) for 15 days. Mice were divided into five Control, LPS, LPS + Min, LPS + Ex, and LPS + Ex + Min groups. The duration of the course was four weeks and the dose of minocycline was 20 mg/kg. The Open Field Test was used to measure anxiety levels. One-way ANOVA with Tukey's post hoc tests was used at a significance level of 0.05.

Results

According to the results of one-way ANOVA, there is a significant difference between the mean time elapsed by mice in the Open Field test in all the five studied groups ($F=5.658$, $P=0.001$). The results of Tukey's posthoc test for the score of the elapsed time of the mice showed significant differences between the Control group and the LPS ($p=0.001$), LPS+Min ($p=0.001$), and LPS+Ex ($p=0.001$) groups, between LPS and LPS+Ex+Min ($P=0.002$) groups, and between LPS+Ex and LPS+Ex+Min ($P=0.012$) groups. However, no significant difference was observed regarding other comparisons. Also, the results of the one-way ANOVA test showed a significant difference between the mean number of entries of mice in the central part of the open field test in the five studied groups ($F=12.450$, $P=0.001$); the results of Tukey's post hoc test regarding the number of entries in the Open Field test showed significant differences between the Control group and the LPS ($p=0.003$), LPS+Min ($p=0.006$) groups, and between the LPS and the LPS+Ex+Min ($p=0.039$) groups. The results of

the one-way ANOVA test showed a significant difference between the mean MDA in the hippocampus of mice in the five studied groups ($F=3.099$, $P=0.025$); Also, the results of the one-way ANOVA test showed a significant difference between the mean MDA in the prefrontal cortex of mice in the five studied groups ($F=8.643$, $P=0.001$).

Conclusion

The results of the present study showed that exercise has anti-inflammatory effects in the hippocampus after childhood infection of NMRI mice. Probably, the use of swimming exercises with the intensity and duration conducted in this study protocol can lead to the reduction of MDA and improvement of the anxiety levels caused by the infectious disease. Exercise affects the oxidative function of cells and cells' membrane structure by increasing hormones such as epinephrine, norepinephrine, and macrophage activity, and leads to an increase in oxidative stress and lipid peroxidation. In addition, swimming exercise and minocycline can reduce the effects of anxiety caused by childhood infections.

Ethical Considerations:

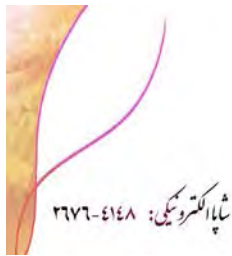
Compliance with ethical guidelines: The present study was conducted following ethical principles.

Funding: This study received no financial support.

Authors' contribution: authors contributed equally to this research.

Conflict of interest: No conflict of interest is declared.

Acknowledgments: Thanks to all the people who helped us in conducting the research.



تأثیر یک دوره تمرینات شنا و داروی مینوسایکلین پس از عفونت دوران کودکی بر سطح اضطراب و

سطح مالون دی آلدئید در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های نژاد NMRI

رقیه مهدوی^۱ ID، سعید نقیبی^۲ ID، علی برزگری^۳ ID

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵، ایران. رایانامه: m423rog@gmail.com

۲. نویسنده مسؤل، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران. رایانامه: sdnaghibi@pnu.ac.ir

۳. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵، ایران. رایانامه: ali_barzegari@pnu.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه: عفونت در دوران نوزادی اضطراب را افزایش می‌دهد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر یک دوره تمرینات شنا و داروی مینوسایکلین پس از عفونت دوران کودکی بر سطح اضطراب و سطح مالون دی آلدئید در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های نژاد NMRI بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳	روش پژوهش: به منظور القای عفونت، در روزهای سوم و پنجم پس از تولد حیوانات به مدت ۱۵ روز لیپوپلی ساکارید دریافت کردند. حیوانات به پنج گروه کنترل، لیپوپلی ساکارید، لیپوپلی ساکارید+مینوسایکلین، لیپوپلی ساکارید+ورزش و لیپوپلی ساکارید+ورزش+ مینوسایکلین تقسیم شدند. طول دوره چهار هفته و دوز مینوسایکلین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. از تست اضطراب فضای باز به منظور اندازه‌گیری سطوح اضطراب استفاده شد. آنالیز واریانس یکطرفه با آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۱/۲۴	یافته‌ها: سطوح MDA در گروه لیپوپلی ساکارید در هر دو بخش هیپوکامپ و پری‌فرونتال بالاترین مقدار را در مقایسه با گروه کنترل داشت ($P \leq 0/05$). درصد تغییرات MDA هیپوکامپ گروه لیپوپلی ساکارید + ورزش + مینوسایکلین نسبت به گروه کنترل ۱۴ درصد کاهش و MDA پری فرونتال گروه لیپوپلی ساکارید + ورزش + مینوسایکلین نسبت به گروه کنترل ۲۰ درصد افزایش داشت. زمان سپری شده و تعداد ورود در تست اضطراب فضای باز در گروه لیپوپلی- ساکارید + ورزش + مینوسایکلین در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایشی و در گروه لیپوپلی ساکارید کاهش بود ($P \leq 0/05$).
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۵	نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد ورزش شنا و داروی مینوسایکلین می‌تواند عوارض ناشی از اضطراب ناشی از عفونت دوران کودکی را با تغییرات MDA تغییر دهد.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۲/۰۱	
کلیدواژه‌ها: اضطراب، تمرینات شنا، داروی مینوسایکلین، عفونت دوران کودکی، مالون دی آلدئید.	

استناد: مهدوی، رقیه؛ نقیبی، سعید؛ و برزگری، علی. تأثیر یک دوره تمرینات شنا و داروی مینوسایکلین پس از عفونت دوران کودکی بر سطح اضطراب و سطح مالون

دی آلدئید در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های نژاد NMRI. نشریه علوم زیستی ورزشی. ۱۴۰۱؛ ۱۴(۴): ۶۵-۵۱.

DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2023.352436.1562>



نویسندگان ©

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

مقدمه

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که عفونت مادر/فعال شدن سیستم ایمنی بدن در دوران بارداری عامل خطر اصلی برای ایجاد اختلالات روانی مانند اسکیزوفرنی، اوتیسم، افسردگی و اضطراب کودکان در سنین بالاتر است. در حمایت از این یافته‌ها، پژوهش‌ها روی حیوانات پیامدهای طولانی‌مدت فعال شدن سیستم ایمنی مادر را در ایجاد بیماری‌های عصبی و روانی همچون اضطراب در فرزندان آشکار کرده است. اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال؛ نقش مهمی در پاتوژنز اختلالات عاطفی همچون اضطراب، پس از فعال‌سازی ایمنی مادر در فرزندان بزرگسال دارد (۱).

اگرچه تحقیقات زیادی ارتباط بین اضطراب، نشانگرهای استرس اکسیداتیو (برای مثال مالون دی‌آلدئید) را نشان داده‌اند (۲)، مالون دی‌آلدئید از عوامل و شاخص‌های مناسب برای بررسی مقدار آسیب غشای سلولی و فشار اکسایشی است (۳). مالون دی‌آلدئید مولکولی از زیرمجموعه‌های اکسیدان‌ها و رادیکال‌های آزاد است و در سلول‌های پستانداران تولید می‌شود. این وضعیت در نهایت احتمال دارد به مرگ سلولی همراه با علائم گسترده بیماری منجر شود (۴). در حقیقت، مالون دی‌آلدئید شاخص و معیار مناسبی برای تعیین آسیب غشای سلول و فشار اکسایشی است (۵). همچنین مالون دی‌آلدئید یک نشانگر استرس اکسیداتیو در پلاسما و ادرار و نشان‌دهنده تولید سیستمیک در بیماری‌هایی همچون دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های کلیوی است (۶). از سوی دیگر تأثیرات آنتی‌اکسیدانی ورزش از مسیرهای متفاوتی بررسی شده است (۷، ۸). تولید گونه‌های اکسیژن فعال در عضلات طی فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد (۹)، به طوری که بیشتر اثر تخریبی رادیکال‌های آزاد متوجه غشای سلولی و غشای اندام‌های داخل سلولی است (۱۰). این در حالی است که آنزیم‌های ضد اکسایشی اولین خط دفاعی در برابر تأثیرات تخریبی رادیکال‌های آزاد است (۱۱). از طرف دیگر، اضطراب از شایع‌ترین اختلالات عصبی-روانی است که می‌تواند به کاهش کیفیت زندگی منجر شود و بر عملکرد شناختی در انسان تأثیر بگذارد. این اختلال وضعیت عاطفی پیچیده‌ای است که با افزایش برانگیختگی فیزیولوژیکی و رفتاری پس از قرار گرفتن در معرض رویدادهای استرس‌زا مرتبط است. تفاوت جنسیتی مدت‌هاست که در فرایندها، رفتارهای عصبی اساسی و در پاسخ به داروهای ضد روان‌پریشی شناخته شده است (۱۲).

مینوسایکلین، آنتی‌بیوتیک متعلق به خانواده تتراسایکلین‌هاست که در عفونت‌های باکتریالی (۱۳) استفاده می‌شود. مینوسایکلین در سایر مدل‌های حاد CNS و بیماری‌های عصبی، از جمله مدل ایسکمی مغزی، موش MPTP بیماری پارکینسون (۱۴)، مدل‌های تراسیخته موش اسکروز جانبی آمیوتروفیک و بیماری هانتینگتون استفاده می‌شود. با توجه به کارایی امیدوارکننده مینوسایکلین در مدل‌های پیش‌بالینی، به طور کلی داروی بی‌خطر و قابل تحملی است. علاوه بر این بر اساس شواهد مینوسایکلین فعالیت مهارتی رادیکال‌های آزاد دارد و نقش مهمی در سازوکار اثر محافظت عصبی آنتی‌اکسیدانی بازی کند (۱۵). این در حالی است که در دهه گذشته، تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که ورزش منظم می‌تواند اختلالات متابولیک و عصبی روانی مانند اضطراب در انسان و جوندگان را بهبود بخشد (۱، ۱۶). لوتون و همکاران (۲۰۱۷) در بررسی نقش تمرینات ورزشی بر علائم اضطرابی بیان کردند اضطراب جسمانی مشارکت در فعالیت بدنی را کاهش می‌دهد، این در حالی است که فعالیت بدنی در کاهش اضطراب و بهبود سلامت روانی افراد تأثیر مثبتی دارد (۱۷). چن و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند ورزش هوازی از طریق تعدیل عملکرد آمیگدال می‌تواند تأثیرات ضدالتهابی داشته باشد (۱۸). گوردون و همکاران (۲۰۲۰) طی تحقیقی نشان دادند ورزش منظم در کاهش اضطراب و نگرانی بزرگسالان نقش پررنگی می‌تواند داشته باشد (۱۹). برای مثال ورزش شنا به طور چشمگیری رفتارهای مشابه اضطراب و استرس اکسیداتیو را در مدل‌های مختلف جانوری بیماری‌های عصبی کاهش می‌دهد (۲۰، ۲۱). نوناتو و همکاران (۲۰۱۶) طی تحقیقی نشان دادند ورزش شنا موجب کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی در مغز موش‌ها می‌شود (۲۲). کالوندی و همکاران (۲۰۲۱) طی تحقیقی روی

1. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)

2. Malondialdehyde (MDA)

تمرینات مقاومتی و استرس اکسیداتیو نشان دادند که ورزش در تقویت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از مکمل ویتامین D3 مؤثرتر است (۲۳). زلقی و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند تمرینات شنا به کاهش استرس اکسیداتیو در موش‌های دریافت‌کننده مکمل کیتوزان و تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب منجر می‌شود (۲۴). از طرف دیگر با بررسی‌های صورت‌گرفته، مشخص شد تاکنون مطالعه‌ای به بررسی اثر تمرینات ورزشی همراه با داروی مینوسایکلین بر روی عفونت دوران کودکی نپرداخته است. هدف کلی این تحقیق بررسی تأثیر یک دوره تمرینات شنا و داروی مینوسایکلین پس از عفونت دوران کودکی بر سطح اضطراب و سطح مالون دی‌آلدئید در هیپوکامپ و پرفروتال کورتکس موش‌های نژاد NMRI است.

روش‌شناسی پژوهش

طرح پژوهش و شرکت‌کنندگان

چندین سر موش ماده و نر نژاد NMRI با سن تقریبی ۸۰-۹۰ روز و وزن ۲۲-۲۸ گرم در مؤسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد نگهداری و آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داده شد. پس از دو هفته سازگاری با محیط، هر حیوان ماده و نر به‌منظور جفت‌گیری درون یک قفس قرار داده شده، سپس صبح روز بعد پلاک واژینال به‌عنوان شاخص بارداری چک شد (۲۵). در صورت وجود پلاک واژینال روز اول بارداری در نظر گرفته شد و حیوان به قفس جدا منتقل و تا زمان به دنیا آمدن فرزندان در آن نگهداری شد. در ۲۱ روزگی فرزندان نر از مادر جدا شده و درون گروه‌های پنج‌تایی در هر قفس مجزا نگهداری شدند. در روز ۲۸ پس از تولد (یک هفته پس از جداسازی از مادر)، حیوانات در سن نوجوانی به پنج گروه ده‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول، گروه کنترل که حیوانات فقط در دوران کودکی سالین دریافت کرده‌اند. این گروه ورزش نمی‌کند و دارو دریافت نمی‌کند (کنترل)؛ گروه دوم، حیوانات در دوران کودکی لیپوپلی‌ساکارید دریافت کرده‌اند. این گروه ورزش نمی‌کند و دارو دریافت نمی‌کند (لیپوپلی‌ساکارید)؛ گروه سوم، حیوانات در دوران کودکی لیپوپلی‌ساکارید دریافت کرده‌اند، در نوجوانی ورزش می‌کنند (لیپوپلی‌ساکارید+ورزش)؛ گروه چهارم، حیوانات در دوران کودکی لیپوپلی‌ساکارید دریافت کرده‌اند، در نوجوانی داروی مینوسایکلین دریافت می‌کنند (لیپوپلی‌ساکارید+مینوسایکلین)؛ گروه پنجم، حیوانات در دوران کودکی لیپوپلی‌ساکارید دریافت کرده‌اند، در نوجوانی داروی مینوسایکلین دریافت و ورزش می‌کنند (لیپوپلی‌ساکارید+ورزش+مینوسایکلین).

روند اجرای تحقیق

پس از به دنیا آمدن فرزندان، به‌منظور القای عفونت در کودکان، در روزهای سوم و پنجم پس از تولد حیوانات از مادر به مدت ۱۵ روز جدا شده و به‌منظور دریافت یک دوز ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم لیپوپلی‌ساکارید باکتری اشریشیا کلی^۱ به قفس دیگر منتقل شدند (۲۶). تزریقات به‌صورت زیرپوستی انجام گرفت. یک گروه هم حلال لیپوپلی‌ساکارید (سالین ۰/۹ درصد) را دریافت کردند. سپس حیوانات به قفس مادر منتقل شدند. حیوانات از ۲۸ تا ۵۶ روزگی به مدت چهار هفته (۲۸ روز) تحت انجام ورزش شنا قرار گرفتند. هفته‌ای پنج روز ورزش به شرح زیر انجام گرفت (۲۰)، دو روز در هفته حیوانات استراحت کردند. حیوانات در یک تانک گرد (قطر ۸۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر) پر از آب (درجه حرارت 32 ± 1 درجه سانتی‌گراد) قرار گرفتند. برای جلوگیری از شناور شدن حیوانات، شش موتور موج‌ساز در زوایای مختلف تانک قرار گرفتند. در این روش، دو مرحله وجود دارد (مرحله تطبیقی و مرحله ورزش شنا). در دوره تطبیقی برای کاهش استرس ناشی از آب، حیوانات در طول هفته اول به مدت ۱۰ دقیقه در آبی کم‌عمق (۵ سانتی‌متر) به‌منظور سازگاری با روش کار قرار داده شدند. مرحله شنا شامل دو یا سه جلسه شای ۱۰ دقیقه‌ای با فاصله استراحت ۱۰ دقیقه بین هر جلسه است. عمق آب و مدت زمان شنا به‌تدریج از ۵ به ۱۵ سانتی‌متر و از ۲۰ (در هفته دوم) تا ۳۰ (هفته‌های سوم و چهارم) دقیقه در روز افزایش یافت (جدول ۱). حیوانات

^۱. Lipopolysaccharide

^۲. Escherichia coli

بدون ورزش به مدت مشابه حیواناتی که ورزش کردند در حوضچه‌ای گرد و بدون آب قرار داده شدند. زمان انجام ورزش شنا بین ساعت ۱۲ تا ۱۶ بود. حیوانات از ۲۸ تا ۴۲ روزگی به مدت دو هفته به صورت صفاقی داروی مینوسایکلین را با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند (۲۷). مینوسایکلین درون سالیین حل شد. تمام تزریقات در ساعت ۱۰ تا ۱۱ صبح انجام گرفت. به منظور ارزیابی اضطراب از تست اضطراب فضای باز استفاده شد. حیوانات پس از رسیدن به بزرگسالی (۱۰۰ روزگی)، به منظور سنجش اضطراب حیوانات درون دستگاه فضای باز قرار گرفتند. تست فضای باز برای بررسی اضطراب و فعالیت حرکتی استفاده می‌شود. این ابزار از جعبه‌ای به رنگ سفید از جنس چوب ام دی اف (۴۰×۴۰×۴۰ سانتی‌متر) است. کف این دستگاه به ۱۶ قسمت مربعی مساوی تقسیم شده است. این دستگاه همچنین شامل دو قسمت مرکزی (۴ مربع مرکزی) و کناری (۱۲ مربع حاشیه‌ای کنار دیواره‌ها) است. هر حیوان به مدت پنج دقیقه درون دستگاه قرار گرفت و زمان سپری شده و تعداد ورود در قسمت مرکزی (چهار مربع وسط) دستگاه ثبت شد. کاهش این دو شاخصه رفتار شبه‌اضطرابی حیوان محسوب شد (۲۸).

جدول ۱. پروتکل تمرینات شنا

مرحله شنا	مدت فعالیت (دقیقه)	عمق (سانتی‌متر)	هفته
یک وهله ۱۰ دقیقه‌ای	۱۰	۵	اول
دو وهله ۱۰ دقیقه‌ای	۲۰	۱۰	دوم
سه وهله ۱۰ دقیقه‌ای	۳۰	۱۵	سوم
سه وهله ۱۰ دقیقه‌ای	۳۰	۱۵	چهارم

پس از تکمیل تست‌های رفتاری، موش‌ها با کتامین (۵۰ mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) و زایلازین (۵ mg/kg) جمع‌آوری شد و عمل پرفیوژن توسط سالیین سرد به منظور خارج‌سازی خون از مغز صورت گرفت و پس از آن حیوان مرد، سپس سر حیوان جدا و مجمله باز و مغز به صورت کامل استخراج و نواحی هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس جدا شد. هر ناحیه مغزی در یک میکروتیوب استریل در منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. مغز هم پس از جداسازی بلافاصله در نیتروژن مایع نگهداری شد. بدین صورت که بافت مغز ابتدا در حجم ۵۰۰ میکرولیتر بافر (TBS plus 0.2% Triton X-100, 2 mM EDTA, PBS 1 mM) (PMSF, and protease inhibitor cocktail) هم‌وزن‌نایز شد. سپس در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (Eppendorf; 15000 g) و سپس مایع رویی جمع‌آوری و مجموع پروتئین موجود با استفاده از کیت Bicinchoninic Acid شرکت زیگما سنجش شد. در مرحله آخر، مایع جمع‌آوری شده برای سنجش مالون دی‌آلدئید بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت سیگما با استفاده از تکنیک نورسنجی استفاده شد.

روش آماری

به منظور بررسی پیش فرض نرمال بودن توزیع داده‌ها در هر پنج گروه از آزمون شاپیرو-ویلک^۲ و برای بررسی تفاوت میانگین گروه‌ها از روش آماری آنالیز واریانس یکطرفه با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی آزمون‌های آماری در سطح معناداری $P < 0.05$ و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام گرفت.

^۱. Open field

^۲. Shapiro-Wilk

یافته‌های پژوهش

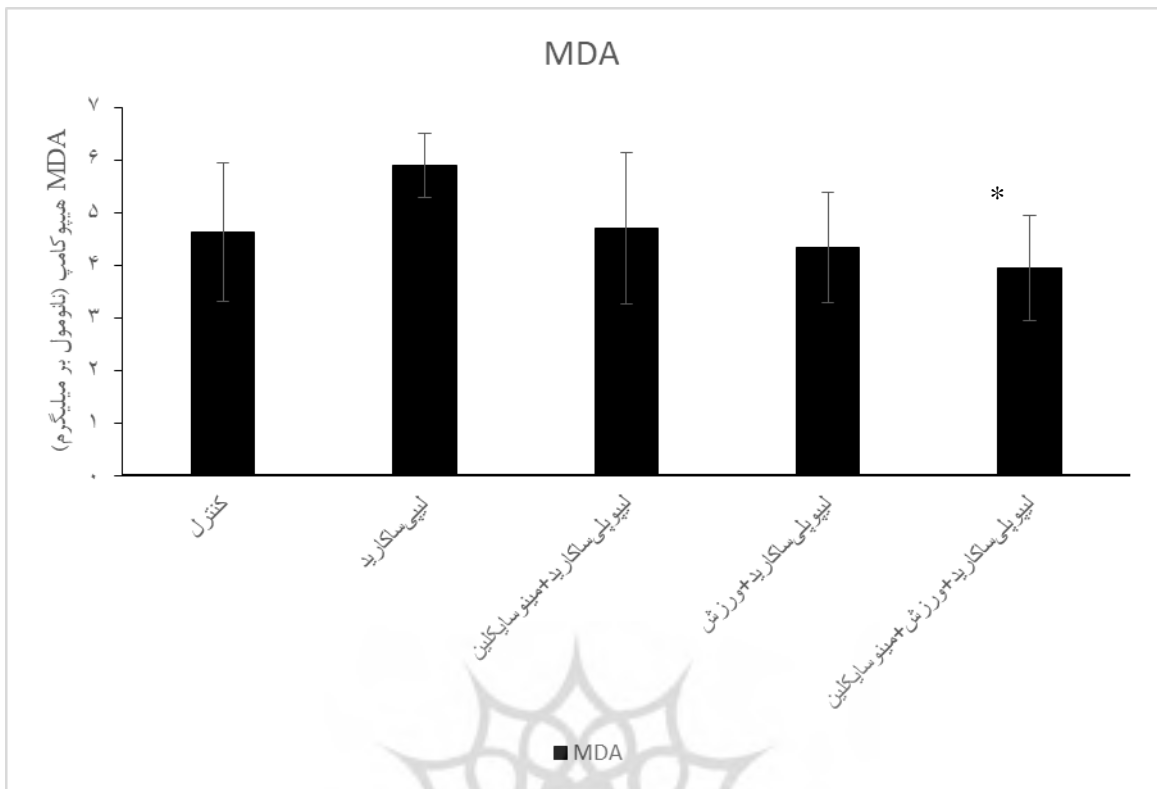
اطلاعات توصیفی میانگین و خطای استاندارد به دست آمده از متغیرهای مورد پژوهش در گروه‌های پژوهش در جدول ۱ ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه بین میانگین زمان سپری شده در تست فضای باز موش‌ها در پنج گروه مورد بررسی اختلاف معناداری وجود دارد ($F=5/658, P=0/001$)؛ بررسی نتایج حاصل از آزمون توکی برای امتیاز زمان سپری شده موش‌ها نشان داد گروه کنترل با گروه لیپی ساکارید ($P=0/001$)، با گروه لیپوپلی ساکارید+مینوسایکلین ($P=0/001$)، با گروه لیپوپلی ساکارید+ورزش ($P=0/001$)، گروه لیپی ساکارید با گروه لیپوپلی ساکارید+ورزش + مینوسایکلین ($P=0/002$) و گروه لیپوپلی ساکارید+ورزش با گروه لیپوپلی ساکارید+ورزش+مینوسایکلین ($P=0/012$) تفاوت معناداری مشاهده شد. اما در سایر مقایسه‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد.

همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه بین میانگین تعداد ورود در قسمت مرکزی تست فضای باز موش‌ها در پنج گروه مورد بررسی اختلاف معناداری وجود داشت ($F=12/450, P=0/001$)؛ بررسی نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان می‌دهد در رابطه با تعداد ورود در تست فضای باز، گروه کنترل با گروه لیپی ساکارید ($P=0/003$)، با گروه لیپوپلی ساکارید + مینوسایکلین ($P=0/006$) و گروه لیپی ساکارید با گروه لیپوپلی ساکارید+ورزش+مینوسایکلین ($P=0/039$) تفاوت معناداری مشاهده شد. در رابطه با سایر مقایسه‌ها اختلاف معناداری مشاهده نشد.

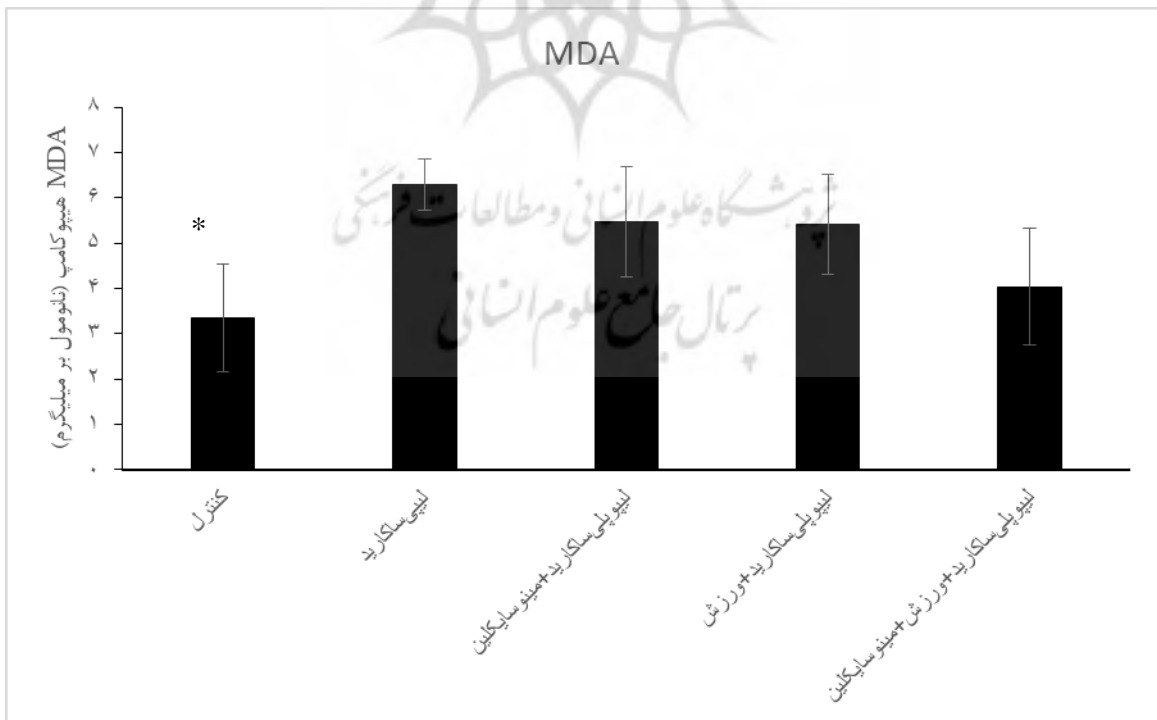
نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه بین میانگین مالون دی‌آلدئید در هیپوکامپ موش‌ها در پنج گروه مورد بررسی اختلاف معناداری را نشان داد ($F=3/099, P=0/025$)؛ نتایج حاصل از آزمون توکی نشان می‌دهد که سطوح مالون دی‌آلدئید در هیپوکامپ تنها در گروه لیپی ساکارید با گروه لیپوپلی ساکارید + ورزش + مینوسایکلین اختلاف معناداری دارد. در سایر بررسی‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد (شکل ۱). همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه اختلاف معناداری را بین میانگین مالون دی‌آلدئید در پری فرونتال موش‌ها در پنج گروه مورد بررسی نشان داد ($F=8/643, P=0/001$)؛ نتایج حاصل از آزمون توکی برای سطوح مالون دی‌آلدئید پری فرونتال نشان داد گروه کنترل با گروه لیپی ساکارید ($P=0/001$) با گروه لیپوپلی ساکارید+مینوسایکلین ($P=0/005$) و با گروه لیپوپلی ساکارید+ورزش ($P=0/007$) اختلاف معناداری دارد. در مورد سایر مقایسه‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد (نمودار ۲).

جدول ۲. شاخص‌های توصیفی متغیرهای اصلی پژوهش در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	کنترل	لیپی ساکارید	لیپوپلی ساکارید + مینوسایکلین	لیپوپلی ساکارید + ورزش	لیپوپلی ساکارید + ورزش + مینوسایکلین
MDA هیپوکامپ (nmol/mg)	$4/630 \pm 1/32$	$5/890 \pm 6/1$	$4/7 \pm 1/43$	$4/340 \pm 1/04$	$3/950 \pm 1/00$
MDA پروفرونتال (nmol/mg)	$3/350 \pm 1/20$	$6/3 \pm 1/56$	$5/470 \pm 1/22$	$5/420 \pm 1/11$	$4/040 \pm 1/28$
زمان سپری شده در فضای باز (ثانیه)	$57/90 \pm 16/78$	$25/80 \pm 7/68$	$34/60 \pm 12/14$	$29/10 \pm 7/78$	$47/40 \pm 13/18$
تعداد ورود در فضای باز (تعداد)	$23/4 \pm 5/4$	$14/6 \pm 5/58$	$15/1 \pm 3/81$	$18/1 \pm 4/68$	$21/30 \pm 5/75$



نمودار ۱. مقایسه میانگین سطوح مالون دی آلدئید در هیپوکامپ گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنادار نسبت به گروه لیپیلی ساکارید ($P < 0.05$)



نمودار ۲. مقایسه میانگین سطوح مالون دی آلدئید در بیری فرونتال گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل با گروه لیپیلی ساکارید ($P = 0.001$) با گروه لیپوپلی ساکارید+مینوسایکلین ($P = 0.005$) و با گروه لیپوپلی ساکارید+ورزش ($P = 0.007$)

بحث و نتیجه‌گیری

به‌طور کلی هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر یک دوره تمرینات شنا و داروی مینوسایکلین پس از عفونت دوران کودکی بر سطح اضطراب و سطح مالون دی‌آلدئید در هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس موش‌های نژاد NMRI بود. یکی دیگر از یافته‌های پژوهش، بهبود سطوح اضطراب در تست فضای باز بود. به‌طوری‌که زمان سپری‌شده و تعداد ورود در تست فضای باز در گروه لیپوپلی‌ساکارید + ورزش + مینوسایکلین در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایشی و در گروه لیپوپلی‌ساکارید کاهش‌ی بود. نتایج تحقیق روزنبلات و همکاران (۲۹)، جعفرزاده باغان و همکاران (۳۰) و اسفندیاری‌گریبوند و همکاران (۳۱) همسو با تحقیق حاضر است.

تحقیقات نشان داده‌اند که حوادث استرس‌زا در مراحل اولیه زندگی تأثیرات مخربی بر مغز و خلق‌وخو می‌گذارد (۳۲، ۳۳). هرچند برخی تمرینات اجباری همچون تردمیل که از شوک الکتریکی در حین تمرین استفاده می‌کنند، در درمان رفتارهای شبه‌افسردگی و اضطرابی مفید واقع نشدند (۳۴). نتایج حاضر بیانگر این است که تمرینات شنا به‌دلیل ماهیت غوطه‌وری در آب می‌تواند به‌عنوان محیط امن در نظر گرفته شود. انجام فعالیت بدنی در دوران کودکی عامل و کنشگر مهمی در شکل‌گیری مدارهای عصبی و مرتبط با انگیزش و رفتار اجتماعی است (۳۵). بررسی‌های صورت‌گرفته در اوایل زندگی ممکن است با برخی اختلالات در میتوکندری همچون ایجاد استرس اکسیداتیو همراه باشد. نتایج تحقیقات سال‌های اخیر نشان می‌دهد که استرس می‌تواند به عملکرد میتوکندری صدمه بزند و اگر این استرس مداوم باشد، عملکرد آن را با اختلال مواجه می‌سازد و آسیب‌های مغزی و اختلالات شناختی همچون افسردگی و اضطراب را در پی خواهد داشت (۳۶، ۳۷). بررسی‌ها نشان داده‌اند در طول تکامل مغز شوک‌های استرسی و تغییرات ناگهانی محیط می‌تواند به مغز آسیب وارد کند، این آسیب با کاهش انرژی موجب تشکیل تعداد زیادی از سلول‌های نابالغ، سطوح آنتی‌اکسیدانی پایین و افزایش نیاز به انرژی بالا مشخص می‌شود (۳۸). در این تحقیق نیز، سطوح اضطراب از طریق تست فضای باز بررسی و نشان داده شد، تیمار با ورزش و مداخله دارویی مینوسایکلین می‌تواند از افزایش اضطراب ناشی از عفونت در دوران کودکی جلوگیری کند.

چندین سازوکار اثر برای مینوسایکلین، از جمله تأثیرات ضدالتهابی قوی پیشنهاد شده است. استفاده مجدد از عوامل ضدالتهابی در درمان افسردگی به‌طور فزاینده‌ای بررسی شده است، چراکه چندین کارآزمایی بالینی نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند. به‌عنوان یک کلاس، عوامل ضدالتهابی تأثیرات ضدافسردگی متوسطی برای افسردگی دوقطبی و تک‌قطبی با اندازه اثر تقریباً $0/3-$ تا $0/5-$ دارند. شواهد متعددی اکنون به‌وضوح از هدف قرار دادن سیستم ایمنی در درمان افسردگی حمایت می‌کند. تجزیه‌وتحلیل فعلی شواهد اولیه‌ای را برای اثر ضداضطرابی قابل توجه مینوسایکلین ارائه می‌دهد. مینوسایکلین به‌طور کلی با نرخ مشابهی از عوارض جانبی و قطع تمام علل در مقایسه با دارونما به‌خوبی جواب داده است (۲۹). بررسی‌های دارویی نشان داده‌اند مقاومت به مینوسایکلین بسیار پایین است که ممکن است به‌دلیل مصرف کم آن در جامعه به نسبت تتراسایکلین باشد (۳۹).

فعالیت ورزشی و استفاده از دارو احتمالاً از طریق اثربخشی بر روی گیرنده‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی سروتونین در فرایند اضطراب و افسردگی نقش‌آفرینی کنند. علاوه‌بر این احتمالاً ورزش شنا با افزایش جریان خون به سیستم عصبی مرکزی و با اثربخشی بر محور HPA، موجب کاهش اضطراب پس از عفونت دوران کودکی می‌شود. محور HPA با مناطق مختلفی مغز از جمله سیستم لیمبیک، آمیگدال و هیپوکامپ اتفاق می‌افتد. اضطراب در دوره‌های اولیه زندگی فرد موجب بیش‌فعالی و تحریک‌پذیری بیشتر سیستم عصبی مرکزی و سیستم‌های دیگر انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌شود. این تأثیرات در نهایت موجب افزایش پاسخ‌دهی بیش‌ازحد غدد درون‌ریز، دستگاه عصبی خودمختار و تنش‌های رفتاری می‌شود. وقتی فرد در مراحل بعدی زندگی پیوسته با استرس و تنش مواجه می‌شود، می‌تواند با توجه به تکرار و فراگیر بودن این اضطراب و تنش‌ها موجب اختلال در زندگی روزمره و افزایش هزینه‌های پنهان بهداشتی شود. این مورد روان‌شناختی به احتمال زیاد موجب نگرانی بیش‌ازحد کودک در مراحل بعد می‌شود که در اصطلاح اختلال اضطراب فراگیر خوانده می‌شود و بیشتر موضوعات بالقوه استرس‌زا را در فرد پیش‌بینی می‌کند (۴۰).

مالون دی آلدئید^۱ از جمله محصولات جانبی پراکسیداسیون چربی هاست. MDA، یک محصول نهایی طبیعی پراکسیداسیون لیپید غشایی، از بیومارکرهای متداول برای آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد است (۴۱). مالون دی آلدئید اصلی‌ترین و مورد مطالعه‌ترین محصول پراکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع‌نشده است. منبع اصلی MDA در نمونه‌های بیولوژیکی، پراکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع‌نشده با دو یا چند پیوند مضاعف متیلن است (۴۲). یکی از یافته‌های تحقیق حاضر کاهش سطوح MDA در هیپوکامپ و پرفروتال متعاقب انجام ورزش و مصرف مینوسایکلین بود. در پژوهش حاضر سطوح MDA پس از چهار هفته تیمار با داروی مینوسایکلین و ورزش کاهش معناداری نسبت به دیگر گروه‌ها داشت. نشان داده شد سطوح MDA هیپوکامپ گروه لیپوپلی ساکارید + ورزش + مینوسایکلین در مقایسه با گروه لیپوپلی ساکارید کاهش معناداری پیدا کرد، اما این تغییرات به سطح معناداری نرسید. این تغییرات نشان می‌دهد اثر مداخله دارویی و ورزشی بر MDA هیپوکامپ اثربخشی بهتری دارد تا بخش پری فروتال موش‌های نژاد NMRI.

این یافته با نتایج تحقیق والادو و همکاران (۴۳) و گوپت و همکاران (۴۴) همسوست، اما با یافته‌های یوسف‌پور و همکاران (۱۰) مغایر است. یوسف‌پور و همکاران (۱۳۹۶) گزارش کردند تمرینات ورزشی منظم تناوبی، با ایجاد سازگاری مفید در سیستم آنتی‌اکسیدانی، بدن را در مقابل تولیدات استرس اکسیداتیو مقاوم‌تر ساخته است (۱۰). متین‌فر و همکاران (۲۰۲۱) طی پژوهشی نشان دادند که دیابت نوع دو با افزایش سطح MDA و گلووتاتیون دی‌سولفید^۲ در مغز موش، وزن بدن، علائم شبیه به اضطراب، گلوکز و انسولین و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. جالب است که ورزش شنا این شاخص‌ها را در موش‌های دیابتی معکوس کرد. یافته‌های آنها به‌وضوح نشان داد که ورزش شنا با کاهش مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو مغز در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو، بر رفتارهای مشابه اضطراب تأثیر می‌گذارد (۴۵). الباشی و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند مقاومت به انسولین و آدیپونکتین افزایش و میانگین سطوح مالون دی آلدئید و گلوکز ناشتا کاهش پیدا کرد. آنها نتیجه‌گیری کردند که ورزش هوازی تأثیر مثبتی بر کاهش مقاومت به انسولین و در نتیجه کاهش عوارض دیابت دارد (۶). آلفرد و همکاران (۲۰۱۷) طی پژوهشی به بررسی سطوح پروتئین واکنشی C، مالون دی آلدئید و شمارش لنفوسیت مطلق در تمرینات پیش و پس از حاد پرداختند. سطح مالون دی آلدئید و پروتئین واکنشی C در یک، چهار و ۲۴ ساعت پس از ورزش در مقایسه با مرحله پیش از ورزش به‌طور چشمگیری بالاتر بود، درحالی‌که تعداد لنفوسیت‌های مطلق و تعداد نوتروفیل‌های مطلق در یک ساعت و چهار به‌طور معناداری بیشتر بود. در مقایسه با مرحله پیش از تمرین، ساعت‌ها پس از ورزش تعداد مطلق لنفوسیت‌ها، تعداد مطلق نوتروفیل‌ها، غلظت پروتئین واکنشی C و مالون دی آلدئید در تمرینات حاد افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده واکنش‌های فاز حاد در رویدادهای استرس‌زاست (۸).

توماس و همکاران پس از شش هفته تمرین اینتروال شدید تفاوت معناداری در میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و MDA در بافت کبد و قلب مشاهده نکردند (۴۶). دلیل این ناهمسویی به احتمال زیاد استفاده از داروی مینوسایکلین و ورزش به‌صورت توأم است که توانسته است تأثیرات ضدالتهابی خود را اعمال کند. اثر هر یک از این مداخلات در این بررسی نشان داد که توانایی کاهش را در مقایسه با گروه LPS دارند، اما به سطح معناداری نمی‌رسد. ترکیب این دو مداخله همزمان موجب کاهش معناداری نسبت به گروه LPS در هیپوکامپ و پره فروتال شد. به‌نظر می‌رسد کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی، سازگاری لازم برای بهینه‌تر شدن پراکسیداسیون چربی برای تأمین انرژی مورد نیاز به‌وجود آمده و از عوارض ناشی از اکسیژن اضافی در مسیر اکسیداسیون جلوگیری شده است. ورزش از طریق افزایش هورمون‌هایی همچون اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین، پروستاگلان‌دین‌ها و فعالیت ماکروفاژها بر عملکرد اکسایشی سلول‌ها و ساختمان غشای سلولی اثرگذار است و موجب افزایش فشار اکسایشی و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود (۴۷). مینوسایکلین یک آنتی‌بیوتیک ضدالتهابی با طیف وسیعی از تأثیرات نسبتاً انتخابی برای مهار سلول‌های میکروگلیال در مغز است. نقش مستقیم مینوسایکلین بر روی سلول‌های میکروگلیال شامل کاهش سمیت NMDA با مسدود کردن NMDA تحریک‌شده است. فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن^۳ p38، یک واسطه التهابی است که بر روی سلول‌های میکروگلیال بیان می‌شود. مینوسایکلین که یک مهارکننده خاص p38

1. Malondialdehyde

2. Glutathione disulfide (GSSG)

3. mitogen-activated protein kinase (MAPK)

MAPK است از انتقال ۵-لیپوکسیژناز^۱ به هسته جلوگیری کرده و در نتیجه آزادسازی سیتوکین‌ها و التهاب عصبی را مسدود می‌کند. تأثیرات ضدالتهابی مینوسایکلین شامل مهار آنزیم‌های مختلف (MMPs، فسفولیپاز A2، پروتئین کیناز C، سیکلواکسیژناز-۲، اکسید نیتریک سنتاز) و مسیرها (سیتوکین‌های پیش‌التهابی، تأثیرات ضد آپوپتوز، مهاجرت سلولی و کموتاکسی) است. تأثیرات غیرمستقیم روی آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و حتی روی نورون‌ها برای کمک به اقدامات محافظتی آن پیشنهاد شده است. بنابراین تأثیرات ضد PH مینوسایکلین بر سلول‌های میکروگلیال احتمالاً بیش از یکی از این مسیرهای سیگنالینگ را شامل می‌شود. با وجود این مشاهدات ما همچنان مرتبط باقی می‌ماند، زیرا آنها اولین نمایش از دخالت سلول‌های میکروگلیال در یک ناحیه خودمختار مغز در پاتوفیزیولوژی PH هستند (۴۸).

گزارش‌های متعددی نشان می‌دهد MDD می‌تواند تولید گونه‌های فعال اکسیژن را افزایش دهد، که به آسیب اکسیداتیو در چندین ناحیه مغز درگیر در تنظیم خلق‌وخو منجر می‌شود و درمان با داروهای ضدافسردگی به‌طور کلی این تأثیرات را در مدل‌های حیوانی معکوس می‌کند. نشان داده شده است که تجویز مزمن کتامین سبب نقص حافظه کاری و آسیب اکسیداتیو در پری‌فرونتال می‌شود. علاوه بر این، تحقیق قبلی نشان داد که سطح MDA و پروتئین کربونیل توسط استرس در پری‌فرونتال، هیپوکامپ و NAc افزایش یافت. با این حال، تجویز مینوسایکلین قادر به معکوس کردن تغییر در برخی ساختارهای مغز بود (۴۹). به‌طور متفاوت، در محرومیت مادر، افزایش فعالیت میلوپراکسیداز در پری‌فرونتال و هیپوکامپ وجود داشت، اما درمان با مینوسایکلین در پری‌فرونتال این تأثیرات را معکوس کردند. آنزیم میلوپراکسیداز در نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های میکروگلیال وجود دارد. در پراکسیداسیون لیپیدی نقش دارد و تشکیل اسید هیپوکلرو^۲ از پراکسید هیدروژن^۳ و کلرید را کاتالیز می‌کند (۴۹). علاوه بر ROS، میلوپراکسیداز^۴ سبب تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود که در بیماری‌های عصبی و از بین رفتن نوروزن هیپوکامپ نقش دارند. علاوه بر این، در مورد سیتوکین‌های پیش‌التهابی، تحقیقات نشان داده‌اند که سطوح بالاتر MPO با افسردگی در انسان مرتبط است. همبستگی مثبتی بین پلی‌مورفیسم یک نوکلئوتید منفرد در ناحیه پروموتور ژن کدکننده MPO و افسردگی مکرر در انسان مشاهده شد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تولید بیش‌ازحد گونه‌های فعال نیتروژن، به فرایندهای اکسیداتیو و التهابی و در نتیجه سمیت عصبی منجر می‌شود. افسردگی همچنین با افزایش سطح اکسید نیتریک و نیتريت همراه است. در واقع، تحقیق حاضر نشان داد که در پروتکل‌های استرس خفیف مزمن و محرومیت مادر، افزایش غلظت نیتريت/نیتريت در هیپوکامپ و NAc وجود داشت. درمان با کتامین، مینوسایکلین و آمی‌تریپتیلین این تأثیرات را در برخی از ساختارهای مغز معکوس کرد. تحقیقات حیوانی همچنین نشان داد که استرس مزمن سبب افزایش بی‌حکمتی در آزمایش‌های اجباری و افزایش محتوای نیتريت/نیتريت در هیپوکامپ، آمیگدال و NAc حیوانات تحت استرس می‌شود (۴۹).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که انجام ورزش شنا پس از عفونت دوران کودکی در موش‌های نژاد NMRI تأثیرات ضدالتهابی در هیپوکامپ داشته است. احتمالاً استفاده از پروتکل تمرینی شنا با شدت و مدت تحقیق حاضر در بررسی بتواند به کاهش MDA و بهبود سطوح اضطراب ناشی از بیماری منجر شود. ورزش از طریق افزایش هورمون‌های همچون اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین، پروستاگلانین‌ها و فعالیت ماکروفاژها بر عملکرد اکسایشی سلول‌ها و ساختمان غشای سلولی اثرگذار است و موجب افزایش فشار اکسایشی و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود. علاوه بر این، ورزش شنا و داروی مینوسایکلین می‌تواند عوارض ناشی از اضطراب ناشی از عفونت دوران کودکی را کاهش دهد. در این تحقیق نشان داده شد تغییرات MDA و SOD می‌تواند یکی از جنبه‌های درگیر در عفونت دوران کودکی باشد که با تیمار دارو و مداخله تمرینی موجب تغییر روند اکسایش در عفونت دوران کودکی شود. این روش (ترکیب ورزش با دارو) می‌تواند روش مؤثر و اثربخشی باشد.

1. 5-lipoxygenase

2. hypochlorous acid (HOCl)

3. hydrogen peroxide (H2O2)

4. Myeloperoxidase (MPO)

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه پیام نور به سبب حمایت معنوی و همکاری در اجرای پژوهش حاضر سپاسگزاریم.

References

1. [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. *Physiology & Behavior*. 2020;226:113130.](#)
2. [Liu Z, Zhu Z, Zhao J, Ren W, Cai Y, Wang Q, et al. Malondialdehyde: a novel predictive biomarker for post-stroke depression. *Journal of Affective Disorders*. 2017;220:95-101.](#)
3. [Dekany M, Nemeskeri V, Györe I, Harbula I, Malomsoki J, Pucsok J. Antioxidant status of interval-trained athletes in various sports. *International journal of sports medicine*. 2006;27\(02\):112-6.](#)
4. [Yang R-L, Shi Y-H, Hao G, Li W, Le G-W. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: relation between malondialdehyde and atherogenic index. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2008;43\(3\):154-8.](#)
5. [Cherian DA, Peter T, Narayanan A, Madhavan SS, Achammada S, Vynat GP. Malondialdehyde as a marker of oxidative stress in periodontitis patients. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2019;11\(Suppl 2\):S297.](#)
6. [Elbalshy MM, Mohamed ME, Rahma AF. Effect of aerobic exercise on serum adiponectin and serum malondialdehyde \(MDA\) in type 1 diabetic patients. *Eur J Prev Med*. 2017;5\(5\):71-6.](#)
7. [Akram S, Tabssum M, Rao M, Oureshi HJ. Effect of endurance exercise on oxidative stress marker malondialdehyde in type 2 diabetic mice. *The Professional Medical Journal*. 2020;27\(07\):1493-8.](#)
8. [Alfred E, Olu AB, Joy EI, Sunday J, Dennis A. The levels of C-reactive protein, malondialdehyde and absolute lymphocyte counts in Pre and post-acute exercise. *J Sports Med Doping Stud*. 2017;7\(188\):2161-0673.1000188.](#)
9. [Sadeghi S, Rahimi R. GH and IGF-1 hormone response to resistance two different high volume of rest between sets. *J of Olympic*. 2009;1\(45\):57-68.](#)
10. [Usefpor M, Ghasemnian AA, Rahmani A. The Effect of a period of high intensive interval training on total antioxidant capacity and level of liver tissue malondialdehyde in male Wistar rats. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2017;22\(5\):103-10.](#)
11. [Gharakhanlou R, Afzalpour ME, Gaeini AA, Rahnema N. Effects of aerobic exercises on the serum paraoxonase 1/arylesterase activity and lipid profile in non-active healthy men. *International Journal of Sports Science and Engineering*. 2007;1:105-12.](#)
12. [Majidi-Zolbanin J, Azarfarin M, Samadi H, Enayati M, Salari A-A. Adolescent fluoxetine treatment decreases the effects of neonatal immune activation on anxiety-like behavior in mice. *Behavioural brain research*. 2013;250:123-32.](#)
13. [Salvarci A, Koroglu M, Gurpinar T. Evaluation of antimicrobial activities of minocycline and rifampin-impregnated silicone surfaces in an in vitro urinary system model. *J Pak Med Assoc*. 2015;65\(2\):114-9.](#)
14. [Du Y, Ma Z, Lin S, Dodel RC, Gao F, Bales KR, et al. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98\(25\):14669-74.](#)
15. [Cai Z, Wang C, Chen Y, He W. An antioxidant role by minocycline via enhancing the activation of](#)

- [LKB1/AMPK signaling in the process of cerebral ischemia injury. Current molecular medicine. 2018;18\(3\):142-51.](#)
16. [Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. Behavioural brain research. 2004;155\(2\):197-206.](#)
17. [Lawton E, Brymer E, Clough P, Denovan A. The relationship between the physical activity environment, nature relatedness, anxiety, and the psychological well-being benefits of regular exercisers. Frontiers in psychology. 2017;8:1058.](#)
18. [Chen Y-C, Chen C, Martínez RM, Etnier JL, Cheng Y. Habitual physical activity mediates the acute exercise-induced modulation of anxiety-related amygdala functional connectivity. Scientific reports. 2019;9\(1\):1-12.](#)
19. [Gordon BR, McDowell CP, Lyons M, Herring MP. Resistance exercise training for anxiety and worry symptoms among young adults: a randomized controlled trial. Scientific reports. 2020;10\(1\):1-9.](#)
20. [Bashiri H, Enayati M, Bashiri A, Salari A-A. Swimming exercise improves cognitive and behavioral disorders in male NMRI mice with sporadic Alzheimer-like disease. Physiology & Behavior. 2020;223:113003.](#)
21. [Safari MA, Koushkie Jahromi M, Rezaei R, Aligholi H, Brand S. The effect of swimming on anxiety-like behaviors and corticosterone in stressed and unstressed rats. International journal of environmental research and public health. 2020;17\(18\):6675.](#)
22. [Nonato L, Rocha-Vieira E, Tossige-Gomes R, Soares A, Soares B, Freitas D, et al. Swimming training attenuates oxidative damage and increases enzymatic but not non-enzymatic antioxidant defenses in the rat brain. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2016;49.](#)
23. [Kalvandi F, Azarbayjani MA, Azizbeigi R, Azizbeigi K. Elastic resistance training is more effective than vitamin D3 supplementation in reducing oxidative stress and strengthen antioxidant enzymes in healthy men. European Journal of Clinical Nutrition. 2021:1-6.](#)
24. [Zalaqi Z, Ghazalian F, Khodayar MJ, Vanani AR, Khorsandi L, Shushizadeh MR. Swimming training combined with chitosan supplementation reduces the development of obesity and oxidative stress in high-fat diet-fed mice. British Journal of Nutrition. 2021:1-10.](#)
25. [Babri S, Doosti M-H, Salari A-A. Strain-dependent effects of prenatal maternal immune activation on anxiety-and depression-like behaviors in offspring. Brain, behavior, and immunity. 2014;37:164-76.](#)
26. [Majidi J, Kosari-Nasab M, Salari A-A. Developmental minocycline treatment reverses the effects of neonatal immune activation on anxiety-and depression-like behaviors, hippocampal inflammation, and HPA axis activity in adult mice. Brain research bulletin. 2016;120:1-13.](#)
27. [Han Y, Zhang L, Wang Q, Zhang D, Zhao Q, Zhang J, et al. Minocycline inhibits microglial activation and alleviates depressive-like behaviors in male adolescent mice subjected to maternal separation. Psychoneuroendocrinology. 2019;107:37-45.](#)
28. [Salari A-A, Bakhtiari A, Homberg JR. Activation of GABA-A receptors during postnatal brain development increases anxiety-and depression-related behaviors in a time-and dose-dependent manner in adult mice. European Neuropsychopharmacology. 2015;25\(8\):1260-74.](#)
29. [Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Journal of affective disorders. 2018;227:219-25.](#)
30. [Jafarzadeh Baghan A, peeri M, Azarbayjani mA. The Effect of 4 Weeks of Voluntary Training on Depression-Like Behavior Induced by Childhood Stress and Oxidative Stress in Rats. Journal of Sport Biosciences. 2019;11\(1\):63-81.](#)
31. [Esfandiyari Gharibvand E, Doulah A. Anti-Anxiety Effects of Four Weeks of Lemon Essential Oil](#)

- [Consumption with Swimming Practice in Adult Male Mice. Journal of Animal Biology. 2020;13\(1\):1-11.](#)
32. [Rao U, Chen L-A, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. Biological psychiatry. 2010;67\(4\):357-64.](#)
33. [Aksu I, Topcu A, Camsari UM, Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. Neuroscience letters. 2009;452\(3\):281-5.](#)
34. [Sadeghi M, Peeri M, Hosseini M-J. Adolescent voluntary exercise attenuated hippocampal innate immunity responses and depressive-like behaviors following maternal separation stress in male rats. Physiology & behavior. 2016;163:177-83.](#)
35. [Ernst M, Romeo RD, Andersen SL. Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2009;93\(3\):199-211.](#)
36. [Haj-Mirzaian A, Amiri S, Kordjazy N, Momeny M, Razmi A, Rahimi-Balaei M, et al. Lithium attenuated the depressant and anxiogenic effect of juvenile social stress through mitigating the negative impact of interleukin-1 \$\beta\$ and nitric oxide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. Neuroscience. 2016;315:271-85.](#)
37. [Picard M, Juster R-P, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10\(5\):303-10.](#)
38. [Ikonomidou C, Kaindl AM. Neuronal death and oxidative stress in the developing brain. Antioxidants & redox signaling. 2011;14\(8\):1535-50.](#)
39. [Shahsavani S, Rastegar Lari A, Bakhshi B, Owlia P, Nobakht M. Tetracycline and Azithromycin Resistance Investigation on Shigella spp. Isolated from the Stool of Children with Diarrhea in Tehran, Iran. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2016;16\(3\):282-91.](#)
40. [Farokhzadian AA, Rezaei F, Sadeghi M. Mediating role of emotional schemas in the relationship between childhood traumas and generalized anxiety disorder. Clinical Psychology and Personality. 2020;17\(2\):89-101.](#)
41. [Shohag MH, Ullah MA, Azad MA, Islam MS, Qusar S, Shahid SF, et al. Serum Antioxidant Vitamins and Malondialdehyde Levels in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. German Journal of Psychiatry. 2012;15\(1\).](#)
42. [Pryor WA, Stanley J. Suggested mechanism for the production of malonaldehyde during the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. Nonenzymic production of prostaglandin endoperoxides during autoxidation. The Journal of organic chemistry. 1975;40\(24\):3615-7.](#)
43. [Valado A, Tavares PC, Pereira L, Ribeiro CF, editors. Anaerobic exercise and oxidative stress-Effect of the intense exercise on nitric oxide and malondialdehyde. Proceedings of the 2007 WSEAS Int Conference on Cellular & Molecular Biology-Biophysics & Bioengineering; 2007: WSEAS.](#)
44. [Gupt AM, Kumar M, Sharma RK, Misra R, Gup A. Effect of moderate aerobic exercise training on pulmonary functions and Its correlation with the antioxidant status. National J Med Res. 2015;5\(2\):136-9.](#)
45. [Matinfar P, Peeri M, Azarbayjani MA. Swimming exercise attenuates anxiety-like behavior by reducing brain oxidative stress in type 2 diabetic mice. Physiology & Behavior. 2021;237:113449.](#)
46. [Songstad NT, Kaspersen K-HF, Hafstad AD, Basnet P, Ytrehus K, Acharya G. Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. PloS one. 2015;10\(11\):e0143095.](#)
47. [Fusco D, Colloca G, Monaco MRL, Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. Clinical interventions in aging. 2007;2\(3\):377.](#)

48. Sharma RK, Oliveira AC, Kim S, Rigatto K, Zubcevic J, Rathinasabapathy A, et al. Involvement of neuroinflammation in the pathogenesis of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Hypertension*. 2018;71(6):1156-63.
49. Maciel AL, Abelaira HM, de Moura AB, de Souza TG, Rosa T, Matos D, et al. Acute treatment with ketamine and chronic treatment with minocycline exert antidepressant-like effects and antioxidant properties in rats subjected different stressful events. *Brain research bulletin*. 2018;137:204-16.

