

Effect of Aerobic Training During Pregnancy on Seizure-Induced Depression- in Mouse

Ayoob Sabaghi¹, Ali Heyrani^{1*}, Amir Kiani², Namdar Yousofvand³¹Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran²Faculty of Pharmacology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran³Faculty of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

Article Info:

Received: 19 Jun 2018

Revised: 4 Apr 2018

Accepted: 15 Apr 2018

ABSTRACT

Introduction: Depression during pregnancy is not uncommon. In addition, depression is more common in patients suffering from epilepsy. Aerobic activity has been reported to alleviate depression. The purpose of this study was to investigate the effect of aerobic training during pregnancy on seizure-induced depression. **Materials and Methods:** Pregnant mice were randomly divided to control, sham, and experiment groups. The pentylenetetrazol (PTZ) kindling was induced on days 14 to 19 after pregnancy in the experiment group. Experiment group was divided to mice with and without aerobic activities. Aerobic activity was performed every day during pregnancy. The rate of depression in pregnant mice was measured between the 14th and 19th days of pregnancy once in 48 hours and two hours after PTZ injection. **Results:** Treatment with aerobic training significantly decreased seizure-induced depression as well as seizure severity in pregnant mice. **Conclusion:** The present study showed that aerobic training during pregnancy is positively associated with decreasing depression and severity of seizure in PTZ-treated mice.

Key words:

1. Exercise
2. Pregnancy
3. Seizures
4. Depression

*Corresponding Author: Ali Heyrani

E-mail: iliaheirani2004@gmail.com

تأثیر تمرین هوازی در دوران بارداری بر میزان افسردگی القا شده ناشی از تشنج در موش سوری

ایوب صباغی^۱، علی حیرانی^{۱*}، امیر کیانی^۲، نامدار یوسفوند^۳^۱دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران^۲دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران^۳دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۶ فروردین ۱۳۹۷

اصلاحیه: ۱۵ فروردین ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۲۹ دی ۱۳۹۶

چکیده

مقدمه: افسردگی در دوران بارداری غیر معمول نیست. علاوه بر این افسردگی در بیماران مبتلا به صرع رایج تر است. گزارش شده است که فعالیت هوازی سبب کاهش افسردگی می شود. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تمرین هوازی در دوران بارداری بر میزان افسردگی القا شده ناشی از تشنج بود. **مواد و روش ها:** موش های سوری بارداری به صورت تصادفی به گروه های کنترل، شام و آزمایش تقسیم بندی شدند. پنتیلین تترازول در فاصله روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری به گروه آزمایش القا شد. گروه آزمایش به موش های سوری با و بدون فعالیت هوازی تقسیم شدند. فعالیت هوازی هر روز در طول بارداری انجام شد. میزان افسردگی موش های بارداری در فاصله روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری هر ۴۸ ساعت یکبار و دو ساعت پس از تزریق پنتیلین تترازول اندازه گیری شد. **یافته ها:** درمان با تمرین هوازی به صورت معنی داری سبب کاهش افسردگی القا شده ناشی از تشنج و همچنین شدت تشنج در موش های بارداری شد. **نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی در دوران بارداری با کاهش افسردگی و شدت تشنج در موش های سوری تحت درمان با پنتیلین تترازول مرتبط می باشد.

کلید واژه ها:

۱. تمرین
۲. بارداری
۳. تشنج
۴. افسردگی

* نویسنده مسئول: علی حیرانی

آدرس الکترونیکی: iliaheirani2004@gmail.com

مقدمه

دلیل هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر تمرین هوازی در دوران بارداری بر سطوح افسردگی و نیز شدت تشنج القا شده با PTZ^۲ در موش‌های باردار بود.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها و شرایط نگهداری حیوانات

موش‌های ماده و نر نژاد NMRI (در سن ۸ هفتگی) از لابراتوار مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه - ایران خریداری شدند. حیوانات در قفس استاندارد پلی‌کربناتی در اتاقی با دمای کنترل شده با چرخه ثابت ۱۲ ساعت تاریکی - روشنایی (۲۰ شب - ۸ صبح) و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. این شرایط به‌عنوان یک شرایط مناسب در همه مراحل آزمایشگاهی در نظر گرفته شده است.

فرایند کیندل کردن

موش‌های ماده در مجموع ۱۳ بار با تزریق درون صفاقی (۱۵) ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی PTZ (sigma/Aldrich/Germany) و هر ۴۸ ساعت یکبار کیندل شدند و در تزریق‌های یازدهم و دوازدهم و سیزدهم به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق، رصد (۱۶) و بر اساس روش پنج نمره‌ای باکر شامل: مرحله صفر: بدون پاسخ، مرحله ۱: انقباضات عضلات صورت و گوش‌ها، مرحله ۲: پرش‌های میوکلونیک بدون بلند شدن روی دو پا، مرحله ۳: پرش‌های میوکلونیک و ایستادن روی دو پا، مرحله ۴: حملات تونیک - کلونیک و افتادن به پهلو و مرحله ۵: افتادن به پشت و حملات تونیک - کلونیک عمومی ارزیابی شدند (۱۷). تنها حیواناتی که در سه تزریق آخر مراحل ۴ و ۵ امتیازبندی، تشنج را نشان دادند وارد مرحله بعدی شدند (۱۸). برای بررسی حفظ حالت کیندلینگ، حیوانات ده روز پس از آخرین روز اتمام کیندلینگ با ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی PTZ به صورت درون صفاقی دوباره به چالش کشیده شدند. در این مرحله نیز تنها حیواناتی که به مرحله ۴ و ۵ امتیازبندی تشنج رسیدند وارد مرحله بارداری شدند (۱۹).

آشناسازی حیوانات در گروه تمرین هوازی با تردمیل

حیوانات در گروه فعالیت هوازی در طی سه روز قبل از شروع فرایند بارداری به مدت ۱۵ دقیقه در روز با سرعت ۸ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه با تردمیل آشنا شدند. در طی آشناسازی حیوانات با تردمیل، شوک الکتریکی با شدت ۰/۳ میلی‌آمپر برای تحریک حیوانات به دویدن، استفاده شد (۲۰). قابلیت آموزش‌پذیری موش‌ها بر اساس عملکردشان در مقیاس ۱ تا ۵ اندازه‌گیری شد: پارامترهای مقیاس بدین شرح

صرع عبارت است از مجموعه‌ای از تشنج‌های خود به خودی، زودگذر و تکرارشونده در سیستم اعصاب که ناشی از تخلیه انفجاری و غیرطبیعی نورون‌های مغز است (۱). ۵۰ میلیون نفر فرد مبتلا به صرع در جهان وجود دارد که می‌توان گفت در کشورهای پیشرفته به ازای هر ۱۰۰۰ نفر، ۷-۴ نفر به این بیماری مبتلا هستند (۲). افراد مبتلا به صرع بیشتر در معرض افسردگی و استرس هستند و سطح بالایی از استرس در افراد مبتلا به صرع و افراد مبتلا به تشنج غیرصرعی روان‌زاد، مشاهده شده است. این امر ممکن است به دلیل بیماری‌های گوناگون روانی مانند افسردگی و اضطراب و یا ممکن است ناشی از تجربه حوادث متعاقب تشنج و انگیزتگی فیزیولوژیکی معنی‌دار مرتبط با تشنج صرعی و غیرصرعی باشد (۳). همچنین زنان باردار مبتلا به صرع نیز در مقایسه با زنان بدون صرع در ریسک بالاتری از عوارض بارداری قرار داشته (۴) و در زنان مبتلا به صرع، یک تناوب افزایش یافته از افسردگی در دوران بارداری گزارش شده است (۵، ۶). از سوی دیگر مشاهده شده است که افسردگی در طی بارداری می‌تواند اثرات نامطلوبی بر مولید داشته باشد. بیماری‌های روانی مانند افسردگی در دوران بارداری می‌تواند بر رفتار و فیزیولوژی جنین و همچنین رشد کودک اثر بگذارد (۷). فراتحلیلی نیز که اخیراً صورت گرفته است رابطه بین افسردگی در دوران بارداری با زایمان زودرس را نشان داده است. همچنین این فراتحلیل ارتباط بین افسردگی در دوران بارداری و محدودیت رشد درون رحمی و وزن کم هنگام تولد را نیز گزارش نمود (۸).

مداخلات برای درمان افسردگی شامل داروهای ضد افسردگی، روان‌درمانی، فعالیت بدنی و درمان‌های دیگر می‌باشد (۹). بسیاری از پزشکان و بیماران، درمان‌هایی که امنیت و سلامت جنین را تهدید نکنند، ترجیح می‌دهند. جنین تحت تأثیر درمان‌های مادر قرار می‌گیرد و مشاهده شده است که داروهای ضد افسردگی سبب نقص لوله عصبی^۱، احتمال افزایش سوراخ بین بطنی^۲، افزایش احتمال وقوع اوتیسم و رشد ناهنجار مغز در جنین و مولید می‌شود (۱۰). به‌علاوه برخی از داروهای ضد افسردگی در افراد مبتلا به صرع، شدت و تناوب تشنج را افزایش داده و بالعکس تأخیر در رسیدن به تشنج را کاهش می‌دهند (۱۱). یکی از مداخلات ایمن برای کاهش افسردگی، فعالیت جسمانی می‌باشد و گزارش شده است که فعالیت جسمانی نشانه‌های افسردگی را کاهش داده (۱۲) و برخلاف داروهای ضد افسردگی، تأثیرات سودمند آن بر کاهش شدت تشنج نیز مشاهده شده است (۱۳، ۱۴). به همین

¹ Neural tube defects

² Ventricular septal defect

³ Pentylentetrazol

افزایش یافت. مادران باردار غیرفعال در همان مدت زمان مساوی با گروه مادران باردار فعال که بر روی تردمیل به فعالیت می‌پردازند، به طور ثابت و بدون هیچ‌گونه حرکتی بر روی تردمیل قرار گرفتند (۲۲).

ارزیابی رفتار شبه افسردگی در موش‌های باردار با استفاده از آزمون شنای اجباری

میزان افسردگی موش‌های باردار در فاصله روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یکبار و دو ساعت پس از تزریق PTZ (۱۱) با استفاده از آزمون شنای اجباری (FST)^۴ اندازه‌گیری شد. در FST هر موش و به صورت جداگانه در داخل یک استوانه شیشه‌ای شفاف (ارتفاع: ۲۵ سانتی‌متر، قطر: ۱۰ سانتی‌متر) که تا ارتفاع ۱۵ سانتی‌متری از آب با دمای 25 ± 1 سانتی‌گراد پر شده بود، قرار داده شدند. کل زمان بی‌حرکتی در طی ۴ دقیقه آخر از ۶ دقیقه دوره کل آزمون محاسبه شد. در پایان آزمون، حیوانات از داخل سیلندر برداشته شده و با حوله خشک شده و به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه در مقابل بخاری الکتریکی قرار داده شدند. زمانی که حیوانات دست و پا زدن را متوقف کرده و بدون حرکت و به صورت شناور بر روی آب باقی مانده و تنها حرکاتی را که برای حفظ شناوری بر روی سطح آب لازم بود را انجام می‌داد به‌عنوان دوره بی‌حرکتی منظور شد. کاهش در دست و پا زدن و تقلا کردن به‌عنوان حالت ناامیدی رفتاری در نظر گرفته می‌شود (۲۱).

آنالیز آماری

نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ برای تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد برای هر گروه بیان شدند. میزان بی‌حرکت بودن موش‌های باردار نیز با استفاده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر بررسی شد. همچنین شدت فعالیت تشنجی در روزهای چهاردهم، شانزدهم و هجدهم بارداری پس از تزریق درون صافی PTZ با استفاده از تست یومن-ویتنی مقایسه شد. در تمامی بررسی‌ها $P < 0.05$ به‌عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نمودار ۱ میزان بی‌حرکتی موش‌های باردار را که بر اساس میانگین و خطای استاندارد میانگین بیان شده است، در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد.

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر اثر گروه را معنی‌دار نشان داد ($F_{(4,4)} = 8/108, P < 0.001$) اما اثر زمان ($F_{(9,9)} = 2/440, P = 0.93$) و تعامل گروه در زمان ($F_{(8,8)} = 0/488, P = 0.862$) معنی‌دار نبود. نتایج آزمون بوئنرونی نشان داد که میزان افسردگی در موش‌های

است: ۱- عدم دویدن ۲- پایین‌تر از حد میانگین دویدن (پراکنده، توقف بین دویدن، دویدن در راستای مخالف) ۳- حد میانگین دویدن ۴- بالاتر از حد میانگین دویدن (منظم، در موارد اندکی از تردمیل جا ماندن) ۵- دویدن عالی (مدام در جلو تردمیل قرار داشتن). حیواناتی که امتیاز ۳ و بالاتر از ۳ را نشان دادند در گروه فعالیت هوازای گنجانده شدند (۲۰).

فرایند بارداری

پس از اتمام آشناسازی حیوانات گروه القای تشنج همراه با فعالیت هوازی و به‌منظور سهولت جفت‌گیری، موش‌های ماده و نر به تعداد یک در مقابل یک در قفس‌های مجزا نگهداری شدند. جفت‌گیری موفق در صبح روز بعدی (ساعت ۸ قبل از ظهر) با مشاهده پلاگ‌های واژینالی^۴ مشخص شد و این روز به‌عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد (۲۱). پس از مشخص کردن موش‌های باردار، آن‌ها از قفس جفت‌گیری به قفس استاندارد منتقل و به طور مجزا نگهداری شدند.

القای تشنج در دوران بارداری

در مجموع از ۵۴ سر موش در این تحقیق استفاده شد. گروه الف) حیوانات گروه کنترل منفی؛ کیندل نشده و بدون تزریق در دوران بارداری (۱۰ سر موش) و ۴۴ سر موش کیندل شده. موش‌های کیندل شده نیز پس از بارداری به ۴ گروه تقسیم شدند؛ گروه ب) موش‌های باردار کیندل شده؛ که دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی PTZ را به صورت درون صفاقی^۵ در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یکبار دریافت کردند (۱۲ سر موش)؛ گروه ج) موش‌های باردار کیندل شده که نرمال سالین را در حجم مساوی با PTZ به صورت درون صفاقی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یکبار دریافت کردند (۱۰ سر موش)؛ گروه د) موش‌های باردار کیندل شده بدون تزریق در طی بارداری (۱۰ سر موش) و گروه و) موش‌های باردار کیندل شده نیز که قبل از بارداری بر روی تردمیل آموزش دیده بودند و دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی PTZ را به صورت درون صفاقی در روزهای چهاردهم تا نوزدهم بارداری و هر ۴۸ ساعت یکبار دریافت کرده بودند و در دوران بارداری به فعالیت هوازای پرداختند (۱۲ سر موش).

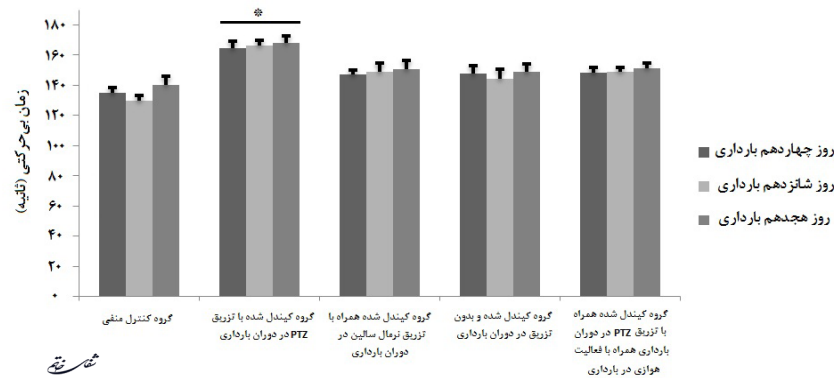
پروتکل تمرین هوازی در دوران بارداری

موش‌های باردار فعال در دوران بارداری، از روز اول بارداری تا روز بیستم بارداری در تمرینات هوازی شرکت داده شدند. زمان و سرعت دویدن از ۱۰ دقیقه در سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در طی جلسات اول به ۳۰ دقیقه در سرعت ۱۲ متر بر دقیقه در روزهای تمرینی بعدی

^۴ Vaginal plug

^۵ Intraperitoneal

^۶ Forced swim test



نمودار ۱- میزان بی حرکتی در موش های باردار گروه های مورد مطالعه در پژوهش جهت بررسی رفتارهای مرتبط با افسردگی. آزمون شنای اجباری دو ساعت پس از تزریق درون صفاقی PTZ اندازه گیری شد. داده ها بر اساس میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین بیان شدند. $P < 0.05$ در مقابل سایر گروه ها.

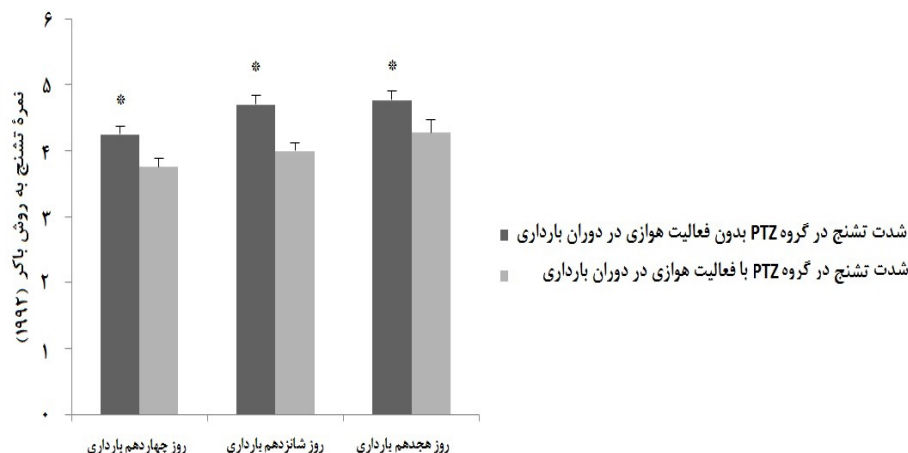
بحث و نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مادران تحت درمان با PTZ بدون فعالیت هوازی، سطح افسردگی بیشتری را نسبت به دیگر گروه ها نشان دادند. Sharma و همکاران نیز افزایش سطوح افسردگی را پس از تزریق PTZ در حیوانات نشان دادند. همچنین آنان گزارش نمودند که القای تشنج سبب کاهش میزان سروتونین (5-HT) در موش های تحت درمان با PTZ می شود (۱۱). کاهش 5-HT در افراد مبتلا به افسردگی نیز مشاهده شده است (۲۳). همچنین در بیماران مبتلا به افسردگی سطح

باردار تحت درمان با پنتیلین تترازول و بدون فعالیت هوازی به صورت معنی داری بیشتر از سایر گروه ها بود ($P < 0.05$) که نتایج آن در جدول ۱ مشاهده می شود در حالی که تفاوت معنی داری میان دیگر گروه ها مشاهده نشد ($P > 0.05$). همچنین نتایج آزمون یومن -ویتی بین گروه تحت درمان با PTZ همراه با فعالیت هوازی و گروه تحت درمان با PTZ بدون فعالیت هوازی در روزهای چهاردهم ($Z = 2.39$, $P = 0.016$), شانزدهم ($P = 0.003$), و هجدهم بارداری ($Z = 2.19$, $P = 0.028$) نشان داد که ورزش هوازی سبب کاهش شدت تشنج می شود.

جدول ۱- نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت بین گروهی حاصل از نتایج آزمون افسردگی.

گروه های مورد مطالعه	گروه تحت درمان با PTZ بدون فعالیت جسمانی	گروه تحت درمان با PTZ با فعالیت هوازی	گروه تحت درمان با نرمال سالین	گروه کنترل منفی
گروه کنترل منفی	$P < 0.0001$	$P = 0.080$	$P = 0.119$	—
گروه تحت درمان با PTZ بدون فعالیت جسمانی	—	$P = 0.034$	$P = 0.000$	$P = 0.080$
گروه بدون تزریق در دوران بارداری	$P = 0.11$	$P = 0.000$	$P = 0.000$	$P = 0.000$



نمودار ۲- تأثیر تمرین هوازی در دوران بارداری بر شدت تشنج القا شده به وسیله PTZ. PTZ در دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن تزریق و نمره تشنجی به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق PTZ اندازه گیری شد. گزارش نتایج بر اساس میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین. $P < 0.05$ در مقابل سایر گروه ها.

⁷ Serotonin (5-HT)

با کاهش نشانه‌های افسردگی مرتبط بود (۹). برخی نظریه‌ها پیشنهاد می‌کنند که سبب‌شناسی افسردگی شامل بدکاری و اختلال هیپوکامپ و نقص در فعالیت ناقلین عصبی^{۱۵} می‌باشد. درمان‌های پزشکی بر این فرضیه استوار است که جذب ناقلین عصبی در اختلالات رفتاری دچار اختلال می‌شود (۹). مشاهده شده است که تمرین دوپامین، سروتونین و فعالیت‌های نورآدرنژیکی^{۱۶} را در سیستم عصبی مرکزی افزایش داده و موجب بهبود خلق و خو می‌شود (۳۳). به نظر می‌رسد نورونزیز در هیپوکامپ نیز نقش مهمی در درمان اختلالات روانپزشکی مانند افسردگی داشته باشد (۳۴) و مشاهده شده است که تمرین با افزایش نورونزیز (۳۵)، حجیم شدن هیپوکامپ و سیناپتوزیز^{۱۷} (۲۰) مرتبط است. مطالعات بر روی نمونه‌های انسانی و حیوانی نیز افزایش سطوح BDNF خون و مغز را متعاقب تمرینات هوازی نشان داده‌اند (۳۱). همچنین ارتباط معکوس بین فعالیت جسمانی و سطوح التهابی مانند لپتین^{۱۸} گزارش شده است. سطوح بالای این پروتئین سبب افزایش افسردگی می‌شود. چرا که لپتین دارای ویژگی پیش التهابی است و منجر به افزایش IL-1 β ، IL-6 و TNF- α می‌شود (۳۶).

در این مطالعه تأثیر سودمند تمرین هوازی بر شرایط اپی‌لپتیکی در موش‌های باردار تحت درمان با PTZ نیز مشاهده شد و تأییدی بر کارایی تمرین هوازی بر کنترل تشنج بود. در بررسی تأثیر تمرین هوازی بر شدت تشنج، نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقاتی که تأثیر ورزش هوازی را بر کاهش تشنج نشان داده بودند، همخوان بود (۱۴، ۱۳). گزارش شده است که تمرین جسمانی مدت تشنج القا شده با PTZ را کاهش داده و تأخیر^{۱۹} در رسیدن به تشنج‌های عمومی را افزایش می‌دهد. به‌علاوه، تمرین هوازی رخداد یا وقوع تشنج و پتانسیل تشنج‌های بعدی را نیز کاهش می‌دهد (۳۷). همچنین، نقش تمرین جسمانی به‌عنوان یک پتانسیل تنظیم کننده تهییج‌پذیری نورونی در برخی از مطالعات کلینیکی مشاهده شده است. تمرین می‌تواند سبب تحریک نوروپپتید گامای مغز^{۲۰} شود که در واقع تحریک‌پذیری هیپوکامپ را بازداری می‌کند (۲۰). شواهد دیگری نیز نشان می‌دهد که ناقلین عصبی مغزی تحت تأثیر تمرین قرار می‌گیرند و اثرات بازدارندگی نورآدرنالین^{۲۱} بر رشد کیندلینگ پیشنهاد می‌کند که تغییر در سیستم ناقلین عصبی در اثر فعالیت جسمانی می‌تواند تعادل باردارندگی/تهییج‌پذیری را که رشد و تناوب تشنج را کاهش می‌دهد، تعدیل کند (۳۸). به‌عنوان مثال نورآدرنالین در موش‌های

پلاسمایی تریپتوفان ال (TRP)^۸ در دسترس برای سنتز 5-HT، کمتر از افراد سالم بود. تغییرات فیزیولوژیکی در سطوح پلاسمایی TRP ممکن است بر میزان 5-HT مغز نیز اثر بگذارد چرا که TRP به واسطه سیستم انتقال مغزی می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند (۲۴). علاوه بر این تشنج، میانجی‌های التهابی آزاد شده از سلول‌های گلیال، شامل اینترلوکین ۱- β (IL-1 β)^۹، اینترلوکین-۶ (IL-6)^{۱۰} و عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α)^{۱۱} را در مغز افزایش می‌دهد (۲۵). یافته‌های اخیر نیز ارتباط بین التهاب و افسردگی و به‌خصوص نقش محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA axis)^{۱۲} را نشان داده‌اند (۲۶). در واقع در افسردگی، سایتوکین‌های التهابی از جمله دو عامل IL-6 و TNF- α از طریق تحریک آزادسازی هورمون کورتیکوتروپین و سپس افزایش فعالیت HPA axis منجر به هایپرکورتیزولمی می‌شود (۲۷). هایپرکورتیزولمی در فرایند آپتوزیس به وسیله کاهش تعداد ستون‌های دندریتی و سیناپس‌ها، کاهش تعداد سلول‌های گلیا و آتروفی دندریتیکی مشارکت دارد. در هیپوکامپ تعداد زیادی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و مینرال کورتیکوئید وجود دارد و در بیماران مبتلا به افسردگی یک عدم تعادل بین این گیرنده‌ها وجود دارد و تعداد گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در این بیماران بیشتر است (۲۸) و عاملی که سبب افزایش سطوح این گیرنده‌ها می‌شود ترشح کورتیزول بیش از حد است، چرا که در سطح مولکولی، کورتیزول سبب فعالسازی این گیرنده‌ها شده و می‌تواند سبب تغییرات ساختاری در سیستم عصبی مرکزی (۲۹) از جمله سرکوب بیان عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)^{۱۳} شود (۳۰). BDNF پروتئینی است که نقش مهمی در نورونزیز^{۱۴}، محافظت نورونی و سیناپتیک پلاستیسیته دارد و سطح بالایی از BDNF mRNA در هیپوکامپ و قشر مغز وجود دارد. مشاهده شده است که سطوح سرمی و پلاسمایی BDNF در افراد مبتلا به افسردگی کاهش می‌یابد. یکی از مکانیسم‌های داروهای ضد افسردگی نیز در جهت افزایش سطوح سرمی BDNF در افراد مبتلا به افسردگی می‌باشد (۳۱).

یافته دیگر تحقیق نشان داد که ورزش در دوران بارداری می‌تواند سبب جلوگیری از بروز افسردگی در ماده‌های تحت درمان با پنتیلن تتراوزل می‌شود. Robledo و همکاران نیز نشان دادند که تمرین هوازی سبب کاهش افسردگی در زنان بچه‌زا نسبت به گروه کنترل شد (۳۲) همچنین El-Rafie و همکاران مشاهده نمودند که تمرین در دوران بارداری به صورت مثبتی

⁸ L- Tryptophan⁹ Interleukin-1 β ¹⁰ Interleukin-6¹¹ Tumor necrosis factor alpha¹² Hypothalamic-pituitary-adrenal axis¹³ Brain-derived neurotrophic factor¹⁴ Neurogenesis¹⁵ Neurotransmitter¹⁶ Noradrenergic¹⁷ Synaptogenesis¹⁸ Leptin¹⁹ Latency²⁰ Brain neuropeptide Y²¹ Inhibitory influence of noradrenaline

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی در دوران بارداری دارای اثرات سودمندی بر کاهش افسردگی موش‌های باردار و تشنج القا شده به وسیله PTZ دارد و برخلاف روش‌های درمانی دیگر، یک روش ایمن و بدون عارضه می‌باشد. پزشکان باید آگاهی بیماران و خصوصاً زنان باردار مبتلا به صرع را از مزایای فوق‌العاده تمرین جسمانی و تأثیرات سودمند آن بر کاهش افسردگی و نیز کاهش شدت تشنج افزایش دهند.

صحرائی که فعالیت جسمانی را انجام دادند افزایش یافت و اثرات بارداری این ناقل عصبی در رشد کیندلینگ مشاهده شده و حذف آن نیز گسترش فعالیت تشنجی را در هیپوکامپ موش‌های صحرائی کیندل شده تسهیل می‌کند (۳۹). از سوی دیگر فعالیت هوازی منظم سبب کاهش جوانه‌زدن فیبرهای موسی در دندیت جیروس مدل‌های حیوانی با صرع و تشنج می‌شود. جوانه زدن فیبرهای موسی در حیواناتی که تحت شرایط تشنجی قرار گرفته بودند، مشاهده شده است (۴۰).

منابع

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-82.
2. Ablah E, Hesdorffer DC, Liu Y, Paschal AM, Hawley S, Thurman D, et al. Prevalence of epilepsy in rural Kansas. *Epilepsy Res*. 2014; 108(4): 792-801.
3. Novakova B, Harris PR, Reuber M. Diurnal patterns and relationships between physiological and self-reported stress in patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2017; 70(Pt A): 204-11.
4. Borthen I, Gilhus NE. Pregnancy complications in patients with epilepsy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(2): 78-83.
5. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JØ, Daltveit AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015; 56(1): 28-39.
6. Reiter SF, Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Psychiatric comorbidity and social aspects in pregnant women with epilepsy—the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Epilepsy Behav*. 2013; 29(2): 379-85.
7. Herba CM, Glover V, Ramchandani PG, Rondon MB. Maternal depression and mental health in early childhood: an examination of underlying mechanisms in low-income and middleincome countries. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(10): 983-92.
8. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(8): 826-37.
9. El-Rafie MM, Khafagy GM, Gamal MG. Effect of aerobic exercise during pregnancy on antenatal depression. *Int J Womens Health*; 2016; 8: 53-7.
10. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol*. 2010; 2: 29-36.
11. Sharma RK, Singh T, Mishra A, Goel RK. Relative safety of different antidepressants for treatment of depression in chronic epileptic animals associated with depression. *J Epilepsy Res*. 2017; 7(1): 25-32.
12. Josefsson T, Lindwall M, Archer T. Physical exercise intervention in depressive disorders: Metaanalysis and systematic review.” *Scand J Med Sci Sports*. 2014; 24(2): 259-72.
13. De Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, Vannucci Campos D, Fernandes J, Cabral FR, et al. Resistance exercise reduces seizure occurrence, attenuates memory deficits and restores bdnf signaling in rats with chronic epilepsy. *Neurochem Res*. 2017; 42(4): 1230-9.
14. Hrnčić D, Rasic-Marković A, Leković J, Krstić D, Colović M, Macut D, et al. Exercise decreases susceptibility to homocysteine seizures: the role of oxidative stress. *Int J Sports Med*. 2014; 35: 544-50.
15. Zhang B, Zhang J-W, Wang W-P, Dong R-F, Tian S, Zhang C. Effect of lamotrigine on epilepsy-induced cognitive impairment and hippocampal neuronal apoptosis in pentylenetetrazole-kindled animal model. *Synapse*. 2017; 71(2): doi: 10.1002/syn.21945.
16. Li B, Wang L, Sun Z, Zhou Y, Shao D, Zhao J, et al. The anticonvulsant effects of SR 57227 on pentylenetetrazole-induced seizure in mice. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93158. doi: 10.1371/journal.pone.
17. Pourmotabbed A, Nedaei SE, Cheraghi M, Moradian S, Touhidi A, Aeinfar M, et al. Effect of prenatal pentylenetetrazol-induced kindling on learning and

memory of male offspring. *Neuroscience*. 2011; 172: 205-11.

18. Zybura-Broda K, Amborska R, AmbrozekLatecka M, Wilemska J, Bogusz A, Bucko J, et al. Epigenetics of epileptogenesis-evoked upregulation of matrix metalloproteinase-9 in hippocampus. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0159745. doi: 10.1371/journal.pone.

19. Rajabzadeh A, Bideskan AE, Fazel A, Sankian M, Rafatpanah H, Haghiri H. The effect of PTZ-induced epileptic seizures on hippocampal expression of PSA-NCAM in offspring born to kindled rats. *J Biomed Sci*. 2012;19: 56. doi: 10.1186/1423-0127-19-56.

20. Gomes FG, Gomes Da Silva S, Cavaleiro EA, Arida RM. Beneficial influence of physical exercise following status epilepticus in the immature brain of rats. *Neuroscience*. 2014; 274: 69-81.

21. Majidi-Zolbanin J, Doosti MH, Kosari-Nasab M, Salari AA. Prenatal maternal immune activation increases anxiety- and depressive-like behaviors in offspring with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2015; 294: 69-81.

22. Gomes da Silva S, de Almeida AA, Fernandes J, Lopim GM, Cabral FR, Scerni DA, et al. Maternal exercise during pregnancy increases bdnf levels and cell numbers in the hippocampal formation but not in the cerebral cortex of adult rat offspring. *PloS One*. 2016; 11(1): e0147200. doi: 10.1371/journal.pone.

23. Patten SB. Medical models and metaphors for depression. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015; 24(4): 303-8.

24. Wichers MC, Koek GH, Robaeys G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(6): 538-44.

25. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr*. 2014; 14(2): 3-7.

26. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res*. 2015; 229(1-2): 27-36.

27. McKay MS, Zakzanis KK. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. *J Psychiatr Res*. 2010; 44(3): 183-92.

28. Gianluca S. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J Psychiatry*. 2012; 2(3): 49-57.

29. Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF. Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev*. 2008; 57: 561-70.

30. Chen H, Lombès M, Le Menuet D. Glucocorticoid receptor represses brain-derived neurotrophic factor expression in neuron-like cells. *Mol Brain*. 2017; 10(1): 12. doi: 10.1186/s13041-017-0295-x.

31. Kerling A, Kück M, Tegtbur U, Grams L, Weber-Spickschen S, Hanke A. Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017; 215: 152-5.

32. Robledo-Colonia AF, Sandoval-Restrepo N, Mosquera-Valderrama YF, et al. Aerobic exercise training during pregnancy reduces depressive symptoms in nulliparous women: a randomized trial. *J Physiother*. 2012; 58(1): 9-15.

33. Ploughman M. Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. *Dev Neurorehabil*. 2008; 11(3): 236-40.

34. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34(1): 13-25.

35. Nokia M, Lensu S, Ahtainen J, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. *J Physiol*. 2016; 594 (7): 1855-73.

36. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(2): 100-9.

37. Kim, H, Kim IK, Song W, Lee J, Park S. The synergic effect of regular exercise and resveratrol on kainate-induced oxidative stress and seizure activity in mice. *Neurochem Res*. 2013; 38(1): 117-22.

38. Arida RM, de Almeida AC, Cavaleiro EA, Scorza FA. Experimental and clinical findings from physical exercise as complementary therapy for epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 26(3): 273-8.

39. Arida RM, Cavaleiro EA, Silva AC, Scorza FA. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits. *Sports Med*. 2008; 38: 607-15.

40. Vannucci Campos D, Lopim GM, da Silva DA, de Almeida AA, Amado D, Arida RM. Epilepsy and exercise: an experimental study in female rats. *Physiol Behav*. 2017; 15(171): 120-6.