Mot. Behav, 2023, 18(66): 59-79, doi: 10.22089/mbj.2026.18854.2250.

Motor Behavior

Journal hompage: https://mbj.ssrc.ac.ir

Original Article

The effect of swimming exercise and minocycline after early-life infection on social behaviors and interleukin 6 levels in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice

Azadeh Taefeh[1], Saeed Naghibi[1], Mohammad Shariatzade[2], Alireza Fatahian[3]

1. Department of Exercise Physiology, Payam Noor University of Karaj, Alborz, Iran.
2. Department of Physical Activity and Health, Sport Sciences Research Institute, Tehran, Iran.
3. Department of Sports Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran.

Received: 25/11/2025, Accepted: 26/07/2026, Published: 12/09/2026

* Corresponding Author: Mohammad Shariatzadeh. E-mail: shariatzade221@yahoo.com

How to Cite: Taefeh A., Naghibi S., Shariatzadeh Joneydi, M., Fatahian A. The effect of swimming exercise and minocycline after early-life infection infection on social behaviors and interleukin 6 levels in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice. Motor Behavior. 2026;18(66): (59-79). [In Persian]. https://doi.org/10.22089/mbj.2026.18854.2250

Extended Abstract

Background and Purpose

Childhood infections represent one of the most significant and pervasive health challenges globally, with consequences extending far beyond the immediate acute phase of illness. A growing body of evidence suggests that systemic infections and the subsequent activation of the peripheral immune system during critical periods of postnatal brain development can lead to enduring alterations in neurobiology and behavior. These early-life immune challenges are increasingly implicated in the etiology and exacerbation of various neurodevelopmental disorders, including Autism Spectrum Disorder (ASD) and schizophrenia. The central mechanism underlying these long-term behavioral sequelae is postulated to be the induction of neuroinflammation. The developing brain is uniquely vulnerable to inflammatory insults. A systemic infection triggers a cascade of events, notably the production and release of pro-inflammatory cytokines such as Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 beta (IL-1β), and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α). These peripheral signals can traverse the blood-brain barrier (BBB) or signal to the brain via vagal afferents and circumventricular organs, leading to the activation of resident immune cells—microglia and astrocytes—within the central nervous system (CNS). Activated microglia enter a state of chronic surveillance, resulting in a persistent, low-grade inflammatory environment within key brain regions. This sustained

Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

neuroinflammation disrupts essential developmental processes, including synaptic pruning, neurogenesis, and myelination, ultimately remodeling the neural circuitry responsible for complex behaviors. In this study, the LPS administration model was utilized in neonatal mice (Postnatal Day 5, PND 5) to mimic a robust, yet non-lethal, systemic infection that induces a lasting inflammatory phenotype and associated behavioral deficits. The focus of this research was on two critical brain regions: The Hippocampus (HPC) and the Prefrontal Cortex (PFC). The PFC is paramount for executive function, social cognition, and decision-making, while the HPC is central to learning, memory, and affective processing. Disruption in the functional and structural integrity of both regions has been consistently linked to social withdrawal and impaired cognitive flexibility, characteristic features observed in animal models following early-life immune activation. Specifically, elevated levels of the pro-inflammatory cytokine Interleukin-6 (IL-6) were chosen as the primary biochemical marker of neuroinflammation due to its central role in mediating communication between the immune system and the brain, and its established correlation with behavioral abnormalities. Given the significant public health implications of post-infectious neurobehavioral deficits, identifying effective, non-invasive, and accessible therapeutic strategies is imperative. The present investigation explores two distinct, yet potentially synergistic, intervention modalities: Minocycline and Aerobic Exercise (Swimming). Minocycline, a semi-synthetic tetracycline antibiotic, possesses potent anti-inflammatory and neuroprotective properties independent of its antimicrobial effects [5, 60]. Mechanistically, minocycline has been shown to suppress microglial activation, inhibit the release of pro-inflammatory cytokines, prevent the induction of key inflammatory enzymes (like iNOS and COX-2), and reduce excitotoxicity. Its ability to cross the BBB makes it a promising pharmacological agent for targeting CNS inflammation. Conversely, physical exercise, particularly aerobic training, is a powerful non-pharmacological intervention known to exert profound neurobiological benefits. Exercise is recognized to enhance neurogenesis, increase the expression of neurotrophic factors (e.g., Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF), and significantly modulate the inflammatory status of the CNS. The routine of swimming was selected as a form of moderate-intensity aerobic exercise, suitable for the post-weaning developmental stage of the mice, and known for its stress-reducing properties. The primary objective of this study was, therefore, to rigorously assess the efficacy of post-infectious treatment with either swimming exercise, minocycline administration, or a combination of both, in mitigating the social behavioral impairments and the associated increase in IL-6 levels within the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice subjected to a neonatal BCG challenge. This comprehensive approach aimed to provide critical evidence supporting the use of these interventions as potential translational strategies for managing the long-term sequelae of early-life immune activation.

Methods

Fifty newborn male NMRI mice were randomly assigned to five groups (n = 10): control (saline), LPS-only, LPS + swimming, LPS + minocycline, and LPS + swimming + minocycline. Systemic inflammation was induced via intraperitoneal injection of LPS (50 µg/kg) on postnatal days 3 and 5 [8]. Interventions began during adolescence (days 28–56). The swimming protocol consisted of four weeks of forced swimming, five sessions per week, with duration gradually increasing from 10 to 30 minutes per session. Water temperature was maintained at 32 ± 1°C, and mild water resistance was created using wave generators to prevent floating and enhance physical load. Minocycline (20 mg/kg/day) was administered intraperitoneally daily from days 28 to 42. At adulthood (day 115), social behavior was assessed using a 7-minute social interaction test in a square arena (80 × 80 × 20

cm), where time spent in direct contact (sniffing, chasing, touching, climbing over) with an unfamiliar mouse was recorded [11]. Following behavioral testing, animals were deeply anesthetized, transcardially perfused with saline, and brains rapidly extracted. Hippocampal and prefrontal cortical tissues were dissected, homogenized in TBS buffer containing Triton X-100, EDTA, PMSF, and protease inhibitors, and centrifuged at 15,000 g for 15 min at 4°C. Total protein concentration was determined using a BCA assay (Sigma), and IL-6 levels were measured via ELISA (Abcam, UK) according to manufacturer instructions. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test ($P < 0.05$) in SPSS v24.

Results

The LPS-only group showed significantly reduced social interaction time compared to controls ($P = 0.003$), confirming lasting social deficits following early immune activation. Neither minocycline nor swimming alone significantly improved social behavior ($P > 0.05$); however, the combination of swimming and minocycline resulted in a marked improvement in social interaction ($P = 0.030$ vs. LPS group). Regarding neuroinflammation, IL-6 levels were significantly elevated in both the hippocampus ($P = 0.016$) and prefrontal cortex ($P = 0.001$) of the LPS group compared to controls. While individual interventions had minimal impact, the combined treatment led to a significant reduction in IL-6 in both regions: hippocampus ($P = 0.016$) and prefrontal cortex ($P = 0.002$). Notably, no significant change in IL-6 was observed with minocycline monotherapy, suggesting its limited efficacy without concomitant physical activity.

Conclusion

This study demonstrates that while minocycline or swimming alone may exert only modest effects after early-life infection, their combination effectively attenuates neuroinflammation and improves social deficits in adult mice. The synergistic effect likely arises from complementary mechanisms: minocycline suppresses microglial activation and pro-inflammatory signaling, while swimming enhances neuroplasticity, increases anti-inflammatory mediators, and promotes a shift from M1 to M2 microglial phenotype. These findings underscore the potential of multimodal interventions in addressing the long-term neurological consequences of childhood infections and support further exploration of combined pharmacological and lifestyle strategies in neurodevelopmental disorders.

Keywords: Swimming, Minocycline, Social Behaviors, Interleukin-6, Neuroinflammation

Article Message

Early-life immune activation can cause persistent neuroinflammation and social deficits. This study examined the effects of swimming exercise, minocycline, and their combination in LPS-exposed mice. While either intervention alone showed limited benefits, combined swimming and minocycline significantly improved social behavior and reduced IL-6 levels in the hippocampus and prefrontal cortex. These findings highlight the potential of combined exercise and pharmacological approaches to reduce long-term neurological consequences of childhood infections.

Funding

This research received no external funding.

Authors' Contributions

All authors contributed to the study design, data interpretation, and manuscript revision. The first author conducted experiments, performed statistical analysis, and drafted the manuscript. Co-authors supervised procedures and provided critical feedback. All approved the final version.

Conflicts of Interest

The authors declare no competing interests.

Acknowledgement

We thank the Salari laboratory for providing animal facilities and technical support. We also acknowledge the laboratory staff for their assistance in sample processing.

رفتار حرکتی، زمستان ۱۴۰۵، دوره ۱۸، شماره ۶۶، صص. ۷۹-۵۹. doi: 10.22089/mbj.2026.18854.2250

رفتار حرکتی

Journal hompage: https://mbj.ssrc.ac.ir

نوع مقاله: پژوهشی

تأثیر تمرینات ورزشی شنا و داروی مینوسایکلین پس از عفونت در اوایل زندگی بر روی رفتارهای اجتماعی و سطح اینترلوکین-۶ در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های نژاد NMRI

آزاده طایفه[۱]، سعید نقیبی[۱]، محمد شریعت زاده[۲*]، علیرضا فتاحیان[۳]

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه پیام نور البرز.

۲. دانشیار، گروه فعالیت بدنی و تندرستی پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران.

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۰۴، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۰۴ تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۲۱

نویسنده مسئول: محمد شریعت‌زاده. E-mail: shariatzade221@yahoo.com

How to Cite: Taefeh A., Naghibi S., Shariatzadeh Joneydi, M., Fatahian A. The effect of swimming exercise and minocycline after early-life infection infection on social behaviors and interleukin 6 levels in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice. Motor Behavior. 2026;18(66): (59-79). [In Persian]. https://doi.org/10.22089/mbj.2026.18854.2250

چکیده

این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات شنا و داروی مینوسایکلین پس از القای عفونت دوران نوزادی بر رفتارهای اجتماعی و سطح اینترلوکین-۶ در نواحی هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های نژاد NMRI انجام شد. عفونت با تزریق لیپوپلی ساکارید (LPS) در روزهای سوم و پنجم پس از تولد القا شد. سپس ۵۰ سر موش نر نوزاد به صورت تصادفی به پنج گروه کنترل (سالین)، LPS، LPS + شنا، LPS + مینوسایکلین و LPS + شنا + مینوسایکلین تقسیم شدند (n=۱۰). مداخلات در دوره نوجوانی (روزهای ۲۸ تا ۵۶) اعمال شد: برنامه تمرینات شنا شامل چهار هفته شنای اجباری (پنج جلسه در هفته، ۱۰ تا ۳۰ دقیقه) و مینوسایکلین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۱۴ روز تجویز شد. در سن بلوغ (روز ۱۱۵)، رفتار اجتماعی با آزمون تعامل اجتماعی و سطح IL-6 با الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون‌های آنوای یک‌طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند (p<۰/۰۵). نتایج نشان داد، ترکیب شنا و مینوسایکلین منجر به بهبود معنادار رفتار اجتماعی (p=۰/۰۳۰) و کاهش سطح IL-6 در هیپوکامپ (p=۰/۰۱۶) و قشر پیش‌پیشانی (p=۰/۰۰۲) شد. اثرات جداگانه این مداخلات معنادار نبود. براساس یافته‌ها، ترکیب ورزش شنا و مینوسایکلین پس از التهاب دوران نوزادی قادر به تعدیل التهاب عصبی و بهبود رفتارهای اجتماعی است. این یافته‌ها اهمیت رویکردهای ترکیبی در مدیریت عوارض بلندمدت عفونت‌های اولیه زندگی را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: تمرینات ورزشی شنا، مینوسایکلین، رفتارهای اجتماعی، اینترلوکین-۶، التهاب عصبی.

Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

مقدمه

عفونت‌های دوران مراحل ابتدایی زندگی از شایع‌ترین چالش‌های سلامت عمومی در سراسر جهان محسوب می‌شوند و تأثیرات عمیقی بر رشد و نمو سیستم عصبی مرکزی دارند (۱). این عفونت‌ها می‌توانند واکنش‌های التهابی شدیدی را در مغز ایجاد کنند که پیامدهای بلندمدت آن بر عملکرد شناختی، رفتارهای اجتماعی و سلامت روان در بزرگسالی قابل‌مشاهده است (۲). شواهد پژوهشی نشان می‌دهند که عفونت‌های اولیه زندگی می‌توانند منجر به اختلال در بیان ژن‌های مرتبط و سایتوکاین‌های التهابی در هیپوکامپ شوند که این تغییرات با اختلالات یادگیری و حافظه تا بزرگسالی همراه است (۳). التهاب عصبی یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های آسیب‌شناسی است که توسط عفونت‌های دوران کودکی فعال می‌شود (۴). فعال‌سازی میکروگلیا و افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۶[1]و اینترلوکین-۱ بتا[2] نقش محوری در این فرایند ایفا می‌کنند (۵). اینترلوکین-۶، یک سایتوکاین پیش‌التهابی و ضدالتهابی است و نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی سیستم عصبی مرکزی دارد (۶). افزایش مزمن سطوح آن در مغز با اختلالات شناختی، افسردگی و اضطراب مرتبط است (۷). هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی[3]دو ساختار کلیدی مغز هستند که نقش اساسی در پردازش حافظه فضایی، یادگیری، تنظیم هیجانی و رفتارهای اجتماعی ایفا می‌کنند (۹، ۸). هیپوکامپ به ویژه در تشکیل حافظه اپیزودیک و حافظه فضایی نقش حیاتی دارد و آسیب به این ناحیه با اختلالات شدید حافظه همراه است (۱۰). قشر پیش‌پیشانی نیز در فرآیندهای شناختی پیچیده‌تر مانند تصمیم‌گیری، برنامه‌ریزی و کنترل رفتارهای اجتماعی دخیل است (۱۱) که التهاب مزمن در این نواحی می‌تواند منجر به اختلالات عصبی و روانی متعددی شود (۱۲). شواهد نشان می‌دهند که التهاب سیستمیک در اوایل زندگی، به‌ویژه از طریق القای LPS، می‌تواند با فعال‌سازی پایدار میکروگلیا و افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β و IL-6، موجب تغییر در تکامل مدارهای عصبی مرتبط با تعاملات اجتماعی شود. این تغییرات در فرایندهای سیناپسی و سازمان‌یابی شبکه‌های لیمبیک–قشری می‌توانند در بزرگسالی به کاهش تعامل اجتماعی و اختلال در ترجیح هم‌نوع منجر شوند.

علاوه بر این، مدار هیپوکامپ-قشر پیش‌پیشانی که در مطالعه حاضر بررسی شده است، نه‌تنها در حافظه بلکه در تنظیم هیجانی و رفتار اجتماعی نیز نقش کلیدی دارد. التهاب مزمن در این نواحی با بروز اختلالات رفتاری و افزایش خطر اختلالات نورورشد و خلقی مرتبط دانسته شده است؛ بنابراین ارزیابی رفتار اجتماعی به‌عنوان متغیر وابسته، امکان بررسی جامع پیامدهای نوروتکاملی عفونت‌های اولیه زندگی و افزایش ارزش ترجمانی یافته‌های پژوهش را فراهم می‌کند. تحقیقات نشان داده‌اند که ارتباط عملکردی بین هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی برای یادگیری و حافظه فضایی در مدل‌های حیوانی ضروری است و اختلال در این شبکه عصبی می‌تواند به نقایص شناختی منجر شود (۱۳).

ماینوسایکلین[4] آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین با خواص ضدالتهابی و محافظت‌کننده عصبی گسترده است که در سال‌های اخیر

1. IL-6
2. IL-1β
3. Prefrontal Cortex
4. Minocycline

توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۱۴). این دارو قادر است از سد خونی-مغزی عبور کند و اثرات مستقیم بر سیستم عصبی مرکزی اعمال نماید (۱۵). ماینوسایکلین از طریق مهار فعال‌سازی میکروگلیا و کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، اثرات حفاظتی خود را اعمال می‌کند (۱۷، ۱۶). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ماینوسایکلین می‌تواند رفتارهای شبه‌افسردگی و اضطرابی ناشی از استرس مزمن و عفونت را بهبود بخشد (۱۹، ۱۸). همچنین براساس مطالعات، ماینوسایکلین نوروانفلماسیون[1] می‌تواند رفتار بیماری (رفتارهای شبه‌افسردگی و اضطرابی ناشی از استرس مزمن و عفونت) را کاهش می‌دهد (۲۰). به‌علاوه، این دارو می‌تواند حافظه و پلاستیسیته عصبی را در موش‌های مسن بهبود بخشد (۱۷) و اثرات مثبتی بر نوروژنز هیپوکامپ دارد (۲۱).

فعالیت بدنی و به‌ویژه ورزش شنا، به‌عنوان مداخله غیردارویی مؤثر در بهبود عملکردهای شناختی و کاهش التهاب شناخته شده است (۲۲)؛ زیرا تمام عضلات بدن را درگیر می‌کند و اثرات مثبتی بر سلامت مغز دارد (۲۳). مطالعات نشان داده‌اند که شنا می‌تواند اختلالات شناختی و رفتاری را در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر بهبود بخشد (۲۴). همچنین شنا می‌تواند التهاب هیپوکامپ، مقاومت به انسولین و سطوح BDNF را در موش‌های چاق بهبود دهد (۲۵) و اثرات منفی محرومیت مادری بر سطوح BDNF هیپوکامپ، یادگیری فضایی و عملکرد حرکتی را تعدیل کند (۲۶). از طرف دیگر، التهاب مزمن و افزایش سایتوکاین‌های التهابی می‌توانند این مدارها را مختل کنند و منجر به اختلالات در رفتارهای اجتماعی شوند (۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که ماینوسایکلین می‌تواند حافظه تشخیص اجتماعی را[2] در موش‌های نر بالغ Fmr1 نوک‌اوت بهبود بخشد (۲۸).

با توجه به شیوع زیاد عفونت‌های دوران کودکی و پیامدهای بلندمدت آن بر سلامت عصبی و روانی، نیاز به مداخلات مؤثر برای کاهش این آثار زیان‌بار احساس می‌شود. در حالی که تحقیقات قبلی اثرات مجزای ماینوسایکلین و ورزش شنا را بر شاخص‌های التهابی و عملکردهای شناختی بررسی کرده‌اند، اطلاعات محدودی درمورد اثرات ترکیبی این دو مداخله پس از عفونت‌های دوران نوزادی وجود دارد. علاوه بر این، نقش دقیق IL-6 در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی و ارتباط آن با رفتارهای اجتماعی در این زمینه هنوز به طور کامل روشن نشده است؛ بنابراین هدف مطالعه حاضر، بررسی اثرات ترکیبی ورزش شنا و داروی ماینوسایکلین پس از عفونت دوران نوزادی بر رفتارهای اجتماعی و سطوح اینترلوکین-۶ در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی موش‌های NMRI بود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود و موش‌های نر و ماده نژاد NMRI بودند که از مؤسسه انستیتو پاستور خریداری شدند. تعداد ۵۰ سر موش نژاد NMRI ماده (سن تقریبی ۸۰-۹۰ روز و وزن ۲۲-۲۵ گرم از مؤسسه پاستور خریداری و به آزمایشگاه منتقل شدند. موش‌ها به صورت تصادفی به پنج گروه ده تایی تقسیم شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. پس از بارداری موش‌های ماده و تولد نوزادان، در سن بیست‌ویک روزگی فرزندان نر از مادر جدا شده و در گروه‌های پنج‌تایی در هر قفس مجزا نگهداری شدند.

در روز بیست‌وهشتم پس از تولد (یک هفته پس از جداسازی از مادر)، حیوانات به پنج گروه ده‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول: گروه کنترل که حیوانات فقط در دوران نوزادی سالین دریافت کردند؛ گروه دوم: حیوانات در دوران نوزادی

2. Neuroinflammation
3. Social Recognition Memory

لیپوپلی ساکارید دریافت کردند؛ گروه سوم: حیوانات در دوران نوزادی لیپوپلی ساکارید دریافت کرده و در نوجوانی ورزش کردند؛ گروه چهارم: حیوانات در دوران نوزادی لیپوپلی ساکارید دریافت کرده و در نوجوانی داروی مایتوسایکلین دریافت کردند؛ گروه پنجم: حیوانات در دوران نوزادی لیپوپلی ساکارید دریافت کردند، در نوجوانی داروی مایتوسایکلین دریافت کردند و تمرینات شنا انجام دادند.

غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به‌پرور بود. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

در این مطالعه موش‌های نوزاد پس از به دنیا آمدن، در روزهای سوم و پنجم پس از تولد در مرحله القای عفونت قرار گرفتند. سپس در نوجوانی تمرینات شنا و داروی مایتوسایکلین دریافت کردند. پس از آن، در بزرگسالی سطح رفتارهای اجتماعی و سطح اینترلوکین-۶ در هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی حیوانات بررسی شد.

القای عفونت دوران نوزادی

در این تحقیق، القای عفونت دوران نوزادی به صورت آزمایشگاهی و با استفاده از لیپوپلی‌ساکارید (LPS) انجام شد. LPS ماده مؤثری در القای پاسخ التهابی است که از دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی، به‌ویژه Escherichia coli، استخراج می‌شود. این ماده قادر است عفونت باکتریایی شبیه‌سازی‌شده را در محیط آزمایشگاهی فراهم کند و بدون حضور واقعی باکتری، پاسخ‌های ایمنی و التهابی بدن را فعال کند. موش‌ها در روزهای سوم و پنجم پس از تولد از مادر جدا شدند و به مدت ۱۵ دقیقه در قفس‌های جدید نگهداری شدند. در این زمان، دوز مشخصی ازLPS (۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم) به گروه‌های مدنظر تزریق داخل‌صفاقی شد. گروه کنترل نیز محلول حلال (سالین ۰/۰۹ درصد) دریافت کرد. بعد از اتمام فرایند تزریق، موش‌ها دوباره به قفس مادر منتقل شدند تا ادامه مراقبت‌های طبیعی از آن‌ها صورت گیرد (۲۹).

پروتکل ورزش شنا

بین روزهای ۲۸ تا ۵۶ پس از تولد، موش‌ها طی ۲۸ روز تحت برنامه فعالیت ورزشی شنا قرار گرفتند. این برنامه هر هفته پنج جلسه (درمجموع ۲۸ جلسه طی چهار هفته) اجرا شد و دو روز استراحت داشت. تمام جلسات ورزشی بین ساعت ۱۲ تا ۱۶ ظهر انجام شد تا ثبات زمانی در طول روز حفظ شود. تجهیزات ورزش شنا شامل یک تانک گرد با قطر ۸۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر بود که با آبی با دمای ثابت ۱±۳۲ درجه سانتی‌گراد پر شده بود. برای جلوگیری از شناور شدن موش‌ها و ایجاد بار فیزیکی مناسب، شش موتور موج‌ساز در زوایای مختلف اطراف تانک نصب شده بودند که با ایجاد مقاومت ملایم و کنترل‌شده در آب، از شناور شدن جلوگیری کرده و حرکت را واقعی‌تر می‌کردند. این روش شامل دو مرحله بود: مرحله سازگاری و مرحله ورزش شنا. در هفته اول، برای کاهش استرس ناشی از تماس با آب، موش‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در روز در بخش کم‌عمق تانک (با عمق ۵ سانتی‌متر) قرار داده شدند تا با محیط و روش آشنا شوند و بدون فشار جسمی به آب عادت کنند. از هفته دوم، مرحله تمرینات ورزشی شنا آغاز شد. هر جلسه روزانه شامل دو تا سه وهله شنا به مدت ۱۰ دقیقه بود که با فاصله استراحت ۱۰ دقیقه‌ای بین هر وهله انجام می‌شد (در هفته دوم: دو نوبت شنای ۱۰ دقیقه‌ای (درمجموع ۲۰ دقیقه در روز)، در هفته‌های سوم و چهارم: سه نوبت شنای ۱۰ دقیقه‌ای (درمجموع ۳۰ دقیقه در روز). در این فاصله، موش‌ها در آب باقی می‌ماندند، اما حرکت فعال نداشتند. مدت زمان شنا به‌تدریج افزایش یافت: در هفته دوم به ۲۰ دقیقه در روز رسید و در هفته‌های سوم و چهارم به ۳۰ دقیقه در روز افزایش یافت. هم‌زمان، عمق آب نیز از ۵ سانتی‌متر به ۱۵ سانتی‌متر افزایش یافت تا شدت تمرین به صورت ایمن و تدریجی افزایش یابد. موش‌های گروه کنترل نیز دقیقاً همان زمان

و برنامه را داشتند، اما به جای آب، در یک حوضچه گرد و خشک، با همان اندازه و شرایط محیطی قرار داده شدند. این کار اطمینان می‌داد که هر تغییری که مشاهده می‌شد، ناشی از فعالیت ورزشی شنا باشد، نه تأثیرات مربوط به دستکاری، قرار گرفتن در محیط جدید یا تنهایی. در طول کل دوره، دمای آب، زمان جلسات و تنظیمات تجهیزات به‌دقت کنترل و ثبت شد تا قابلیت تکرار و اعتبار علمی پروتکل حفظ شود (۲۴).

تزریق داروی ماینوسایکلین

حیوانات بین روزهای ۲۸ تا ۴۲ پس از تولد، به مدت دو هفته، به صورت صفاقی داروی ماینوسایکلین دریافت کردند. دوز تزریقی ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. دارو قبل از تزریق در محلول سالین نرمال حل شد. تمام تزریقات روزانه بین ساعت ۱۰:۰۰ تا ۱۱:۰۰ صبح انجام مشد تا ثبات زمانی و کنترل تأثیرات سیکل روزانه حفظ شود (۱۷).

رفتارهای اجتماعی

حیوانات پس از رسیدن به سن بلوغ (۱۱۵ روزگی)، تحت آزمون تعامل اجتماعی قرار گرفتند. در این آزمون، هر موش به صورت جداگانه با یک موش ناآشنا (غیرآشنا) مواجه شد. دو حیوان به آرامی در دو گوشه مقابل یک جعبه مربعی به ابعاد ۸۰×۸۰×۲۰ سانتی‌متر قرار داده شدند و بدون مداخله بیرونی، به مدت ۷ دقیقه از رفتار آن‌ها فیلم برداری شد. زمان کلی که حیوانات در تماس مستقیم با یکدیگر سپری کردند، به‌عنوان معیار اصلی رفتار اجتماعی در نظر گرفته شد. رفتارهایی مانند بویدن، تعقیب کردن، لمس کردن بدن یکدیگر و روی هم پریدن به‌عنوان نشانه‌های تعامل اجتماعی ثبت شدند. در این مطالعه، متغیر اصلی تحلیل‌شده، مدت‌زمان صرف‌شده در تعامل اجتماعی بود؛ به این معنی که مجموع زمان اختصاص‌یافته به رفتارهای اجتماعی شامل بوئیدن، تعقیب‌کردن، تماس بدنی و بالا رفتن از یکدیگر، در طول ۷ دقیقه آزمون ثبت و گزارش شد. تعداد دفعات هر رفتار به صورت جداگانه شمارش نشد، بلکه مجموع زمان سپری‌شده در مجموعه این رفتارها به‌عنوان شاخص کمی تعامل اجتماعی در نظر گرفته شد. کاهش زمان تعامل، ضعف در رفتارهای اجتماعی تلقی شد. درمقابل، افزایش زمان تعامل نشان‌دهنده سطح بالاتری از رفتار اجتماعی طبیعی در حیوانات بود؛ زیرا موش‌های سالم و دارای عملکرد اجتماعی مناسب، تمایل به برقراری تعامل بیشتر با فرد ناآشنا دارند (۲۴).

تشریح و سنجش سطح اینترلوکین-۶

پس از تکمیل آزمون‌های رفتاری، موش‌ها با تزریق داخل‌صفاقی کتامین (۵۰ mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) و زایلازین (۵ mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) بی‌هوشی عمیق القا شدند. سپس خون از طریق قلب گرفته شد و عمل پرفیوژن با محلول سالین سرد به‌منظور حذف کامل خون از بافت مغز انجام گرفت. پس از این مرحله، حیوان به صورت قطعی فوت شد. سر حیوان جدا شد، جمجمه باز شد و مغز به طور کامل استخراج شد. نواحی هیپوکامپ و کورتکس پیشانی با دقت از هم جدا شدند. بلافاصله پس از جداسازی، هر ناحیه در یک میکروتیوب استریل قرار گرفت و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای جلوگیری از ذوب مجدد و حفظ ساختار پروتئینی، نمونه‌ها پس از استخراج به‌سرعت در نیتروژن مایع قرار داده شدند. برای آماده‌سازی بافت به‌منظور اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۶، نمونه‌ها در ۵۰۰ میکرولیتر بافر شامل TBS همراه با ۰,۲ Triton X-100٪، ۲ mM EDTA، ۱ mM PMSF و کوکتل مهارکننده‌های پروتئاز (protease inhibitor cocktail) هموژنایز شدند. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و با سرعت ۱۵۰۰۰ دور در دقیقه (g) سانتریفیوژ شدند. مایع رویی (سوپرناتانت) پس از

سانتریفیوژ جمع‌آوری شد و مقدار کل پروتئین موجود در آن با استفاده از کیت (Bicinchoninic Acid شرکت Sigma) تعیین شد. درنهایت، سطح اینترلوکین-۶ در نمونه‌ها با استفاده از کیت الایزا (ELISA) تولیدشده توسط شرکت Abcam و براساس دستورالعمل ارائه‌شده توسط سازنده، در شرایط استاندارد آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد.

تجزیه تحلیل آماری

از آمار توصیفی برای توصیف داده‌ها استفاده شد. آزمون شاپیرو-ویلک برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی توکی برای تعیین معنادار بودن تفاوت میانگین متغیرهای اندازه‌گیری‌شده بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معناداری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۶ انجام شد.

نتایج

جدول (۱) مشخصات توصیفی گروه‌های مطالعه را نشان می‌دهد.

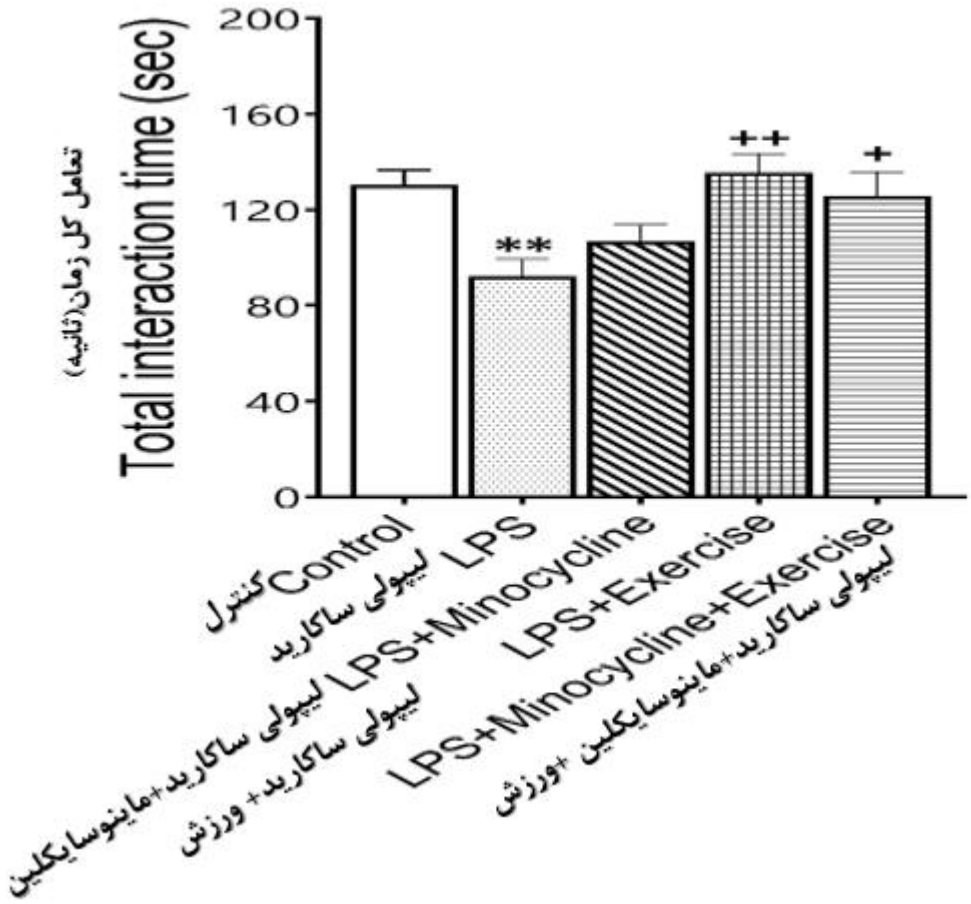
جدول ۱- مشخصات توصیفی گروه‌های مطالعه

Table 1- Descriptive characteristics of the study groups

گروه‌ها Groups	تعداد Number	زمان تعامل (ثانیه) Total interaction time	اینترلوکین-۶ هیپوکمپ hippocampal IL 6	اینترلوکین۶ قشر پیش‌پیشانی کورتکس prefrontal cortex IL6
کنترل (سالین) Control (saline)	10	128±8	15.8±1.6	18.9±2
لیپولی ساکارید نوزادی Childhood lipolysaccharide	10	91±7	20.6±1.8	31.5±2.5
لیپولی ساکارید نوزادی+ورزش در نوجوانی Childhood lipolysaccharide+exercise in adolescence	10	108±9	17.3±1.5	23.8±2.2
لیپولی ساکارید نوزادی+مینوسایکلین Childhood lipolysaccharide+minocycline	10	135±8	13.9±1.2	20.7±1.9
لیپولی ساکارید نوزادی+مینوسایکلین+ورزش در نوجوانی Childhood lipopolysaccharide+minocycline+exercise in adolescence	10	125±7	16.8±1.4	17.6±1.6

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که سطح معناداری ($p=۰/۰۰۱$) برای رفتارهای اجتماعی بین گروه‌ها وجود دارد. با توجه به شکل (۱) که نتایج آزمون تعقیبی را نشان می‌دهد، مشخص شد که بین گروه کنترل با گروه LPS ($p=۰/۰۰۳$)، گروه تمرین+LPS با گروه LPS ($p=۰/۰۱$) و گروه LPS با گروه ماینوسایکلین+تمرین+LPS ($p=۰/۰۳$) اختلاف

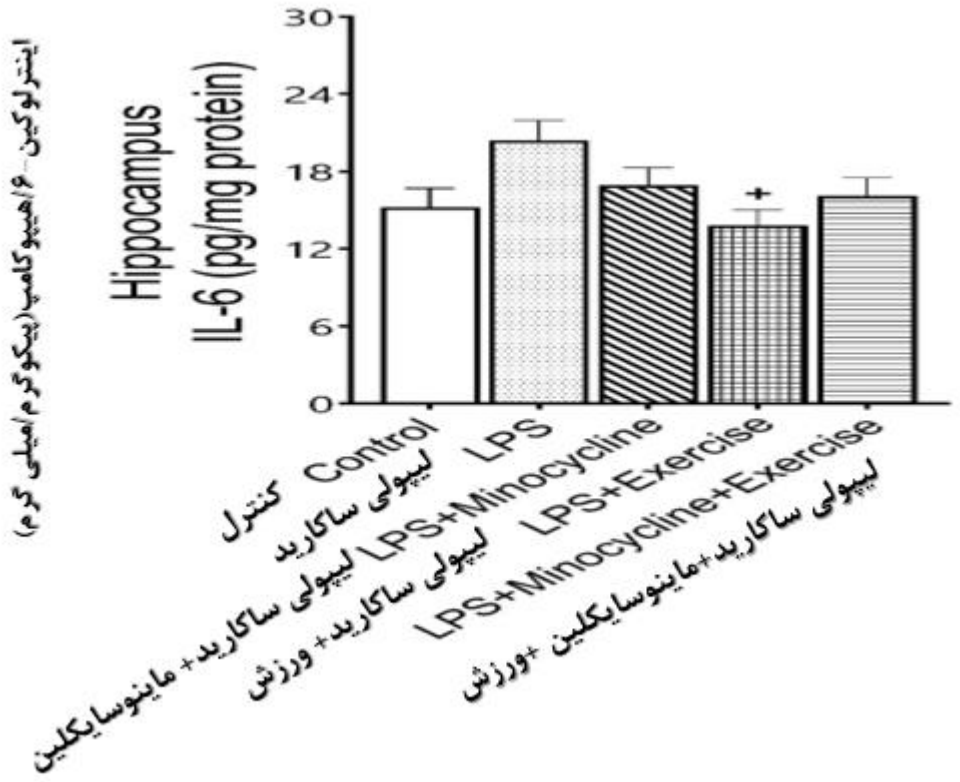
معناداری وجود دارد.



شکل ۱- مقایسه زمان تعامل (شاخص رفتارهای اجتماعی) گروه‌های پژوهش

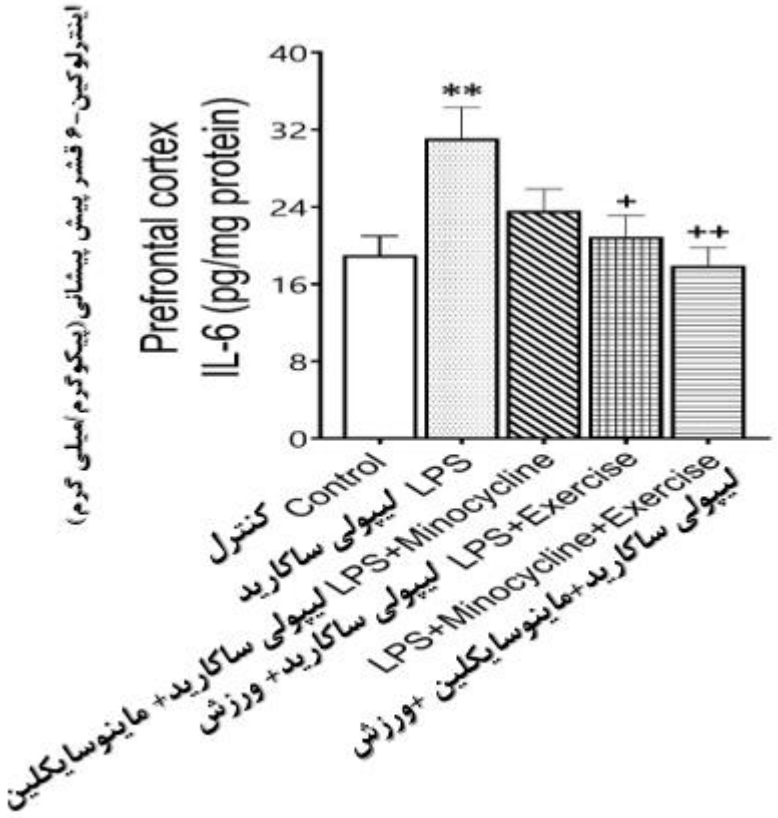
Figure 1- Comparison of total interaction time (social behaviors index) of research groups

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که سطح معناداری (p=۰/۰۱) برای اینترلوکین-۶ در هیپوکامپ بین گروه‌ها وجود دارد. با توجه به شکل (۲) که نتایج آزمون تعقیبی را نشان می‌دهد، مشخص شد که تنها بین گروه LPS با گروه تمرین LPS (p=۰/۰۱۶) اختلاف معناداری وجود دارد.



شکل ۲- مقایسه میزان سطح اینترلوکین-۶ هیپوکامپ گروه‌های پژوهش
Figure 2- Comparison of interleukin-6 levels between research groups

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که سطح معناداری (p=۰/۰۱) برای اینترلوکین-۶ در قشر پیش‌پیشانی کورتکس بین گروه‌ها وجود دارد. با توجه به شکل (۳) که نتایج آزمون تعقیبی را نشان می‌دهد، مشخص شد که بین گروه کنترل با گروه LPS (p=۰/۰۱)، گروه تمرین با گروه LPS (p=۰/۰۲۹) و گروه LPS با گروه مینوسایکلین+تمرین+LPS (p=۰/۰۰۲) اختلاف معناداری وجود دارد. تزریق LPS در نوزادی اثرات نوروتکاملی و رفتاری قابل توجه ایجاد کرده است؛ همان طور که کاهش چشمگیر رفتار اجتماعی در گروه LPS و تغییرات بالقوه در مدارهای هیپوکامپ–قشر پیش‌پیشانی نشان می‌دهد. افزایش آماری نداشتن IL-6 در بزرگسالی صرفاً به معنای ایجاد نشدن عفونت یا ناکارآمدی مدل نیست، بلکه بازتاب‌دهنده ماهیت گذرا و تعدیل‌شده پاسخ التهابی، تأثیر مداخلات بعدی (ورزش یا مینوسایکلین) و محدودیت زمانی اندازه‌گیری است.



شکل ۳- مقایسه میزان سطح اینترلوکین-۶ در قشر پیش پیشانی کورتکس بین گروه‌های پژوهش

Figure 3- Comparison of interleukin 6 levels in the prefrontal cortex between research groups

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که ورزش شنا و داروی مینوسایکلین پس از عفونت دوران نوزادی موجب تغییرات معناداری در رفتار اجتماعی و سطوح اینترلوکین-۶ در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی موش‌های NMRI شدند. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه‌های تمرین به همراه LPS و تمرین به همراه مینوسایکلین و LPS تفاوت معناداری با گروه LPS در رفتار اجتماعی داشتند. همچنین در زمینه سطوح اینترلوکین-۶، گروه تمرین به همراه LPS در هیپوکامپ و گروه‌های تمرین به همراه LPS و تمرین به همراه مینوسایکلین و LPS در قشر پیش‌پیشانی تفاوت معناداری با گروه LPS نشان دادند. نکته درخورتوجه این بود که تزریق تنهای مینوسایکلین در هیچ‌یک از سه فاکتور بررسی‌شده شامل رفتار اجتماعی و میزان اینترلوکین-۶ در بافت هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی، تفاوت معناداری ایجاد نکرد.

این یافته‌ها با پژوهش‌های متعددی که نشان دادند فعالیت بدنی موجب افزایش تعامل اجتماعی می‌شود، همسوست (۳۰-۳۳). فعالیت جسمانی سلامت مغز و عملکرد شناختی را از طریق آزادسازی فاکتورهای رشد عصبی و افزایش تولید و ساخت نورون‌ها و همچنین افزایش کارایی سیناپسی بهبود می‌بخشد (۳۴). به نظر می‌رسد، فعالیت بدنی موجب افزایش فاکتورهای

رشد عصبی، به‌ویژه BDNF، در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی می‌شود که باعث بهبود نورون‌زایی و پلاستیسیته سیناپسی می‌شود و در مدل‌های حیوانی با افزایش رفتارهای اجتماعی و کاهش اجتناب اجتماعی مرتبط است.

به نظر می‌رسد، نواحی پیش‌پیشانی و هیپوکامپ بیشتر از سایر نواحی مغز تحت‌تأثیر قرار می‌گیرند و ویژگی این اثرات، مبنایی بیولوژیک برای درک ظرفیت فعالیت بدنی برای تأثیرگذاری بر اختلالات عصبی شناختی و عصبی روانی فراهم می‌کند (۳۵). همکاری قشر پیش‌پیشانی با هیپوکامپ، یک حوزه کلیدی درگیر در انعطاف‌پذیری عصبی، رفتار و شناخت است (۳۶). اثرات فعالیت بدنی بر مغز گسترده است، اما نواحی هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی به طور ویژه تحت‌تأثیر قرار می‌گیرند. این مناطق در پردازش حافظه اجتماعی، شناخت اجتماعی و تنظیم رفتارهای اجتماعی نقش کلیدی دارند. فعالیت بدنی از طریق افزایش BDNF، تقویت نوروژنز، پلاستیسیته سیناپسی و تعدیل فعال‌سازی میکروگلیا در این نواحی، توانایی حیوانات برای تعامل اجتماعی و برقراری رفتارهای طبیعی اجتماعی را بهبود می‌بخشد.

این ناحیه با سیگنال‌دهی عصبی-التهابی، تنظیم نوروژنز و متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی، نقش مهمی در شکل‌دهی رفتارهای اجتماعی و پردازش شناختی دارد. اختلال در این فرایندها می‌تواند منجر به کاهش تعاملات اجتماعی و رفتارهای اجتنابی شود (۳۷).

درخصوص تأثیر ماینوسایکلین بر رفتارهای اجتماعی، پژوهش‌های متعددی گزارش کرده‌اند که تزریق مینوسایکلین موجب بهبود تعاملات رفتاری و اجتماعی می‌شود (۴۸، ۱۷). مکانیسم اثر این دارو مرتبط با مهار فعال‌سازی میکروگلیا است. مطالعات اخیر نشان دادند که مینوسایکلین مسیرهای سیگنالینگ MAPkinase و NFκB وابسته به میکروگلیا را مهار می‌کند و بیان میکروگلیال CD11b و MHC II را از طریق مکانیسم وابسته به پروتئین کیناز-C کاهش می‌دهد (۴۹). این مهار التهاب عصبی، به‌ویژه در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی، موجب کاهش انتشار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود که به نوبه خود رفتارهای اجتماعی طبیعی و تعامل اجتماعی را حفظ یا بهبود می‌بخشد.

در زمینه تأثیر مداخلات بر سطوح اینترلوکین-۶، نتایج این پژوهش با مطالعات متعددی همخوانی دارد که نشان دادند تزریق داروی ماینوسایکلین یا فعالیت بدنی موجب کاهش معنادار میزان اینترلوکین-۶ می‌شود (۴۰-۳۸). فعالیت بدنی موجب افزایش سایتوکاین ضدالتهابی IL-6 در عضلات می‌شود که خود از افزایش سایتوکاین‌های التهابی در بدن جلوگیری می‌کند (٤١). IL-۶ در مغز، عمدتاً از آستروسیت‌های فعال منشأ می‌گیرد. نشان داده شده است که فعالیت بدنی موجب کاهش ترشح سایتوکاین‌های التهابی از مغز ازجمله اینترلوکین-۶ از بافت‌های مختلف از جمله هیپوکامپ می‌شود و بدین‌وسیله از افزایش التهاب در مغز جلوگیری می‌کند (۴۲). پژوهش‌ها نشان دادند که ورزش داوطلبانه هیپوکامپ را از آسیب‌های ناشی از سموم عصبی محافظت می‌کند که احتمالاً از طریق نقش اینترلوکین-۶ در تعدیل نوروتوکسیسیتی وابسته به گیرنده فاکتور نکروز تومور صورت می‌گیرد (۴۳).

با این حال، برخی مطالعات تأثیر معناداری از فعالیت بدنی یا ماینوسایکلین بر سطوح اینترلوکین-۶ گزارش نکردند (۴۴-۴۶). این تناقض‌ها ممکن است به دلایل مختلفی ازجمله شدت و مدت فعالیت بدنی، دوز و زمان تجویز دارو و ویژگی‌های جمعیت مطالعه‌شده مرتبط باشد. براساس برخی مطالعات، فعالیت ورزشی شدید موجب افزایش و فعالیت بدنی با شدت متوسط موجب کاهش اینترلوکین-۶ می‌شود (۴۷). رهاسازی IL-6 به‌عنوان یک حسگر انرژی در پاسخ به کاهش ذخایر گلیکوژن عمل می‌کند؛ بنابراین فعالیت‌های شدید وابسته به گلوکز که به صورت بی‌هوازی انجام می‌شود، موجب افزایش موقت IL-6 در عضلات و متعاقباً در خون می‌شود (۴۱). این یافته‌ها اهمیت در نظر گرفتن شدت و نوع فعالیت بدنی در

تفسیر نتایج را برجسته می‌کند.

سلول‌های ایمنی ذاتی در سیستم عصبی مرکزی شامل میکروگلیا و ماکروفاژها نقش مهمی در دریافت و انتشار سیگنال‌های التهابی که در حاشیه شروع می‌شوند، دارند. فعال‌شدن سلول‌های ایمنی ذاتی محیطی باعث برانگیختن ترشح سایتوکاین‌های التهابی از جمله اینترلوکین‌ها و فاکتور نکروز تومور-α می‌شود که از مسیرهای عصبی، هومورال و سد خونی-مغزی برای انتقال این سیگنال به سیستم عصبی مرکزی استفاده می‌کنند (۵۵). این سیگنال التهابی، به نوبه خود، ماکروفاژهای سیستم عصبی مرکزی و میکروگلیا را برای تولید همان سایتوکاین‌ها القا می‌کند که بسترهای عصبی را هدف قرار می‌دهند و یک سندرم رفتار بیماری ایجاد می‌کنند (۵۶). با این حال، یک پاسخ سایتوکاینی التهابی تقویت‌شده یا بیش‌ازحد در مغز، با تعداد بی‌شماری از عوارضی از جمله اختلال عملکرد شناختی، رفتارهای بیمارگونه طولانی‌مدت و رفتار شبه‌افسردگی همراه است (۵۶).

فعال‌سازی میکروگلیا در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی، عامل اصلی اختلالات رفتاری است. میکروگلیا هنگام فعال شدن قابلیت‌های ماکروفاژمانند ازجمله تولید سایتوکاین‌های التهابی، فاگوسیتوز و ارائه آنتی‌ژن پیدا می‌کند. این تغییرات معمولاً گذرا هستند، اما در پیری یا بیماری عصبی، میکروگلیا ممکن است در حالت آماده واکنش باقی بماند و نشانگرهای فعال‌سازی گلیال مانند MHC II و گیرنده‌های مکمل در پاسخ‌های عصبی التهابی افزایش می‌یابند (۵۸، ۵۷).

پیشنهاد شده است که ورزش از طریق افزایش هورمون رشد شبه‌انسولین فاکتور رشد-۱ در قشر جلوی مغز و هیپوکامپ باعث کاهش رفتار افسردگی‌مانند می‌شود (۴) شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت بدنی بر فعال‌کردن سلول‌های میکروگلیال مغز که اغلب منجر به بیان سایر پروتئین‌های پیش‌التهابی مانند سایتوکاین‌ها می‌شود، تأثیر می‌گذارد (۴).

درخصوص تأثیر ماینوسایکلین بر رفتارهای اجتماعی، پژوهش‌های متعددی گزارش کرده‌اند که تزریق ماینوسایکلین موجب بهبود تعاملات رفتاری و اجتماعی می‌شود (۴۸، ۱۷). مکانیسم اثر این دارو مرتبط با مهار فعال‌سازی میکروگلیا است. مطالعات اخیر نشان دادند که ماینوسایکلین مسیرهای سیگنالینگ MAPkinase و NFκB وابسته به میکروگلیا را مهار می‌کند و بیان میکروگلیال CD11b و MHC II را از طریق مکانیسم وابسته به پروتئین کیناز C-کاهش می‌دهد (۴۹).

ماینوسایکلین به‌عنوان یک آنتی‌بیوتیک فعال‌سازی میکروگلیال/ماکروفاژ به دنبال آسیب هیپوکسیک-ایسکمیک در مغز را کاهش داده و در نتیجه تخریب عصبی و نقایص رفتاری را کاهش می‌دهد (۵۳-۵۱). برای درک ارتباط فعال‌شدن سیستم ایمنی و ارتباط آن با خلق‌وخو باید توجه داشت که ارتباط دوطرفه بین سیستم ایمنی و سیستم عصبی مرکزی برای عملکرد مناسب ایمونولوژیک، فیزیولوژیک و پاسخ‌های رفتاری به تحریک ایمنی ضروری است (۵۴).

ازآنجاکه میکروگلیای فعال‌شده مشکوک به ایجاد یا تشدید چندین بیماری نورودژنراتیو است، استراتژی‌های دارویی برای سرکوب فعالیت میکروگلیال به‌عنوان روش‌های درمانی در حال بررسی است (۶۰). میکروگلیا که سلول‌های ایمنی اولیه شبیه ماکروفاژها هستند که در سیستم عصبی مرکزی وجود دارند، عموماً به دو نوع التهابی M1 و ضدالتهابی M2 تقسیم می‌شوند. فعالیت بدنی موجب کاهش فعال‌سازی نوع التهابی و نیز تبدیل میکروگلیای التهابی به ضدالتهابی در مغز می‌شود (٤).

یافته مهم این پژوهش این بود که تزریق تنهای ماینوسایکلین به‌تنهایی تأثیر معناداری بر متغیرهای بررسی‌شده نداشت؛ در حالی که گروه‌های دریافت‌کننده ورزش و ورزش به همراه ماینوسایکلین تغییرات معناداری نشان دادند. این یافته با برخی مطالعات که تأثیر معناداری ازفقط تجویز ماینوسایکلین گزارش نکردند، همخوانی دارد (۶۲، ۶۱، ۴۴). در مطالعه‌ای روی

موش‌های دچار شکست مکرر اجتماعی[1] درمان با مینوسایکلین از فعال‌شدن میکروگلیا و اختلالات حافظه فضایی جلوگیری کرد، اما از نقص در نوروژنز و تداوم رفتار اجتناب اجتماعی جلوگیری نکرد (۲۷). این نتایج نشان می‌دهد که تجویز مینوسایکلین در دوزهای پایین و در مدت‌زمان کوتاه، ممکن است تغییر معناداری بر رفتارهای اجتماعی نداشته باشد.

همچنین یافته‌های پژوهش نشان داد که تغییرات ناشی از تزریق LPS و پاسخ به ورزش و مینوسایکلین در قشر پیش‌پیشانی بیشتر از هیپوکامپ بود. این امر ممکن است به دلیل حساسیت بیشتر قشر پیش‌پیشانی به التهاب عصبی و فعال‌سازی میکروگلیا باشد؛ زیرا این ناحیه در تنظیم رفتارهای اجتماعی، تصمیم‌گیری و کنترل هیجانی نقش کلیدی دارد و تراکم نورون‌های گلیا و گیرنده‌های سایتوکاینی آن بیشتر است؛ بنابراین قشر پیش‌پیشانی ممکن است به‌سرعت‌تر تحت‌تأثیر عوامل التهابی قرار بگیرد و پاسخ به مداخلات ضدالتهابی یا ورزش را بیشتر نشان دهد؛ در حالی که هیپوکامپ، با وجود نقش حیاتی در حافظه و یادگیری، به دلیل ویژگی‌های ساختاری و شبکه‌ای خود، پاسخ کمی کندتر و محدودتری به این محرک‌ها دارد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرینات ورزشی شنا و تزریق داروی مینوسایکلین به طور معناداری بر سطح اینترلوکین-۶ در نواحی هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی، به‌عنوان دو ناحیه کلیدی سیستم عصبی مرکزی و همچنین بر رفتارهای اجتماعی حیوانات تأثیر گذاشتند؛ با این حال، تغییرات معنادار در آزمون تعامل اجتماعی فقط در گروه‌هایی مشاهده شد که شامل فعالیت بدنی (شنا) بودند، چه به‌تنهایی و چه در ترکیب با مینوسایکلین. این نتایج نشان می‌دهد که ورزش به‌عنوان مداخله‌ای مؤثر، نه‌تنها منجر به کاهش التهاب عصبی از طریق تعدیل سطح اینترلوکین-۶ شد، بلکه با بهبود رفتارهای اجتماعی، نقش مهمی در کاهش الگوهای رفتاری اجتنابی داشت. درمقابل، گروهی که فقط داروی مینوسایکلین دریافت کرد، بدون فعالیت بدنی، بهبود درخورتوجهی در رفتارهای اجتماعی نشان نداد؛ هرچند ممکن است تأثیرات ضدالتهابی جزئی داشته باشد. با توجه به نقش شناخته‌شده میکروگلیا در القای التهاب مغزی و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۶، به‌ویژه پس از تحریک با LPS، می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت بدنی احتمالاً از طریق مهار فعال‌سازی میکروگلیا، هم التهاب عصبی و هم اختلالات رفتاری ناشی از آن را تعدیل کرده است؛ بنابراین ورزش به‌عنوان مکانیسم محافظتی ذاتی، قادر بود بخشی از آسیب‌های ناشی از التهاب سیستم عصبی مرکزی را جبران کند و عملکرد رفتاری را بهبود بخشد.

پیام مقاله

فعال‌سازی سیستم ایمنی در اوایل زندگی می‌تواند موجب التهاب عصبی پایدار و اختلالات اجتماعی شود. این مطالعه اثرات تمرین شنا، مینوسیکلین و ترکیب این دو مداخله را در موش‌های مواجه‌شده با LPS بررسی کرد. در حالی که هریک از این مداخلات به‌تنهایی فواید محدودی نشان دادند، ترکیب شنا و مینوسیکلین به طور معناداری رفتار اجتماعی را بهبود بخشید و سطوح IL-6 را در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی کاهش داد. این یافته‌ها بر ظرفیت رویکردهای ترکیبی شامل ورزش و مداخلات دارویی برای کاهش پیامدهای عصبی طولانی‌مدت عفونت‌های دوران کودکی تأکید می‌کند.

1. Repeated Social Defeat

تأمین مالی

این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی خارجی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان در طراحی مطالعه، تفسیر داده‌ها و بازنگری نسخه خطی مشارکت داشتند. نویسنده اول آزمایش‌ها و تحلیل‌های آماری را انجام داد و پیش‌نویس مقاله را تهیه کرد. نویسندگان همکار بر اجرای مراحل پژوهش نظارت داشتند و بازخوردهای علمی ارائه کردند. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را تأیید کردند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

از مؤسسه پاستور ایران به دلیل فراهم کردن امکانات حیوان‌خانه و حمایت‌های فنی تشکر می‌کنیم. همچنین از کارکنان آزمایشگاه به دلیل همکاری در پردازش نمونه‌ها قدردانی می‌شود.

منابع

1. Ali H, Aziz S. Rising pediatric morbidity and mortality in the developing world. Cureus. 2021;13(4). https://doi.org/ 10.7759/cureus.14728

2. Singh G, Tucker EW, Rohlwink UK. Infection in the developing brain: the role of unique systemic immune vulnerabilities. Frontiers in Neurology. 2022;12:805643. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.805643

3. Xu D, Lian D, Wu J, Liu Y, Zhu M, Sun J, et al. Brain-derived neurotrophic factor reduces inflammation and hippocampal apoptosis in experimental Streptococcus pneumoniae meningitis. Journal of Neuroinflammation. 2017;14(1):156. https://doi.org/10.1186/s12974-017-0930-6

4. Duman CH, Schlesinger L, Terwilliger R, Russell DS, Newton SS, Duman RS. Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise. Behavioural Brain Research. 2009;198(2):366-71. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.016

5. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. Journal of Neuroinflammation. 2023;20(1):283. https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x

6. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2011;1813(5):878-88. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

7. Millerb C. Role of inflammation in depression: implications for phenomenology, pathophysiology and treatment. Inflammation in Psychiatry. 2013;28.

8. Lee SM, Shin J, Lee I. Significance of visual scene-based learning in the hippocampal systems across mammalian species. Hippocampus. 2023;33(5):505-21. https://doi.org/10.1002/hipo.23483

9. Peters M, Muñoz-López M, Morris RG. Spatial memory and hippocampal enhancement. Current Opinion in Behavioral Sciences. 2015;4:81-91. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.03.005

10. Milner B, Klein D. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions: memory and memories—looking back and looking forward. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2016;87(3):230- https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311092

11. Dahmani L, Bohbot VD. Dissociable contributions of the prefrontal cortex to hippocampus-and caudate nucleus-dependent virtual navigation strategies. Neurobiology of Learning and Memory. 2015;117:42-50. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.07.002
12. Ji M-h, Lei L, Gao D-p, Tong J-h, Wang Y, Yang J-j. Neural network disturbance in the medial prefrontal cortex might contribute to cognitive impairments induced by neuroinflammation. Brain, Behavior, and Immunity. 2020;89:133-44. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.001
13. Ge CL, Chen W, Zhang LN, Ai YH, Zou Y, Peng QY. Hippocampus-prefrontal cortex inputs modulate spatial learning and memory in a mouse model of sepsis induced by cecal ligation puncture. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2023;29(1):390-401.
https://doi.org/10.1111/cns.14013
14. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. British Journal of Pharmacology. 2013;169(2):337-52. https://doi.org/10.1111/bph.12139
15. Sanshita RB, Sood P, Thakur D, Kuhad A. Repurposing of Minocycline, a Tetracycline Antibiotic, for Neurodegenerative Disorders. Drug Repurposing for Emerging Infectious Diseases and Cancer: Springer; 2023. p. 615-54. https://doi.org/10.1007/978-981-19-5399-6_27
16. Wang W, Wang R, Xu J, Qin X, Jiang H, Khalid A, et al. Minocycline attenuates stress-induced behavioral changes via its anti-inflammatory effects in an animal model of post-traumatic stress disorder. Frontiers in Psychiatry. 2018;9:558. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00558
17. 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. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.04.021
18. Zhang C, Zhang Y-P, Li Y-Y, Liu B-P, Wang H-Y, Li K-W, et al. Minocycline ameliorates depressive behaviors and neuro-immune dysfunction induced by chronic unpredictable mild stress in the rat. Behavioural Brain Research. 2019;356:348-57. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.07.001
19. Zhang C, Kalueff AV, Song C. Minocycline ameliorates anxiety-related self-grooming behaviors and alters hippocampal neuroinflammation, GABA and serum cholesterol levels in female Sprague-Dawley rats subjected to chronic unpredictable mild stress. Behavioural Brain Research. 2019;363:109-17. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.01.045
20. Henry CJ, Huang Y, Wynne A, Hanke M, Himler J, Bailey MT, et al. Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia. Journal of Neuroinflammation. 2008;5(1):15. https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-15
21. Bassett B, Subramaniyam S, Fan Y, Varney S, Pan H, Carneiro AM, et al. Minocycline alleviates depression-like symptoms by rescuing decrease in neurogenesis in dorsal hippocampus via blocking microglia activation/phagocytosis. Brain, Behavior, and Immunity. 2021;91:519-30. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.009
22. Shekarchian M, Peeri M, Azarbayjani MA. Physical activity in a swimming pool attenuates memory impairment by reducing glutamate and inflammatory cytokines and increasing BDNF in the brain of mice with type 2 diabetes. Brain Research Bulletin. 2023;201:110725. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110725
23. Alomari MA, Alzoubi KH, Khabour OF. Swimming exercise improves short-and long-term memories: Time-course changes. Physiological reports. 2021;9(11):e14851. https://doi.org/abs/10.14814/phy2.14851
24. 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. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113003
25. Zhang H, Liang J-L, Wu Q-Y, Li J-X, Liu Y, Wu L-W, et al. Swimming suppresses cognitive decline of HFD-induced obese mice through reversing hippocampal inflammation, insulin resistance, and BDNF level. Nutrients. 2022;14(12):2432. https://doi.org/10.3390/nu14122432

26. Abdollahzadeh M, Tahmasebi Boroujeni S, Arabameri E. Does Swimming moderate the negative effects of maternal deprivation on hippocampal BDNF levels, spatial learning and motor function? International Journal of Motor Control and Learning. 2023;5(2):21-8. https://doi.org/jmcl.com/article-1-139-en.html
27. McKim DB, Niraula A, Tarr AJ, Wohleb ES, Sheridan JF, Godbout JP. Neuroinflammatory dynamics underlie memory impairments after repeated social defeat. Journal of Neuroscience. 2016;36(9):2590-604. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2394-15.2016
28. Yau SY, Chiu C, Vetrici M, Christie BR. Chronic minocycline treatment improves social recognition memory in adult male Fmr1 knockout mice. Behavioural Brain Research. 2016;312:77-83. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.06.015
29. 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. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.009
30. Putra IGNE, Astell-Burt T, Cliff DP, Vella SA, Feng X. Do physical activity, social interaction, and mental health mediate the association between green space quality and child prosocial behaviour? Urban Forestry & Urban Greening. 2021;64:127264. https://doi.org/10.1016/j.ufug.2021.127264
31. Mejia ROS, Ona VO, Li M, Friedlander RM. Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. Neurosurgery.2001;48(6):1393-401. https:// doi.org/10.1186/s40478-022-01310-1
32. Santos LH, Okamoto K, Hiragi S, Yamamoto G, Sugiyama O, Aoyama T, et al. Pervasive game design to evaluate social interaction effects on levels of physical activity among older adults. Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering. 2019;6:2055668319844443. https://doi.org/10.1177/2055668319844443
33. Santos LHDO, Okamoto K, Funghetto SS, Cavalli AS, Hiragi S, Yamamoto G, et al. Effects of social interaction mechanics in pervasive games on the physical activity levels of older adults: quasi-experimental study. JMIR Serious Games. 2019;7(3):e13962. https://games.jmir.org/2019/3/e13962/
34. Zhao RR, O'Sullivan AJ, Fiatarone Singh MA. Exercise or physical activity and cognitive function in adults with type 2 diabetes, insulin resistance or impaired glucose tolerance: a systematic review. European Review of Aging and Physical Activity. 2018;15(1):1. https://doi.org/10.1186/s11556-018-0190-1
35.Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2013;15(1):99-108. https://doi/abs/10.31887/DCNS.2013.15.1/kerickson
36.McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. Annual review of neuroscience. 1999;22(1):105-22. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.105
37. Koo JW, Duman RS. IL-1β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(2):751-6. https://doi/abs/10.1073/pnas.0708092105
38. Rasmussen P, Vedel JC, Olesen J, Adser H, Pedersen M, Hart E, et al. In humans IL-6 is released from the brain during and after exercise and paralleled by enhanced IL-6 mRNA expression in the hippocampus of mice. Acta Physiologica. 2011;201(4):475-82. https://doi/abs/10.1111/j.1748-1716.2010.02223.x
39. Leem Y-H, Lee Y-I, Son H-J, Lee S-H. Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/htau23. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2011;406(3):359-65. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.046
40. Jiang W, Desjardins P, Butterworth RF. Cerebral inflammation contributes to encephalopathy and brain edema in acute liver failure: protective effect of minocycline. Journal of Neurochemistry. 2009;109(2):485-93. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05981.x
41. Steensberg A, Van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. Wiley Online Library; 2000. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x

42. Kılıç M, Ulusoy Ö, Cırrık S, Hindistan İ, Özkaya Y. Effect of exercise intensity on cerebrospinal fluid interleukin-6 concentration during recovery from exhaustive exercise in rats. Acta Physiologica Hungarica. 2014;101(1):21-31. https://akjournals.com/view/journals/036/101/1/article-p21.xml
43. Funk JA, Gohlke J, Kraft AD, McPherson CA, Collins JB, Harry GJ. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: possible role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity. Brain, Behavior, and Immunity. 2011;25(6):1063-77. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.03.012
44. Hasebe K, Mohebbi M, Gray L, Walker AJ, Bortolasci CC, Turner A, et al. Exploring interleukin-6, lipopolysaccharide-binding protein and brain-derived neurotrophic factor following 12 weeks of adjunctive minocycline treatment for depression. Acta Neuropsychiatrica. 2022;34(4):220-7. https://doi.org/10.1017/neu.2021.44
45. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-α production in humans. The FASEB Journal. 2003;17(8):1-10. https://doi/abs/10.1096/fj.02-0670fje
46. Chhor V, Moretti R, Le Charpentier T, Sigaut S, Lebon S, Schwendimann L, et al. Role of microglia in a mouse model of paediatric traumatic brain injury. Brain, Behavior, and Immunity. 2017;63:197-209. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.001
47. Antunes BM, Rosa-Neto JC, Batatinha HAP, Franchini E, Teixeira AM, Lira FS. Physical fitness status modulates the inflammatory proteins in peripheral blood and circulating monocytes: role of PPAR-gamma. Scientific Reports. 2020;10(1):14094. https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-82
48. Kumar H, Sharma B. Minocycline ameliorates prenatal valproic acid induced autistic behaviour, biochemistry and blood brain barrier impairments in rats. Brain research. 2016;1630:83-97. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.10.052
49. Nikodemova M, Lee J, Fabry Z, Duncan ID. Minocycline attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in rats by reducing T cell infiltration into the spinal cord. Journal of Neuroimmunology. 2010;219(1-2):33-7. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.11.009
50. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, Kim BY, Ona V, Li M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. Nature. 2002;417(6884):74-8. https://doi.org/10.1038/417074a
51. Newell E, Shellington DK, Simon DW, Bell MJ, Kochanek PM, Feldman K, et al. Cerebrospinal fluid markers of macrophage and lymphocyte activation after traumatic brain injury in children. Pediatric Critical Care Medicine. 2015;16(6):549-57. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000400
52. Carty ML, Wixey JA, Colditz PB, Buller KM. Post-insult minocycline treatment attenuates hypoxia-ischemia-induced neuroinflammation and white matter injury in the neonatal rat: a comparison of two different dose regimens. International Journal of Developmental Neuroscience. 2008;26(5):477-85. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2008.02.005
53.Arvin KL, Han BH, Du Y, Lin SZ, Paul SM, Holtzman DM. Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2002;52(1):54-61. https://doi.org/10.1002/ana.10242
54. Kelley KW, Bluthé R-M, Dantzer R, Zhou J-H, Shen W-H, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. Brain, Behavior, and Immunity. 2003;17(1):112-8. https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00077-6
55.Dantzer R, O'connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nature Reviews Neuroscience. 2008;9(1):46-56. https://doi.org/10.1038/nrn2297
56. Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, Godbout JP, Freund GG, Johnson RW. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. Brain, Behavior, and Immunity. 2008;22(3):301-11. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.014

57. Gaykema RP, Balachandran MK, Godbout JP, Johnson RW, Goehler LE. Enhanced neuronal activation in central autonomic network nuclei in aged mice following acute peripheral immune challenge. Autonomic Neuroscience. 2007;131(1-2):137-42. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.005

58. Griffin R, Nally R, Nolan Y, McCartney Y, Linden J, Lynch MA. The age-related attenuation in long-term potentiation is associated with microglial activation. Journal of Neurochemistry. 2006;99(4):1263-72. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04165.x

59. Moreau M, Lestage J, Verrier D, Mormède C, Kelley KW, Dantzer R, et al. Bacille Calmette-Guerin inoculation induces chronic activation of peripheral and brain indoleamine 2, 3-dioxygenase in mice. The Journal of Infectious Diseases. 2005;192(3):537-44. https://doi.org/10.1086/431603

60. Guimarães JS, Freire MAM, Lima RR, Picanço-Diniz CW, Pereira A, Gomes-Leal W. Minocycline treatment reduces white matter damage after excitotoxic striatal injury. Brain Research. 2010;1329:182-93. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.007

61. Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB, Husain MO, Hodsoll J, Ansari MA, et al. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. The Lancet Psychiatry. 2020;7(6):515-27. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30138-3

62. Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. 2008. https://doi.org/10.1038/nature07206