

## تاثیر ۲ هفته تمرین شنا بر بیان پروتئین آیریسین ناحیه کمری نخاع در موش های صحرائی مبتلا به درد نوروپاتی

بابک فرزاد<sup>۱</sup>، نبی شمسایی<sup>۲</sup>، حمید رجبی<sup>۳</sup>، رضا قراخانلو<sup>۴</sup>، سید بهنام الدین جامعی<sup>۵\*</sup>

- (۱) مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
(۲) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران  
(۳) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه نورزومی، تهران، ایران  
(۴) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران  
(۵) گروه علوم پایه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۴

### چکیده

**مقدمه:** آیریسین مایوکاینی است که به نظر می رسد پلی میان تعامل بین عضله اسکلتی و دیگر بافت ها باشد. هم زمانی حضور آیریسین و آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز در سلول های پورکینز مخچه و نقش این آنزیم در تبدیل میانجی عصبی تحریکی گلوتامات به میانجی عصبی مهاری گابا موجب گردید تا در پژوهش حاضر، نقش احتمالی آیریسین در فرآیند درد مورد بررسی قرار گیرد.

**مواد و روش ها:** ۴۰ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار (دامنه وزنی  $180 \pm 20$  گرم) به ۵ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه القای نوروپاتی با مدل CCI و تمرین شنا (CCI2)؛ (۲) گروه القای نوروپاتی با مدل CCI بدون تمرین شنا (CCI)؛ (۳) گروه سالم با تمرین شنا (ST2)؛ (۴) گروه کنترل سالم بدون تمرین شنا و (۵) گروه شم جراحی CCI (Sham). گروه های CCI و CCI2 متحمل آسیب عصبی محیطی به وسیله زدن چهار گره شل بر روی عصب سیاتیک شدند. پروتکل تمرینی شنا شامل ۲ هفته (۵ روز در هفته به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه) بود. بیان پروتئین آیریسین از قطعه L4 تا L6 نخاعی به وسیله تکنیک وسترن بلاتینگ مورد سنجش قرار گرفت.

**یافته های پژوهش:** میزان بیان آیریسین در گروه های تمرینی CCI2 ( $P=0.039$ ) و ST2 ( $P=0.016$ ) از گروه CCI کمتر بود. ولی هیچ اختلاف معناداری بین دو گروه تمرینی وجود نداشت.

**بحث و نتیجه گیری:** چنان چه نقشی مشابه با آن چه که در بافت چربی روی می دهد را در سیستم عصبی برای آیریسین متصور شویم، کمتر بودن میزان آیریسین در گروه های تمرینی از این جهت که نیاز کمتری برای کاهش تولید ATP به عنوان یک میانجی عصبی تحریکی در نخاع بوده است را می توان توجیه کرد.

**واژه های کلیدی:** آیریسین، تمرین شنا، درد نوروپاتی، آسیب عصب محیطی

\*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران-گروه علوم پایه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

Email: jameie.sb@iums.ac.ir

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

## مقدمه

فاکتور فعال کننده همکار گیرنده گامای فعال شده با تکثیر پروگسیزوم (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- $\alpha$ ; PGC1- $\alpha$ ) یکی از مهم ترین مولکول های متابولیکی است که در عضله بیان می شود و نقش مهمی را در حفظ هموستاز گلوکز، لیپید و انرژی دارد و بیان آن با فعالیت ورزشی در عضله اسکلتی افزایش می یابد (۱). PGC-1 $\alpha$  موجب تحریک ترشح موادی از عضله اسکلتی می گردد که بر عملکرد سایر بافت ها تاثیرگذار است. یکی از مهم ترین این مواد آیریسین است که تحت اثر PGC-1 $\alpha$  از یک گیرنده تراغشایی به نام FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) جدا و به جریان خون رها می شود (۲). آیریسین یک مایوکاین است که پیشنهاد شده احتمالاً پلی میان تعامل بین عضله اسکلتی و دیگر بافت های درگیر در هموستاز و متابولیسم انرژی می باشد آیریسین پس از شکسته شدن از FNDC5 در خون رها می شود و سپس در بافت چربی سفید موجب بیان ژن پروتئین جفت نشده ۱- (Uncoupling protein-1; UCP-1) می گردد (۲). قابلیت گرمزایی بافت چربی قهوه ای به دلیل UCP1 می باشد که در غشای داخلی میتوکندری قرار دارد و موجب نشت یون هیدروژن به درون ماتریکس میتوکندری می گردد (۳،۴). در حقیقت برخلاف عمل ذخیره سازی بافت چربی سفید، بافت چربی قهوه ای به خاطر بیان پروتئین UCP1 و افزایش حجم میتوکندریایی نقش گرمزایی (تبدیل انرژی شیمیایی به انرژی حرارتی) را ایفا می کند (۵).

از طرف دیگر به گونه گسترده ای پذیرفته شده است که فعالیت بدنی با شدت متوسط فوایدی برای سلامتی دارد (۶،۷). علاوه بر پیشگیری از بیماری های مزمن، فعالیت ورزشی قادر به تغییر احساس درد نیز می باشد (۸،۹) و علائم درد حاد را در انسان ها (۹،۱۰) و درد نوروپاتی را در جوندگان کاهش می دهد (۱۱،۱۲). چندین مطالعه نشان داده اند که دوییدن و دوچرخه سواری می تواند افزایش کوتاه مدتی در آستانه درد ایجاد کند که معمولاً در کمتر از ۱ ساعت از بین

می رود (۸). هر چند مطالعه ای هم وجود دارد که نشان می دهد تمرین اجباری شنا می تواند موجب ناراحتی و رفتارهای شبه درد گردد (۱۳). کوپینترو و همکاران (۲۰۰۰) گزارش کردند که ۱۰ تا ۲۰ دقیقه شنای اجباری در موش های صحرایی برای مدت ۳ روز، هایپرالجزیای حرارتی و رفتار درد به تزریق زیرپوستی فورمالین را به ترتیب در ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین شنا افزایش می دهد. هایپرالجزیای به محرک های حرارتی و شیمیایی به ترتیب ۸ و ۹ روز پس از آخرین جلسه تمرین شنا هنوز وجود داشت. یافته های آن ها پیشنهاد می کند که استرس مکرر می تواند موجب افزایش طولانی مدت در حساسیت درد به محرک ها گردد (۱۳). هم چنین کوپینترو و همکاران (۲۰۱۰) افزایش آلودینیا را با تمرینات مزمن دویدن (۵۳ روز) مشاهده کردند (۱۴). هر چند ما به تازگی نشان دادیم که ۲ هفته تمرین شنا می تواند هایپرالجزیای مکانیکی و حرارتی ناشی از آسیب عصب محیطی را در موش های صحرایی کاهش دهد، ولی آلودینیا مکانیکی و سرمای با ۲ هفته تمرین بهبود پیدا نکرد (۱۵). سازوکارهای متفاوتی می توانند مسئول بهبود هایپرالجزیای مکانیکی و حرارتی باشند. از دست دادن اثر مهارتی اینترنورون های GABAergic در لامینای I-III به دنبال مرگ برنامه ریزی شده سلولی منجر به افزایش تحریک و حساسیت به درد پس از آسیب عصبی می شود (۱۶). هم چنین سایر مطالعات انجام شده نشان می دهند که همراه با کاهش سطح GABA به دنبال آسیب عصب محیطی یا آسیب طناب نخاعی، سطح آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز (GAD) نیز تغییر می کند. کاهش GABA و آنزیم های سنتز کننده آن (GAD 1, 2) نیز موجب از بین رفتن اثر مهارتی آن ها شده و در نتیجه منجر به هایپرالجزیای و آلودینیا می شود (۱۷). هم چنین درد نوروپاتی متعاقب آسیب عصب محیطی با التهاب موضعی و بیان بیش از اندازه سایتوکاین های التهابی همراه است و نشان داده شده است که تمرینات ورزشی بیان TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  را در روز ۲۱ پس از آسیب عصبی کاهش می دهد (۱۱). به علاوه یک سازوکار دیگر برای توضیح اثرات ضد درد فعالیت ورزشی

می تواند به فعال سازی آپویدها به ویژه بتا اندروفین نسبت داده شود (۸). بتا اندروفین ها ممکن است بر روی CNS در نواحی فوق نخاعی اثر بگذارند یا ممکن است به داخل جریان خون رها شوند و دستگاه عصبی محیطی را تنظیم کنند (۱۸).

عملکرد آیریسین در سیستم عصبی کاملاً نامشخص می باشد، زیرا که پژوهش بسیار محدودی در مورد نقش آیریسین در سیستم عصبی مرکزی و محیطی صورت گرفته است (۱۹). FNDC5 که یک پروتیین عرضی غشایی سلول است عمدتاً در عضله اسکلتی، پری کاردیوم و عضله قلبی بیان می گردد ولی به میزان کمتر در مغز و نخاع نیز بیان می شود (۲۰). هم چنین آیریسین در سلول های پورکینژ مخچه (۲۱)، مایع مغزی نخاع و قطعات هیپوتالاموسی نورون های مجاور بطنی به همراه نوروپپتید Y (۲۲) شناسایی شده است. دان و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند ۹۴ درصد سلول های پورکینژ مخچه که آیریسین را بیان می کردند، GAD را که آنزیم تبدیل کننده گلوتامات به GABA می باشد، نیز بیان می کردند. بنا بر این شاید آیریسین شاخصی برای سلول های حاوی GABA باشد (۲۱) که در این صورت ممکن است نقشی در پدیده درد محیطی و مرکزی پس از فعالیت ورزشی داشته باشد. بنا بر این هدف از پژوهش حاضر بررسی تغییرات سطوح نخاعی آیریسین پس از آسیب عصب محیطی و ۲ هفته تمرین شنای متعاقب آن بود.

### مواد و روش ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی است و جامعه آماری پژوهش حاضر را کلیه موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار تشکیل می دادند که از بین آن ها ۴۰ سر موش

صحرایی ۸ هفته ای (۸ موش صحرایی در هر گروه) با متوسط وزن  $180 \pm 20$  گرم از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران خریداری شدند. موش ها در حیوان خانه تحت شرایط کنترل شده تاریکی و روشنایی (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) دما  $22 \pm 3$  سانتی گراد، و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) با دسترسی آزاد به آب و غذا و در قفس های استاندارد نگهداری شدند (۱۵). کلیه مراحل مطالعه با مجوز کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران و بر اساس پروتکل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید. در پژوهش حاضر نمونه ها به روش تصادفی به ۵ گروه مساوی شامل گروه القای نوروپاتی با مدل CCI و تمرین شنا (CCI2)؛ گروه نوروپاتی با مدل CCI بدون تمرین شنا (CCI)؛ گروه سالم با تمرین شنا (ST2)؛ گروه کنترل سالم بدون تمرین شنا (Control) و گروه شم جراحی CCI (Sham) تقسیم گردیدند.

پس از سه روز تطبیق با شرایط محیطی آزمایشگاه، به منظور یادگیری و آشنایی با تمرین شنا به مدت ۳ روز در یک هفته همه گروه ها تمرین شنا را انجام دادند (۱ تا ۲ وهله ۱۰ دقیقه ای با ۵ دقیقه استراحت بین وهله ها) و پس از آن یک روز استراحت کردند تا جراحی به روش آسیب مزمن ناشی از فشردگی (Chronic Constriction Injury; CCI) سیاتیک برای ایجاد درد نوروپاتی صورت گیرد. پس از جراحی CCI موش ها به مدت ۳ روز استراحت کردند، سپس به مدت ۲ هفته تمرینات اصلی شنا (۱۵) در گروه های CCI2 و ST2 انجام شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. برنامه تمرینات شنا

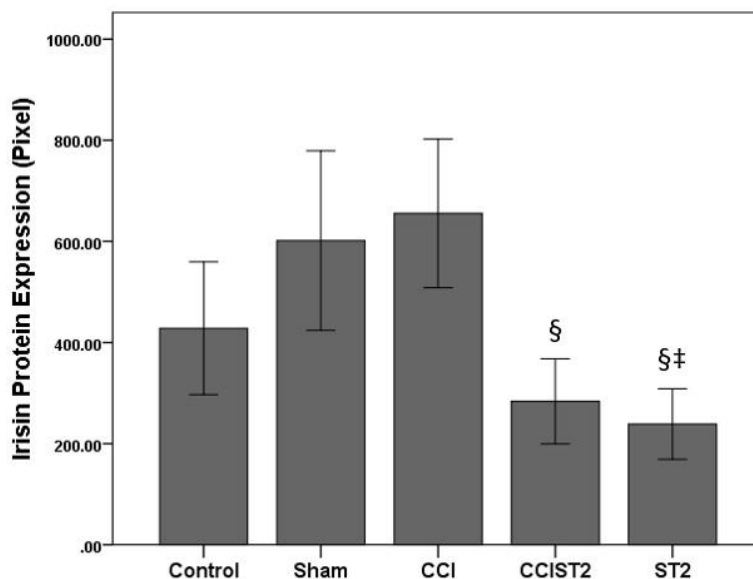
هفته ها	تعداد وهله شنا	زمان هر وهله(دقیقه)	زمان استراحت(دقیقه)	کل زمان تمرین(دقیقه)
هفته اول(روز اول)	۳	۱۰	۵	۳۰
هفته اول(روز دوم)	۲	۱۵	۵	۳۰
هفته اول(روز سوم)	۳	۱۵	۵	۴۵
هفته اول(روز چهارم)	۳	۱۵	۵	۴۵
هفته اول(روز پنجم)	۴	۱۵	۵	۶۰
هفته دوم(روز اول)	۴	۱۵	۵	۶۰
هفته دوم(روز دوم)	۳	۲۰	۵	۶۰
هفته دوم(روز سوم)	۳	۲۰	۵	۶۰
هفته دوم(روز چهارم)	۲	۳۰	۵	۶۰
هفته دوم(روز پنجم)	۲	۳۰	۵	۶۰

تمام یافته ها با میانگین و انحراف استاندارد گزارش گردید. آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع داده استفاده گردید. تفاوت بین گروه ها در بیان پروتئین آیریسین با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بررسی گردید و از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه گروه ها استفاده شد. سطح آلفا برای معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.

### یافته های پژوهش

همان گونه که در نمودار شماره ۱ و جدول شماره ۲ مشاهده می شود میزان بیان پروتئین آیریسین در گروه های CCIST2 ( $P=0.039$ ) و ST2 ( $P=0.016$ ) به گونه معناداری کمتر از گروه CCI می باشد. هم چنین میزان بیان پروتئین آیریسین در گروه ST2 به گونه معناداری کمتر از گروه Sham است ( $P=0.026$ ). ولی اختلاف معناداری بین بیان پروتئین آیریسین در گروه CCIST2 با گروه Sham مشاهده نشد ( $P=0.065$ ). به علاوه هیچ اختلاف معناداری بین دو گروه تمرینی وجود نداشت ( $P=0.974$ ). هم چنین تفاوت معناداری بین گروه CCIST2 با گروه کنترل ( $P=0.512$ ) و بین گروه ST2 با گروه کنترل ( $P=0.248$ ) مشاهده نگردید. به علاوه این که بین گروه CCI با گروه کنترل ( $P=0.414$ ) و بین گروه Sham با گروه کنترل ( $P=0.587$ ) تفاوت معناداری در بیان پروتئین آیریسین وجود نداشت.

برای انجام جراحی CCI حیوانات با تزریق کتامین و زایلازین به نسبت ۸ به ۱ به صورت تزریق I.P بی هوش شده و پس از تراشیدن موهای محل جراحی یک برش ۲ سانتی متری در پوست ناحیه بالای ران پای چپ ایجاد شده و عضلات این ناحیه کنار زده می شد تا عصب سیاتیک پیش از محل سه شاخه شدن نمایان و از بافت های اطرافش جدا شود. سپس بر اساس مدل ارایه شده توسط بنت و زای با استفاده از نخ بخیه کرومیک گات ۴/۰ چهار گره شل به فاصله یک میلی متر از یکدیگر پیش از محل سه شاخه شدن بر روی عصب زده می شد به گونه ای که جریان خون رسانی به نواحی دیستال عصب مختل نگردد. پس از اتمام، عضلات و پوست محل جراحی به تفکیک بخیه زده می شد (۲۳). به منظور مطالعه تغییرات میزان بیان پروتئین آیریسین و بتا اکتین نمونه های سگمنت نخاعی L4 تا L6 از همه گروه ها توسط تکنیک وسترن بلاتینگ با آنتی بادی آیریسین مورد آزمایش قرار گرفت. ایمونوبلاتینگ یا وسترن بلاتینگ روشی دو مرحله ای است که طی آن ابتدا باندهای پروتئینی جدا شده به وسیله الکتروفورز از روی ژل SDS-PAGE به غشای دیگری که غالباً از جنس نیتروسلولوز می باشد انتقال می یابند و در مرحله دوم توسط آنتی بادی اولیه در نسبت ۱ به ۱۰۰۰ یا ۱ به ۱۵۰۰ به مدت شب تا صبح داخل یخچال انکوبه گردید سپس به وسیله آنتی بادی ثانویه در نسبت ۱ به ۵۰۰۰ انکوبه شد.



نمودار شماره ۱. بیان پروتئین آیریسین. § اختلاف معنادار نسبت به گروه Sham؛ ‡ اختلاف معنادار نسبت به گروه Sham

جدول شماره ۲. آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه میانگین بین گروه ها

ارزش P	اختلاف میانگین	گروه ها	
۰/۵۸۷	-۰/۰۶۴	Sham	Control
۰/۴۱۴	-۰/۰۷۷	CCI	
۰/۵۱۲	۰/۰۶۹	CCIST2	
۰/۲۴۸	-۰/۰۹۴	ST2	
۰/۹۹۷	-۰/۰۱۳	CCI	Sham
۰/۰۶۵	-۰/۱۳۳	CCIST2	
۰/۰۲۶	-۰/۱۵۸	ST2	
۰/۰۳۹	۰/۱۴۷	CCIST2	CCI
۰/۰۱۶	۰/۱۷۲	ST2	
۰/۹۷۴	-۰/۰۲۵	ST2	CCIST2

می باشد (۲۶) که در این صورت ممکن است آیریسین نقشی در پدیده درد داشته باشد. در پژوهش حاضر میزان بیان آیریسین در گروه CCI از همه گروه ها بیشتر بود. مشخص شده که با ایجاد آسیب نخاعی، التهاب در بافت آسیب دیده افزایش می یابد که می تواند جریان های ATP را افزایش دهد و با هایپرالژیسیا و آلودینیا میانجی گیری شده با گیرنده های پورینژیک P2X<sub>3</sub> مرتبط باشد (۲۷). از آن جایی که یکی از نقش های آیریسین به واسطه UCP1 کاهش تولید ATP می باشد (۲) و ATP یک میانجی عصبی تحریکی در سیستم پیام رسانی درد است (۲۷). بنا بر این افزایش آیریسین در گروه CCI از

## بحث و نتیجه گیری

در برخی مطالعات آیریسین به عنوان یک هدف درمانی جذاب برای بیماری های متابولیکی و دیگر اختلالاتی که مشخص شده با فعالیت ورزشی بهبود می یابند، مورد توجه قرار گرفته است (۲۴،۲۵). هم چنین به دلیل هم زمانی حضور آیریسین و GAD65 در ۹۴ درصد سلول های پورکینز مخچه (۲۱) موجب گردید تا در پژوهش حاضر، نقش احتمالی آیریسین در فرآیند درد مورد بررسی قرار گیرد. زیرا که GAD65، آنزیم تبدیل کننده گلوتامات به GABA می باشد و گلوتامات یک میانجی عصبی تحریکی و GABA یک میانجی عصبی مهارتی در انتقال پیام های درد

این جهت که می تواند موجب کاهش ATP به عنوان یک میانجی عصبی تحریکی در نخاع گردد، دارای مزیت می باشد. البته چنانچه نقش مشابه با آن چه که در بافت چربی روی می دهد را در سیستم عصبی برای آیریسین متصور شویم. زیرا در بافت چربی آیریسین به واسطه UCP-1 موجب تبدیل انرژی شیمیایی به انرژی حرارتی می گردد. با این حال میزان بیان آیریسین در دو گروه تمرینی CCIST2 و ST2 به گونه معناداری کمتر از گروه CCI بود که نشان می دهد انجام تمرینات شنا موجب کاهش آیریسین نخاعی شده است که شاید نشان دهنده نیاز کمتر برای کاهش تولید ATP بوده باشد. هر چند در پژوهش حاضر میزان ATP بررسی نشده است تا علت اصلی کاهش بیان آیریسین و ارتباط آن با ATP در نخاع روشن گردد.

در محدود مطالعات انجام شده در مورد نقش آیریسین در سیستم عصبی، آلبایراک و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که آیریسین عمدتاً در آستروسیت ها و میکروگلیای بافت های مغز و نورون های چند قطبی شاخ قدامی نخاع در موش های صحرایی بیان می شود. تزریق متیل پردنیزولون و کارنوزین و تزریق هر دو با هم به گونه معناداری آیریسین پلاسمایی را افزایش داد و با افزایش واکنش ایمنی آیریسین در بافت های مغز و طناب نخاعی موش های صحرایی با آسیب نخاعی همراه بود. هر چند مشخص نیست که این افزایش آیریسین در پی تزریق متیل پردنیزولون و کارنوزین خوب می باشد یا نه؟ (۲۸). تزریق متیل پردنیزولون به عنوان یک ضدالتهاب و کارنوزین به عنوان یک آنتی اکسیدانت منجر به افزایش آیریسین گردیده است که نقش احتمالی آیریسین را در فرآیند التهاب و استرس اکسایشی نشان می دهد (۲۸). هر چند یافته ای که مستقیماً این موضوع را تایید کند در حال حاضر وجود ندارد. در پژوهشی در افراد دیابتی با بیماری عروق بزرگ خونی (۱۲/۲±۰۵/۱۲ pg/mL) میزان آیریسین سرمی به نسبت افراد دیابتی بدون بیماری عروق بزرگ خونی (۲۶/۴±۱۱/۰۹ pg/mL) و گروه کنترل سالم (۴۰/۲±۲۵/۷۳ pg/mL) کمتر بود. بیماری دیابت با

افزایش التهاب سیستمی همراه است که در پژوهش ذکر شده، نشان داده شد آیریسین سرمی در افراد دیابتی کمتر از آزمودنی های سالم می باشد (۲۹). هر چند این یافته ها با فرضیه مقاومت آیریسینی که پیشتر عنوان شده است (۲۵) در تضاد آشکار می باشد. هم چنین نشان داده شده است که کاردیومیوپاتی ناشی از کاهش جریان خون به گونه معناداری پروتئین FNDC5 (پیش ساز آیریسین) و بیان mRNA PGC-1 $\alpha$  را در عضله اسکلتی کاهش می دهد. انکوبه کردن میوتوب ها با TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  یا هر دو این ها پروتئین FNDC5 را به ترتیب تا ۴۷، ۳۷ و ۵۷ درصد کاهش داد. در این حیوان ها، سطوح گردش خونی TNF- $\alpha$  افزایش در حالی که آیریسین کاهش یافت. بنا بر این این پژوهش پیشنهاد می کند که کاهش بیان FNDC5 عضله اسکلتی احتمالاً به وسیله سایتوکاین های التهابی به واسطه تنظیم کاهشی PGC-1 $\alpha$  تنظیم می گردد (۳۰) که به نقش احتمالی آیریسین در فرآیند التهاب می تواند مرتبط باشد. در پژوهش حاضر آیریسین در گروه CCI بالا بود در حالی که در گروه های تمرینی در کمترین میزان می باشد. چنانچه نقش احتمالی آیریسین را در فرآیند التهاب بپذیریم، می توان چنین فرض کرد که در پژوهش حاضر آسیب عصب محیطی موجب التهاب موضعی بافت گردیده و آیریسین به عنوان یک ضدالتهاب افزایش یافته تا میزان التهاب را کاهش دهد. هم چنین از آن جایی که در هر دو گروه تمرینی میزان آیریسین کم بود می توان تصور کرد که تمرینات ۲ هفته ای شنا توانسته میزان التهاب را کاهش بدهد. بنا بر این نیاز بیشتری برای افزایش آیریسین وجود نداشته است. تردیدهایی در مورد وجود خود آیریسین و اعتبار آنتی بادی ها و کیت های الایزای آیریسین وجود دارد (۳۱،۳۲). آلبریچ و همکاران (۲۰۱۵) همه یافته های مطالعات پیشین را که با استفاده از کیت های الایزای آیریسین به دست آمده را به چالش کشیدند و شواهدی را در مقابل نقش فیزیولوژیکی آیریسین در انسان ها و دیگر گونه ها نشان دادند (۳۲). با این حال مطالعات مختلف پروتئین آیریسین را در بافت های مختلف و پلاسما با آنتی بادی ها و کیت های الایزای موجود

می رسد نامشخص می باشد. هم چنین نقش بیولوژیکی احتمالی آیریسین در نخاع مشخص نمی باشد زیرا که مطالعات خیلی اندکی در مورد نقش آیریسین در سیستم عصبی انجام شده است.

### سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایلام انجام گرفته است.

اندازه گیری کرده اند. در مجموع نکات ناشناخته زیادی از آیریسین وجود دارد که پی بردن به نقش یا نقش های آن را در بافت های مختلف مشکل می کند. از آن جایی که آیریسین یک پلی پپتید می باشد باید گیرنده سطح سلولی داشته باشد، بنا بر این نخستین گام شناسایی گیرنده های سطح سلولی آیریسین و مسیر پیام رسانی آن به درون سلول می باشد. به معنای دیگر سازوکاری که پیام آیریسین به درون هسته سلول

### References

1. Rowe GC, Elkhoury R, Patten IS, Rustin P, Arany Z. PGC-1 $\alpha$  is dispensable for exercise induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. PLoS One 2012;7:41817. doi: 10.1371/journal.pone.0041817.
2. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown fat like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012;481:463-8. doi: 10.1038/nature10777.
3. Farzad B, Rajabi H, Hasannia S, Gharakhanlou R, Dehkhoda MR. Irisin a novel myokine. Razi J Med Sci 2014;21:91-4.
4. Rousset S, Alvesguerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassarddoulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. Diabetes 2004;53: 130-5. doi: org/10.2337/diabetes.53.2007.S130.
5. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. Nature 2008;454:463-9. doi: 10.1038/nature07206.
6. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ 2006;174:801-9. doi: 10.1503/cmaj.051351.
7. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Health benefits of physical activity in older patients. Int J Clin Pract 2009;63:303-20. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01957.x.
8. Koltyn KF. Analgesia following exercise. Sports Med 2000;29:85-98.
9. Koltyn KF, Arbogast RW. Perception of pain after resistance exercise. Br J Sports Med 1998;32:20-4. doi: org/10.1136/bjism.32.1.20.
10. Hoffman MD, Shepanski MA, Mackenzie SP, Clifford PS. Experimentally

- induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic lowback pain. J Rehabil Res Dev 2005;42:183-90. doi: org/10.1682/JRRD.2004.06.0065.
11. Chen YW, Li YT, Chen YC, Li ZY, Hung CH. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. Anesth Analg 2012;114:1330-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e31824c4ed4.
12. Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in Rodents. J Pain 2007;8:989-97. doi: org/10.1016/j.jpain.2007.08.001.
13. Quintero L, Moreno M, Avila C, Arcaya J, Maixner W, Suarezroca H. Long lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. Pharmacol Biochem Behav 2000;67:449-58. doi: org/10.1016/S0091-3057(00)00374-9.
14. Cobianchi S, Marinelli S, Florenzano F, Pavone F, Luvisetto S. Short- but not long-lasting treadmill running reduces allodynia and improves functional recovery after peripheral nerve injury. Neuroscience 2010;168:273-87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.035.
15. Farzad B, Rajabi H, Gharakhanlou R, Nasirinezhad F, Janzadeh A, Jameie SB. Effect of swimming training on neuropathic pain induced by cci in male adult Rats behavioral study. Sport Physiol 2016;8:85-100.
16. Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. J Neurosci

- 2005;25:7317-23.  
doi:org/10.1523/JNEUROSCI.1526-05.2005.
17. Vaysse L, Sol JC, Lazorthes Y, Courtade-Saidi M, Eaton MJ, Jozan S. GABAergic pathway in a rat model of chronic neuropathic pain: modulation after intrathecal transplantation of a human neuronal cell line. *Neurosci Res* 2011;69:111-20. doi: 10.1016/j.neures.2010.10.006.
18. Bement MK, Sluka KA. Low intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone dependent manner. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1736-40. doi: org/10.1016/j.apmr.2005.03.029.
19. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism* 2013; 62:1131-6. doi: 10.1016/j.metabol.2013.04.007.
20. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61:1725-38. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.
21. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 2013;240:155-62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.050.
22. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306: 512-8. doi: 10.1152/ajpendo.00308.2013.
23. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107. doi: org/10.1016/0304-3959(88)90209-6.
24. Farzad B, Jameie SB. Irisin in the nervous system. *Quart J Conte Neurosci* 2015;13:49-50.
25. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism* 2013;62:1037-44. doi: 10.1016/j.metabol.2013.04.008.
26. Farzad B, Rajabi H, Jameie SB, Gharakhanlou R, Hayat P, Nasirinezhad F, Dameni S. The effects of two week swimming training on neuropathic pain induced by chronic constriction injury and the expression of gad65 in adult male Rats. *JFUMS* 2016;6:246-54.
27. Wang Y, Zhang X, Guo QL, Zou WY, Huang CS, Yan JQ. Cyclooxygenase inhibitors suppress the expression of P2X(3) receptors in the DRG and attenuate hyperalgesia following chronic constriction injury in rats. *Neurosci Lett* 2010;478:77-81. doi: 10.1016/j.neulet.2010.04.069.
28. Albayrak S, Atci İB, Kalayci M, Yilmaz M, Kuloglu T, Aydin S, et al. Effect of carnosine methylprednisolone and their combined application on irisin levels in the plasma and brain of rats with acute spinal cord injury. *Neuropeptides* 2015;52:47-54. doi: 10.1016/j.npep.2015.06.004.
29. Zhang M, Chen P, Chen S, Sun Q, Zeng QC, Chen JY, et al. The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1567-72.
30. Matsuo Y, Gleitsmann K, Mangner N, Werner S, Fischer T, Bowen TS, et al. Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure relevance of inflammatory cytokines. *J Cachex Sarcop Muscle* 2015;6:62-72. doi: 10.1002/jcsm.12006.
- Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect an exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte* 2013;2:289-93. doi: 10.4161/adip.26082.
31. Albrecht E, Norheim F, Thiede B, Holen T, Ohashi T, Schering L, et al. Irisin - a myth rather than an exercise inducible myokine. *Sci Rep* 2015;5:8889. doi: 10.1038/srep08889.



## Effect of Two-Week Swimming Training on the Expression of Irisin Protein in Lumbar Spine of Rats with Neuropathic Pain

Farzad B<sup>1</sup>, Shamsaei N<sup>2</sup>, Rajabi H<sup>3</sup>, Gharakhanlou R<sup>4</sup>, Jameie B<sup>1,5\*</sup>

(Received: October 17, 2017

Accepted: November 25, 2017)

### Abstract

**Introduction:** Irisin is a myokine that is suggested to be a link between skeletal muscles and other tissues. Simultaneous presence of irisin and glutamate decarboxylase enzyme in purkinje cells of cerebellum led us to examine the potential role of irisin. As glutamate decarboxylase enzyme is responsible for converting glutamate excitatory neurotransmitter to GABA inhibitory neurotransmitters.

**Materials & Methods:** Forty male Wistar rats (weight: 180±20 g) were assigned to five groups as follows: 1) CCI neuropathic pain with swimming training (CCIST); 2) CCI neuropathic pain without swimming training (CCI); 3) No CCI neuropathic pain with swimming training (ST); No CCI neuropathic pain without swimming training (Control); 5) CCI sham surgery (Sham). CCI and CCIST groups underwent peripheral nerve injury by four loose ligatures on the sciatic nerve. The

swimming training program included two weeks of swimming (5 sessions per week, 30-60 min per session). The protein expression of irisin in L4-L6 regions was evaluated by western blotting technique.

**Findings:** Irisin expression in the CCIST2 (P=0.039) and ST2 (P=0.016) groups was lower than in the CCI group. However, there was no significant difference between two training groups.

**Discussion & Conclusions:** If we assume a similar role for irisin in the nervous system as in adipose tissue, the lower level of irisin in the two training groups can be justified as it is less needed to reduce ATP production as an excitatory neurotransmitter in the spine.

**Keywords:** Irisin, Swimming training, Neuropathic pain, Peripheral nerve injury

1. Neuroscience Research Center, Faculty of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Dept of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran

3. Dept of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Physical education, Kharazmi University, Tehran, Iran

4. Dept of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

5. Dept of Medical Basic Sciences, Faculty of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author Email: jameie.sb@iums.ac.ir