



Research Article

## The Effect of Swimming Training on the Expression of Caspase 1 and AIM2 Protein in Hippocampus Male Wistar Rats

Mehran Hajivand <sup>1</sup> , Mohammad Fathi <sup>2</sup> , Zeinab Gorgin Karaji <sup>3</sup> , Raziye Rezaei <sup>4,\*</sup> 

<sup>1</sup> MS in Sports Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

<sup>3</sup> Ph.D. Student in Sports Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Physical Education and Sport Sciences Department, Colleges of Humanity Sciences, Lorestan University Khorramabad, Iran

\* **Corresponding author:** Raziye Rezaei, Physical Education and Sport Sciences Department, Colleges of Humanity Sciences, Lorestan University Khorramabad, Iran. E-mail: [rezaei.r@lu.ac.ir](mailto:rezaei.r@lu.ac.ir)

DOI: [10.61186/jams.26.6.61](https://doi.org/10.61186/jams.26.6.61)

### How to Cite this Article:

Hajivand M, Fathi M, Gorgin Karaji Z, Rezaei R. The Effect of Swimming Training on the Expression of Caspase 1 and AIM2 Protein in Hippocampus Male Wistar Rats. *J Arak Uni Med Sci.* 2024;**26**(6):61-67. DOI: [10.61186/jams.26.6.61](https://doi.org/10.61186/jams.26.6.61)

Received: 13 Jun 2023

Accepted: 15 Apr 2024

### Keywords:

AIM2

Caspase-1

Alzheimers

Swimming

© 2024 Arak University of Medical Sciences

### Abstract

**Introduction:** Inflammation can cause damage to the central nervous system, leading to neuropathological diseases such as stroke, pain, schizophrenia, and Alzheimers. AIM2 is a member of the PYHIN hematopoietic nuclear protein family that binds to cytosolic DNA and activates caspase-1, one of the inflammatory-mediated caspases that activates pro-inflammatory cytokines. The aim of this research is to investigate the effect of a swimming training course on the expression of caspase-1 and AIM2 proteins in the hippocampus of male Wistar rats.

**Methods:** The statistical population of this study included 16 male Wistar rats (6 weeks) divided into two groups: a group without training and an endurance training group. Eight rats were placed in each group. The group without training did not engage in any sports activities, while the training group participated in a swimming training session. After a 4-day familiarization period, the rats swam for 30 minutes from the fifth day. Independent T-test was used to evaluate the interventions, and all statistical calculations were done using SPSS statistical software.

**Results:** The results of this research showed that exercise caused a significant decrease in the level of caspase-1 and AIM2 proteins in the hippocampus of male Wistar rats.

**Conclusions:** Overall, this study suggests that endurance swimming training can effectively reduce caspase-1 and AIM2 proteins. Therefore, it is possible that exercise, by reducing inflammatory factors, can be a potential treatment for diseases caused by inflammation, such as sclerosis, diabetes, cancer, and Alzheimers.

## تأثیر یک دوره تمرین شنا بر بیان پروتئین‌های کاسپاز-۱ و AIM2 در هیپوکمپ موش نر ویستار

مهران حاجیوند<sup>۱</sup>، محمد فتحی<sup>۲</sup>، زینب گرگین کرچی<sup>۳</sup>، رضیه رضایی<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران  
<sup>۳</sup> دکترای فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران  
<sup>۴</sup> استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران  
\* نویسنده مسئول: رضیه رضایی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران. ایمیل:

rezaei.r@lu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.26.6.61

<b>چکیده</b>	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۱۶
<b>مقدمه:</b> التهاب می‌تواند باعث آسیب به سیستم عصبی مرکزی شده و منجر به بیماری‌های نوروپاتولوژیک مانند سکته مغزی، درد، اسکیزوفرنی و آلزایمر شود. AIM2 عضوی از خانواده پروتئین هسته‌ای خونساز PYHIN است که به DNA سیتوزولی متصل می‌شود و کاسپاز-۱ (کاسپاز التهابی) که یک سیتوکین پیش‌التهابی است را فعال می‌کند. هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر یک دوره تمرین شنا بر بیان پروتئین‌های کاسپاز-۱ و AIM2 در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بود.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۱۲
<b>روش کار:</b> جامعه آماری این پژوهش شامل ۱۶ موش صحرایی نر نژاد ویستار (۶ هفته) بود که به دو گروه کنترل (C) و تمرین (T) هشت تایی تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ گونه فعالیت ورزشی انجام نداد، در حالی که گروه تمرین در یک دوره فعالیت شنا (۲۰ روز) شرکت کردند. پس از یک دوره آشنایی ۴ روزه، رت‌ها از روز پنجم تا روز بیست و یک پروتکل پژوهشی را اجرا کردند (۳۰ دقیقه شنا در روز). میزان بیان پروتئین‌های کاسپاز-۱ و AIM2 با روش ایمونوفلوروسنت ارزیابی شد. برای ارزیابی تأثیر مداخلات از آزمون تی مستقل استفاده شد و تمامی محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS انجام شد.	<b>واژگان کلیدی:</b> کاسپاز ۱ هیپوکمپ AIM2 تمرین شنا
<b>یافته‌ها:</b> نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین شنا میزان پروتئین‌های کاسپاز-۱ و AIM2 را به طور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) کاهش داد.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
<b>نتیجه‌گیری:</b> بر مبنای نتایج این مطالعه تمرین شنا می‌تواند به طور مؤثر پروتئین‌های کاسپاز ۱ و AIM2 را کاهش دهد. بنابراین، این امکان وجود دارد که ورزش با کاهش عوامل التهابی بتواند درمان بالقوه‌ای برای بیماری‌های ناشی از التهاب و تبعات آن از جمله آلزایمر باشد.	

### مقدمه

رخداد بیماری‌های عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر، افسردگی، اختلال دو قطبی و سایر اختلالات مغزی می‌شود. در فرایندهای التهابی عوامل زیادی از جمله کاسپاز ۱ (آنزیم پروتئاز مؤثر در تولید سایتوکین‌های التهابی مهمی مانند IL-1 $\beta$  و IL-18) نقش دارد که باعث تحریک سلول‌های التهابی و افزایش واکنش التهابی می‌شود. همچنین کاسپاز-۱ نقش بسیار مهمی در مرگ برنامه‌ریزی سلولی، آپوپتوز و فرایندهای پیش التهابی، مانند پیراپتوز (روندی در تخریب سلول‌های پیش التهابی) دارد. از این رو، کاسپاز ۱ می‌تواند تأثیرات مختلفی بر فرایندهای التهابی داشته باشد و در تنظیم و تشدید واکنش‌های التهابی نقش داشته باشد (۵). AIM2 عضوی از خانواده پروتئین هسته‌ای خونساز PYHIN است (۶، ۷). AIM2 یک پروتئین حساس به DNA است که در فرایندهای التهابی و دفاعی بدن نقش دارد. این پروتئین در تشخیص DNAهای خارجی ناشی از باکتری‌ها و ویروس‌ها مؤثر است.

التهاب عصبی به دلایل مختلفی مانند عفونت، ضربه مغزی، متابولیت‌های سمی، خود ایمنی یا التهاب محیطی یا سیستمیک آغاز می‌شود (۱) و اثرات مختلفی بر بدن دارد. این اثرات ممکن است شامل تورم، درد، گرما و قرمزی در نواحی مربوطه باشد و با اثر بر سیستم ایمنی باعث افزایش تولید سلول‌های التهابی شود (۲). این واکنش‌های التهابی ممکن است به منظور محافظت از بدن در برابر عوامل مختلفی از جمله باکتری‌ها و ویروس‌ها رخ دهد، اما در مواردی نیز می‌تواند به عوارض منفی منجر شود. به طور کلی، التهاب مزمن ممکن است با بسیاری از بیماری‌ها و مشکلات سلامتی از جمله بیماری‌های قلبی، دیابت و ... مرتبط باشد (۳). در سیستم عصبی مرکزی CNS از جمله مغز، نخاع و میکروگلیا، سلول‌های ایمنی ذاتی مستقر هستند که در پاسخ به التهاب فعال می‌شوند (۴). عدم کنترل التهاب منجر به آسیب سلول‌های عصبی و

(تطبیقی) و ۱۶ روزه (اصلی) تقسیم شد. در دوره‌ی تطبیقی (با هدف آماده‌سازی و آشناسازی)، در روز اول، دو دوره‌ی ۳۰ ثانیه‌ای شنا با فاصله زمانی دو ساعته بین دوره‌های شنا؛ در روز دوم، دو دوره‌ی ۲ دقیقه‌ای شنا و یک فاصله دو ساعته؛ روز سوم، سه دوره‌ی ۱۰ دقیقه‌ای شنا با فاصله ۵ دقیقه؛ و روز چهارم، دو دوره‌ی ۱۵ دقیقه‌ای شنا با فاصله زمانی ۵ دقیقه اجرا شد. پس از دوره تطبیقی، رت‌ها گروه فعالیت ورزشی وارد فاز اصلی تمرین شدند و روزانه به مدت ۳۰ دقیقه در گروه‌های جداگانه در استخر قرار گرفته و تا آخرین روز دوره تمرینی ملزم به انجام شنا می‌شدند برای انجام تمرین شنا رت‌ها در جعبه‌ای حاوی ۴۰ سانتی‌متری با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد (طول ۴۵ سانتی‌متر، عرض ۲۵ سانتی‌متر و ظروف پلاستیکی به ارتفاع ۴۵ سانتی‌متر) قرار داده شدند. در گروه کنترل فعالیت بدنی انجام نشد و هیچ مداخله‌ای بر آن‌ها صورت نگرفت (۱، ۲، ۱۲، ۱۵، ۱۶).

### استخراج بافت

۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی (ترکیبی از کتامین (۹۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند و هیپوکمپ آن‌ها جدا شد. پس از جداسازی نمونه‌های بافتی بلافاصله در فرمالین ۱۰ درصد (جهت فیکس شدن) به منظور مطالعه هیستولوژیکی قرار داده شدند (۱۷).

### رنگ آمیزی ایمنوهیستو فلورسنت

برای بررسی بیان پروتئین‌های مورد تحقیق از روش رنگ‌آمیزی ایمنوهیستو فلورسنت استفاده شد (۱۸). بافت هیپوکمپ خارج شده از رت‌ها به مدت ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد به صورت اولیه فیکس شدند. در مرحله بعد، نمونه‌ها در درصدهای مختلف الکل آبیگری و توسط زایلین شست و شو داده شدند. پس از قالب‌گیری نمونه‌ها توسط پارافین، از تمام قالب‌ها به وسیله میکروتوم دوار، برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون گرفته شد. لام‌ها پس از آب‌گیری در فرامید ۵۰ درصد و بافر سدیم سترات X2 در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت انکوبه و سپس در بافر سدیم بورات  $\mu\text{m}100 (5/8 = \text{PH})$  دو بار شست و شو داده شدند. به منظور دناتوره کردن DNA، نمونه‌ها با HCL 2 نرمال در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه و سپس با محلول سدیم بافر فسفات (Phosphate Buffered Saline; PBS) شست و شو داده شدند. نمونه‌ها با تریتون - 100 (۰/۴ درصد) و سرم بز (۱۰ درصد) در PBS به مدت ۳۰ دقیقه بلوکه شدند. در نهایت نمونه‌ها با آنتی‌بادی اولیه کاسپاز ۱ و AIM2 به مدت ۱ شب در دمای ۴ درجه انکوبه شدند. سپس لام‌ها با آنتی‌بادی ثانویه متصل به فلورسنت FITC، به مدت ۹۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه انکوبه شدند. در نهایت، برای رنگ‌آمیزی هسته‌ها، لام‌ها با ۶-۴ دی آمیدینو-۲-فینیل ایندول (DAPI) به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه شدند. لام‌ها بعد از لامل‌گذاری، توسط میکروسکوپ فلورسنت (Labomed, USA) و دوربین عکس‌برداری (Delta Pix) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل با استفاده از نرم‌افزار Image J نسخه ۱.۵ به دست آمده است.

تجزیه و تحلیل آماری: برای توصیف داده‌ها و رسم نمودار از آمار توصیفی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش با استفاده از

هنگامی که AIM2 به DNA متصل می‌شود، فرایند فعال‌سازی کاسپاز را آغاز می‌کند. این فرایند منجر به تولید سایتوکین‌های التهابی مانند  $\text{IL-1}\beta$  می‌شود (۸). بنابراین می‌توان گفت، AIM2 و کاسپاز-۱ ارتباط نزدیکی با یکدیگر داشته و AIM2 فعال‌کننده کاسپاز است (۹). تحقیقات بیان کرده‌اند فعالیت‌بدنی و ورزش نقش مهمی در کاهش التهاب‌های مزمن و بهبود وضعیت التهابی بدن دارد. انجام فعالیت‌بدنی منظم می‌تواند به کاهش سطح سایتوکین‌های التهابی و افزایش سطح سایتوکین‌های ضدالتهابی منجر شود (۱۰). همچنین، فعالیت‌بدنی منجر به کاهش چربی بدن و کنترل وزن می‌شود که این نیز می‌تواند به کاهش التهاب‌های مزمن کمک کند (۱۱). علاوه بر این، فعالیت‌بدنی منجر به افزایش تولید هورمون‌هایی مانند اندورفین می‌شود که این هورمون‌ها نقش ضد استرس و ضد التهابی دارند. به طور کلی، فعالیت بدنی منظم و ورزش مناسب می‌تواند به بهبود وضعیت التهابی بدن کمک کرده و از بروز التهاب‌های مزمن جلوگیری نماید (۱۲). بنابراین می‌توان گفت، فعالیت‌بدنی به عنوان یک روش آسان مفید، و ارزان قیمت، تحریک دفاع آنتی اکسیدانی، کاهش التهاب، آنژیوزن و کاهش مرگ سلولی را به دنبال دارد (۱۳). اگر چه در حال حاضر اطلاعات کافی درباره تأثیر مستقیم فعالیت‌بدنی بر پروتئین AIM2 وجود ندارد، اما از آن‌جا که کاسپاز-۱ و AIM2 از فاکتورهای مهم در التهاب بدن هستند، تحقیقات نشان داده‌اند که ورزش و فعالیت‌بدنی منظم می‌تواند به عنوان یک عامل ضدالتهابی عمل کند و سطح سایتوکین‌های التهابی را کاهش دهد (۱۴). این موضوع نشان می‌دهد که فعالیت‌بدنی ممکن است به طور غیرمستقیم بر پروتئین AIM2 تأثیر داشته باشد (۱۳). برای تأیید این موضوع به پژوهش‌های بیشتر و دقیق‌تری نیاز است تا نقش فعالیت‌بدنی بر پروتئین AIM2 روشن شود. با توجه به مطالب ذکر شده هدف این پژوهش بررسی تأثیر یک دوره تمرین شنا بر بیان پروتئین‌های کاسپاز-۱ و AIM2 در هیپوکمپ موش نر ویستار است.

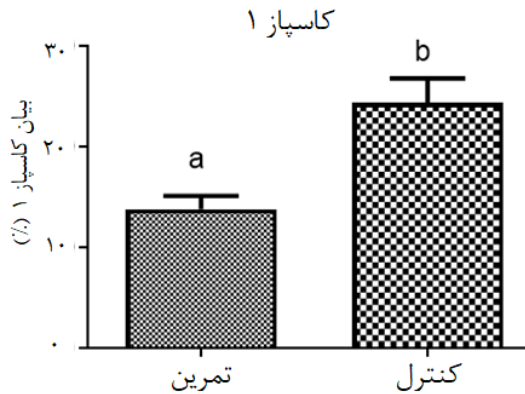
### روش کار

در این پژوهش تجربی کلیه آزمایش‌های انجام شده بر اساس دستورالعمل‌های ارائه شده و روش‌های مراقبت از حیوانات کمیته اخلاق دانشگاه لرستان با کد اخلاق LU.ECRA.2018.15 انجام شد. آزمودنی‌های این پژوهش ۱۶ رت نر نژاد ویستار بودند. رت‌های به وزن ۲۰۰ - ۲۵۰ گرمی ۶ هفته‌ای از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاه پاستور به عنوان نمونه پژوهشی خریداری شده و در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۲۴-۲۲٪ مطلوب با دسترسی آزادانه به آب و غذا و با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، نگهداری شدند. تلاش بر این بود هرگونه استرس غیرضروری به حیوانات حذف گردد. حیوانات به صورت ۴ تایی در قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات نگهداری و در تمام مراحل پژوهش توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری شدند. بعد از دوره آشناسازی (دو روز تمرین شنا به مدت ۲ دقیقه) به طور تصادفی رت‌ها به دو گروه مساوی کنترل (C=۸) و تمرین شنا (T=۸) تقسیم شدند. گروه تمرین در یک دوره تمرین شنا شرکت کرد، و گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام نداد

### پروتکل تمرین

پس از دوره آشناسازی گروه فعالیت ورزشی به مدت ۲۰ روز یک دوره فعالیت بدنی شنا را به پایان رساند. برنامه تمرینی به دو فاز ۴ روزه

موش‌های نر نژاد ویستار گروه تمرین و کنترل در شکل ۲ آورده شده است.



شکل ۱. یک دوره فعالیت شنا موجب کاهش معنی‌دار سطوح پروتئین کاسپاز-۱ در بافت هیپوکامپ رت نر ویستار گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد. \* حروف مشابه نشانه‌ی عدم معنی‌داری و حروف متفاوت نشانه‌ی معنی‌داری بین گروه‌هاست.

جدول ۲. میانگین بیان کاسپاز ۱ در دو گروه سالم و تمرین

گروه تمرین	گروه کنترل
میانگین	۱۳/۸۲
انحراف استاندارد	۴/۲۴
استاندارد میانگین	۲/۴۵

نرم افزار SPSS نسخه ۲۲، روش آماری از T مستقل استفاده شد و سطح معناداری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

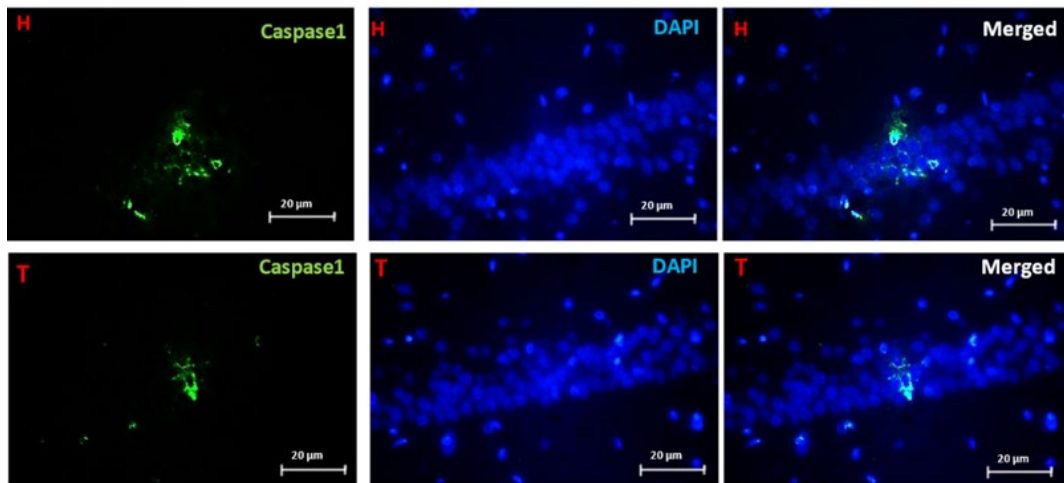
### نتایج

وزن رت‌ها در این تحقیق قبل و بعد پروتکل اندازه‌گیری شد، نتایج حاصل در جدول زیر آمده است.

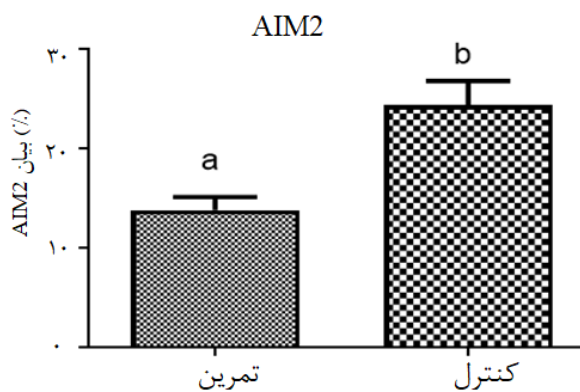
جدول ۱ میانگین وزن رت‌ها قبل و بعد از پروتکل پژوهش

گروه‌ها	میانگین وزن	SD
کنترل (پیش از تمرین)	۲۲۹/۶۶	۱۸/۳۴
کنترل (پس از تمرین)	۳۴۳/۸۳	۵۶/۴۱
ورزش (پیش از تمرین)	۲۲۹	۱۸/۸۲
ورزش (پس از تمرین)	۲۷۰/۶۶	۲۴/۸۳

در این تحقیق تغییرات سطوح پروتئین‌های کاسپاز-۱ توسط آزمون t مستقل بررسی شد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد، تمرین ورزشی شنا می‌تواند سطوح پروتئین‌های کاسپاز-۱ را در هیپوکامپ موش نر ویستار را به صورت معنادار افزایش دهد ( $p=0.019$ ,  $t=3/8$ ,  $df=4$ ). همچنین این نتایج در شکل ۱ و جدول ۲ آورده شده است. همچنین فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت کاسپاز-۱ در هیپوکامپ



شکل ۲. فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت کاسپاز-۱ در هیپوکامپ موش‌های نر نژاد ویستار گروه تمرین و کنترل



شکل ۳. یک دوره فعالیت شنا موجب کاهش معنی‌دار سطوح پروتئین AIM2 در بافت هیپوکامپ رت نر نژاد ویستار گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد.

در این تحقیق تغییرات سطوح پروتئین‌های AIM2 توسط آزمون t مستقل بررسی شد. تغییرات سطوح پروتئین AIM2 در شکل ۳ و جدول ۳ آورده شده است. نتایج نشان داد تمرین ورزشی شنا می‌تواند سطوح پروتئین‌های AIM2 را در هیپوکامپ موش نر ویستار را به صورت معنادار افزایش دهد ( $p=0.034$ ,  $t=3/13$ ,  $df=4$ ). همچنین فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت AIM2 در هیپوکامپ موش‌های نر نژاد ویستار گروه تمرین و کنترل در شکل ۴ آورده شده است.

جدول ۳. میانگین بیان AIM2 در دو گروه سالم و تمرین

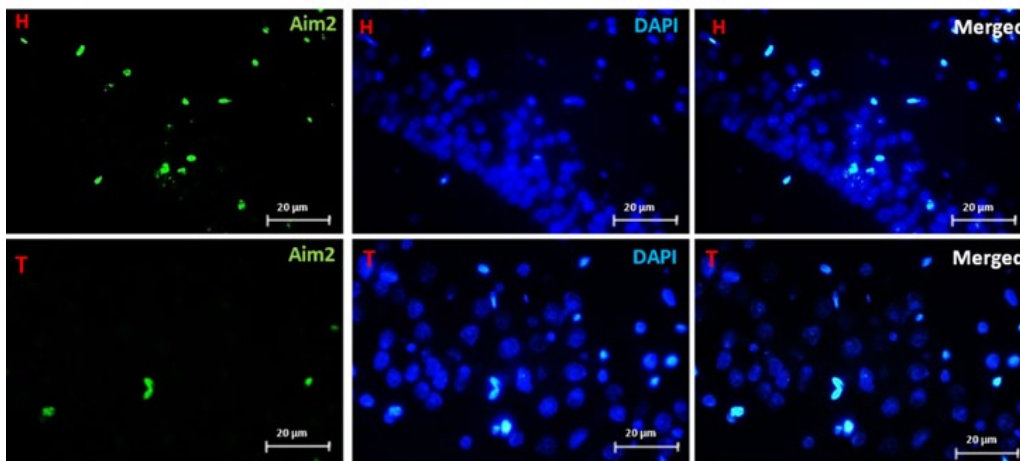
گروه کنترل	گروه تمرین	میانگین
۲۱/۶۴	۱۲/۶۸	
۴/۳	۲/۴۴	انحراف استاندارد
۲/۴۹	۱/۴	استاندارد میانگین

## بحث

التهاب یک پاسخ فیزیولوژیکی سیستم ایمنی بر علیه محرک‌های آسیب‌رسان داخلی و خارجی است. با این وجود اگر به درستی کنترل نشود می‌تواند مضر واقع شود. امروزه التهاب به‌عنوان عاملی بسیار مهم در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی مورد توجه قرار گرفته است. التهاب عصبی می‌تواند ناشی از آسیب به خود بافت مغزی باشد و یا توسط التهاب محیطی القاء شود (۱۹). در پژوهش حاضر دیده شد میزان بیان پروتئین کاسپاز-۱ و AIM2 در هیپوکامپ در گروه تمرین

نسبت به گروه کنترل کمتر بوده. به‌طور کلی در این پژوهش مشاهده شد ورزش یک فاکتور مثبت و تاثیرگذار در کاهش پروتئین‌های کاسپاز-۱ و AIM2 در هیپوکامپ در گروه تمرین کرده نسبت به گروه کنترل است.

پیش‌تر تحقیقات نشان داده‌اند، تمرینات با شدت متوسط می‌تواند باعث کاهش التهاب شود. سیتوکین‌های پیش‌التهابی عمدتاً توسط سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، میکروگلیا، سلول‌های کشنده طبیعی و آستروسیت‌ها ترشح می‌شود و واکنش‌های التهابی را افزایش می‌دهد (۲۰). محققان بیان کرده‌اند ورزش منظم بر سیتوکین‌های التهابی مرتبط با فاکتورهای التهابی IL-1 $\beta$  و IL-18 و سایر مولکول‌های کلیدی دخیل در فعال‌سازی التهاب مؤثر است. نتایج تحقیقات پیشین نشان داد: ورزش منظم به طور قابل توجهی سطوح IL-1 $\beta$  و IL-18، محصولات نهایی مهم در فعال شدن التهاب را در افراد کاهش می‌دهد (۲۱).



شکل ۴. فئومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت AIM2 در هیپوکامپ موش‌های نر نژاد ویستار گروه تمرین و گروه کنترل

این نظریه مستلزم تحقیقات بیشتر است. اگرچه محقق پژوهشی که تأثیر ورزش بر AIM2 مورد بررسی قرار داده باشد، نیافت، اما با توجه به این‌که از AIM2 به عنوان یک فاکتور التهابی یاد می‌شود می‌توان گفت تحقیق حاضر همراستا با تحقیقات پیش از این، تأثیر ورزش بر فاکتورهای التهابی را تأیید کرد. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، پروتئین AIM2 از دو حوزه اصلی تشکیل ساختاری شده‌اند: PYD و HIN C-terminal. حوزه HIN در واقع یک جفت پی‌در پی از بازوهای اتصال اولیگونوکلوئوتید / اولیگوساکارید است که قادر به پیوند به اسیدهای نوکلئیکی، اولیگوساکاریدها و پروتئین‌ها هستند (۸). PYD در تعاملات پروتئین به پروتئین شرکت دارد و به‌طور معمول در پروتئین‌های مرتبط با تهاجم سلولی و التهاب‌ها. دو AIM2 در شرایط التهابی فعال می‌شود. دو مکانیسم فعال‌سازی AIM2 توصیف شده است. در حضور dsDNA از هر منشأ، AIM2 از ترکیب خود-مهارى خود خارج می‌شود و PYD می‌تواند با PYD منتقل‌کننده ASC تعامل کند (۶). به‌علاوه، ترکیب AIM2 با غلظت بالا در سیتوزول هم می‌تواند به اجرای هم‌گروهی AIM2 و جذب ASC بدون dsDNA منجر شود. در هر دو مورد، مرحله بعد تشکیل لکه‌های بزرگ ASC و جذب مولکول‌های پرو-کاسپاز ۱ به علت تعامل‌های CARD-CARD

در تحقیق دیگری نشان داده شد ورزش سطح ژن و پروتئین نشانگرهای التهابی، از جمله NLRP3 و کاسپاز-۱ را در بافت چربی کاهش داد. در نتیجه، ورزش با سرکوب التهابی NLRP3 بافت چربی، اثر ضدالتهابی خود را اعمال می‌کند و این تا حدی با القای METRNL در عضله و اثرات ضد التهابی آن در ماکروفاژها مرتبط است (۲۲). در پژوهش دیگری دیده شد ورزش در کاهش کاسپاز-۱ و IL-1 $\beta$  در سلول‌های اندوتلیال آئورت مؤثر است. همچنین ورزش ممکن است یک استراتژی درمانی برای اختلال عملکرد عروقی مرتبط با التهاب در چاقی باشد (۲۳). همچنین اخیراً خاکرو و همکاران (۲۰۱۹) بیان کردند در حالی که تمرین‌هوازیبا شدت زیاد می‌تواند غلظت‌های فاکتورها و متعاقباً مرگ سلولی را افزایش دهد، اما، تمرین با شدت متوسط موجب کاهش برخی فاکتورهای التهابی می‌شود (۱۰). این در حالی است که در تحقیق حاضر تمرین میزان بیان فاکتورهای التهابی در منطقه‌ی CA1 هیپوکامپ کاهش داد. با توجه به این‌که در تحقیق حاضر تمرین هوازی با شدت متوسط انجام شد، بنابراین به نظر می‌رسد علت تناقض نتایج تحقیق حاضر با بخش اول تحقیق ذکر شده تفاوت در شدت برنامه تمرینی باشد. این‌طور می‌توان نتیجه گرفت که تغییرات میزان فاکتورهای التهابی به دنبال تمرین بدنی به شدت تمرین وابسته است، اگرچه تأیید یا رد



تواند یک عامل کلیدی در کاهش سایر فاکتورهای التهابی باشد. فاکتورهای بررسی شده در این تحقیق صرفاً در رت های سالم مورد سنجش قرار گرفت (محدودیت تحقیق)، با توجه به نقش این فاکتورها در گسترش بیماری‌های التهابی نظیر آلزایمر، پیشنهاد می‌شود تحقیقات آینده تأثیر ورزش بر سطوح AIM2 و کاسپاز-1 را بر رت‌های مبتلا به این بیماری‌ها بررسی کند.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی پژوهش حاضر نشان داد احتمالاً تمرین استقامتی در کاهش پروتئین‌های کاسپاز-1 و AIM2 تأثیر دارد. بنابراین به نظر می‌رسد ورزش در کاهش التهاب و مرگ سلولی یک روش کمکی پیشنهادی برای بهبود بیماری‌هایی که توسط التهاب به‌وجود می‌آید مانند اسکروز، دیابت، سرطان، آلزایمر مؤثر باشد، اگرچه تأیید این امر به تحقیقات بیشتری نیاز دارد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه لرستان است. از معاونت پژوهشی دانشگاه لرستان جهت حمایت‌های معنوی سپاسگزاری می‌شود.

است. مولکول‌های پرو-IL-1 $\beta$  و پرو-IL-18 را به سیتوکین‌های IL-1 $\beta$  و IL-18 بالغ تجزیه می‌کند و GSDMD را پردازش می‌کند، باعث آزادای ناحیه-N-ترمینال می‌شود. GSDMD ناحیه-N-ترمینال با غشاء پلاسمایی تعامل می‌کند و باعث تشکیل منافذ می‌شود، که اجازه آزادای IL-1 $\beta$  و IL-18 داده و منجر به مرگ سلولی می‌شود (۱، ۹). به نظر می‌رسد ورزش با شدت متوسط با مهار پروتئین AIM2 مانع فعال شدن کاسپاز 1 شده، در نتیجه سیتوکین‌های IL-1 $\beta$  و IL-18 بالغ تشکیل نمی‌شود و به این ترتیب ورزش مانع بروز التهاب و مرگ سلولی خواهد شد. اما تأیید این امر به تحقیقات بیشتری نیاز دارد. به‌طور خلاصه می‌توان گفت: AIM در فرایندهای التهابی نقش داشته و می‌تواند کاسپاز-1 را فعال کند (۲۴). از طرفی بر اساس تحقیقات پیشین می‌توان گفت ورزش متوسط می‌تواند سطوح کاسپاز-1 را کاهش دهد (۱۶). با توجه به کاهش سطوح AIM2 و کاسپاز-1 متعاقب یک دوره تمرین بدنی در تحقیق حاضر می‌توان گفت ورزش احتمالاً با کاهش سطوح AIM2 منجر به کاهش سطوح کاسپاز-1 می‌شود. از طرفی با توجه به نقش کاسپاز-1 در فاکتورهای التهابی IL-1 $\beta$  و IL-18 و ... می‌توان گفت کاهش AIM2 متعاقب فعالیت بدنی می‌

### References

- Gonzalez H, Elgueta D, Montoya A, Pacheco R. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *J Neuroimmunol*. 2014;274(1-2):1-13. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.012 pmid: 25091432
- Gorgin Karaji Z, Fathi M, Mirnasori R. The Effect of Swimming Endurance Exercise on Cell Death and Nicotinic Acetylcholine Receptor Gene Expression in Brain of Rat: An Experimental Study of Alzheimer's Disease Model. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2020;19(9):955-68. doi: 10.29252/jrums.19.9.955
- Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(10):567-90. doi: 10.1042/CS20120078 pmid: 22827472
- Gendelman HE. Neural immunity: Friend or foe? *J Neurovirol*. 2002;8(6):474-9. doi: 10.1080/13550280290168631 pmid: 12476342
- Saleh M, Vaillancourt JP, Graham RK, Huyck M, Srinivasula SM, Alnemri ES, et al. Differential modulation of endotoxin responsiveness by human caspase-12 polymorphisms. *Nature*. 2004;429(6987):75-9. doi: 10.1038/nature02451 pmid: 15129283
- Adamiak M, Ciechanowicz A, Skoda M, Cymer M, Tracz M, Xu B, et al. Novel Evidence that Purinergic Signaling - Nlrp3 Inflammasome Axis Regulates Circadian Rhythm of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Circulation in Peripheral Blood. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;16(2):335-43. doi: 10.1007/s12015-020-09953-0 pmid: 31939051
- Man SM, Karki R, Kanneganti TD. AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: Role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity. *Eur J Immunol*. 2016;46(2):269-80. doi: 10.1002/eji.201545839 pmid: 26626159
- Qi M, Dai D, Liu J, Li Z, Liang P, Wang Y, et al. AIM2 promotes the development of non-small cell lung cancer by modulating mitochondrial dynamics. *Oncogene*. 2020;39(13):2707-23. doi: 10.1038/s41388-020-1176-9 pmid: 32005973
- Lozano-Ruiz B, Gonzalez-Navajas JM. The Emerging Relevance of AIM2 in Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18). doi: 10.3390/ijms21186535 pmid: 32906750
- Khakroo Abkenar I, Rahmani-Nia F, Lombardi G. The Effects of Acute and Chronic Aerobic Activity on the Signaling Pathway of the Inflammasome NLRP3 Complex in Young Men. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4). doi: 10.3390/medicina55040105 pmid: 30991661
- Mardanpour shahrekordi Z, Banitalebi E, Faramarzi M, Salehi E. The Effect 8 Weeks Resistance-Aerobic, Aerobic-Resistance and Circulation Concurrent Training on Some of the Indicators of Body Composition, Interleukin-6 and Insulin Resistance in Aged Women. *Journal of Sports and Biomotor Sciences*. 2015;7(14):1-11. doi: 10.22034/sbs.2023.371787.0
- Farsani MS, Fathi M, Farsani ZH, Gourgin Karaji Z. Swimming alters some proteins of skeletal muscle tissue in rats with Alzheimer-like phenotype. *Arch Gerontol Geriatr*. 2024;117:105260. doi: 10.1016/j.archger.2023.105260 pmid: 37979338
- Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276 pmid: 27547756
- Neumann S, Shields NJ, Balle T, Chebib M, Clarkson AN. Innate Immunity and Inflammation Post-Stroke: An alpha7-Nicotinic Agonist Perspective. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):29029-46. doi: 10.3390/ijms161226141 pmid: 26690125
- Panahzadeh F, Mirnasuri R, Rahmati M. Exercise and Syzygium aromaticum reverse memory deficits, apoptosis and mitochondrial dysfunction of the hippocampus in Alzheimer's disease. *J Ethnopharmacol*. 2022;286:114871. doi: 10.1016/j.jep.2021.114871 pmid: 34856360
- Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. *J Pain*. 2007;8(12):989-97. doi: 10.1016/j.jpain.2007.08.001 pmid: 17890162
- Keshvari M, Rahmati M, Mirnasouri R, Chehelcheraghi F. Effects of endurance exercise and Urtica dioica on the functional, histological and molecular aspects of the hippocampus in STZ-Induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2020;256:112801. doi: 10.1016/j.jep.2020.112801 pmid: 32247145
- Rahman SO, Panda BP, Parvez S, Kaundal M, Hussain S, Akhtar M, et al. Neuroprotective role of astaxanthin in hippocampal insulin resistance induced by Abeta peptides in animal model of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:47-58. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.043 pmid: 30463045

19. Bargi R, Salmani H, Asgharzadeh Yazdi F, Hosseini M. Inflammation and the Brain Disorders: A Review. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2017;5(3):68-82. **doi:** [10.18869/acadpub.shefa.5.3.68](https://doi.org/10.18869/acadpub.shefa.5.3.68)
20. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37. **doi:** [10.1097/AIA.0b013e318034194e](https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e) **pmid:** [17426506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426506/)
21. Ding Y, Xu X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci*. 2021;39(20):2338-52. **doi:** [10.1080/02640414.2021.1932279](https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1932279) **pmid:** [34121608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121608/)
22. Javaid HMA, Sahar NE, ZhuGe DL, Huh JY. Exercise Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Obese Mice via the Anti-Inflammatory Effect of Meteorin-like. *Cells*. 2021;10(12). **doi:** [10.3390/cells10123480](https://doi.org/10.3390/cells10123480) **pmid:** [34943988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943988/)
23. Jonghae Lee, Yang Lee, Emily C. LaVoy, Michihisa Umetani, Junyoung Hong, Park Y. Physical activity protects NLRP3 inflammasome-associated coronary vascular dysfunction in obese mice. *The FASEB Journal*. 2020;34(S1):1.
24. Wang B, Yin Q. AIM2 inflammasome activation and regulation: A structural perspective. *J Struct Biol*. 2017;200(3):279-82. **doi:** [10.1016/j.jsb.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jsb.2017.08.001) **pmid:** [28813641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28813641/)