

تأثیر تمرین هوازی بر آنزیم‌های کبدی و نیمرخ لیپیدی در موش‌های صحرایی صرعی شده با پنتلین ترازول

مهدی زارعی^۱، رحیم گل محمدی^۲، الهام ایزی^۳، سید مهدی بهشتی نصر^{۴*}

1. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران
2. دانشیار علوم تشریحی، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
3. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.
4. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: 1399/05/12

تاریخ پذیرش: 1399/07/28

زمینه و هدف: در مورد ارزیابی تأثیر صرع بر لیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌های کبدی و تغییرات آن به دنبال تمرینات ورزشی در موش‌های صرعی شده گزارشی مشاهده نشده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی 70 سر موش صحرایی نر، به صورت تصادفی در 7 گروه قرار گرفتند. یک گروه سالم، سه گروه کیندل و سه گروه غیر کیندل که تزریقات پنتلین ترازول یا نرمال سالین را هر 48 ساعت یک‌بار تا کیندل شدن دریافت می‌کردند. 24 ساعت پس از کیندلینگ از حیوانات گروه سالم، یک گروه کیندل و یک گروه غیر کیندل خون‌گیری شد. یک گروه کیندل و یک گروه غیر کیندل از 4 گروه باقی‌مانده شش هفته تمرینات هوازی را اجرا کردند و دو گروه دیگر شش هفته بی‌تحرك بودند. بعد از دوره تمرین از چهار گروه خون‌گیری شد و پارامترهای خونی با گروه‌های کنترل مقایسه گردید.

یافته‌ها: پس از 4 هفته دوره کیندلینگ، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی پایین، آنزیم‌های کبدی ($p < 0/001$) و ضریب آنتروژنیک ($p < 0/01$) در گروه صرعی بطور معنی‌داری افزایش یافت. پس از شش هفته تمرین هوازی در موش‌های کیندل، تری‌گلیسرید ($p < 0/001$)، آنزیم‌های کبدی ($p < 0/01$) و ضریب آنتروژنیک به‌طور معناداری کاهش و لیپوپروتئین با چگالی بالا به‌طور معناداری افزایش یافت ($p < 0/01$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد تمرینات هوازی در موش‌های صرعی شده با پنتلین ترازول اختلال نیمرخ لیپیدی و افزایش آنزیم‌های کبدی ناشی از صرع را بهبود می‌بخشد.

کلیدواژه‌ها:

صرع، تمرین هوازی، نیمرخ لیپیدی، پنتلین ترازول، موش صحرایی

1. مقدمه

پذیری و اختلال هماهنگ و نهایتاً منجر به ایجاد تشنج گردد(1). صرع می‌تواند بر سیستم‌های مختلف بدن از جمله سیستم قلبی-عروقی تأثیر بگذارد(2). از طرفی، بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد مبتلا به صرع، شایع است(3) و بیماران مبتلا به تشنج یا صرع، شیوع قابل توجهی از بیماری‌های قلبی-عروقی دارند(4). اگر چه

صرع، یکی از اختلالات مهم سیستم عصبی مرکزی است که در آن یک ناحیه از مغز به‌طور خود به‌خودی دچار فعالیت یا برانگیختگی غیرطبیعی می‌شود. این ایмпالس‌های غیرطبیعی می‌تواند منجر به افزایش تحریک

* نویسنده مسئول: سیدمهدی بهشتی نصر

نشانی: استان خراسان رضوی، شهرستان سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقاتی سلولی و مولکولی

تلفن: 05143305653

رایانامه: Beheshti.m1985@gmail.com

شناسه ORCID: 0000-0002-2608-376X

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0002-4616-2166

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره 28، شماره 2، خرداد و تیر 1400، ص 165-172

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: 1606-7487

اگر چه مطالعات خوبی در مورد تأثیر تمرین‌های منظم هوازی بر عوامل خطر قلبی در بیماران قلبی و عروقی انجام شده است (16) هنوز گزارشی از تأثیر تمرین هوازی بر میزان تغییرات لیپوپروتئین‌های پلاسما و آنزیم‌های کبدی در حیوانات صرعی شده^۲ با پنتلین‌تترازول^۳ مشاهده نشده است. لذا با توجه به شیوع بالای اختلالات قلبی-عروقی در بیماران صرعی، به دلیل کمبود اطلاعات در زمینه تأثیرات مستقیم صرع بر تغییرات نیم‌رخ لیپیدی و آنزیم‌های کبدی و با توجه به نقش ورزش در تعدیل لیپوپروتئین‌ها (13) و آنزیم‌های کبدی (14, 15) هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر صرع بر نیم‌رخ لیپیدی و آنزیم‌های کبدی و تغییرات آن به دنبال تمرینات ورزشی در موش‌های صحرایی صرعی شده با پنتلین‌تترازول بود.

2. مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، از 80 سر موش صحرایی نر 8 هفته‌ای از نژاد ویستار در محدوده وزنی 180 تا 250 گرم تهیه شده از حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی سبزوار استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد از نظر نور (12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی)، دسترسی آزاد به آب و غذا و حرارت 20-25 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در تمام مراحل پژوهش، حیوانات به غذای مخصوص موش صحرایی و آب آشامیدنی به اندازه کافی و آزادانه دسترسی داشتند. موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق پروتوکول‌های بین‌المللی و قوانین مصوب دانشگاه علوم پزشکی سبزوار رعایت گردید. این طرح توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با کد اخلاق Medsab.Rec 93.41 تصویب گردید.

حیوانات به‌طور تصادفی در 7 گروه قرار گرفتند: گروه اول (گروه کنترل): حیوانات سالمی بودند که هیچ‌گونه تزریقی را دریافت نمی‌کردند. گروه دوم (شم): حیواناتی بودند که در طول دوره چهار هفته‌ای کیندلینگ تنها نرمال‌سالین را هر 48 ساعت یک‌بار دریافت می‌کردند. گروه سوم: حیواناتی بودند که تزریقات پنتلین‌تترازول (37.5 mg/kg) را هر 48 ساعت یک‌بار و به مدت چهار هفته تا کیندل شدن دریافت کردند. حیوانات گروه چهارم و پنجم که پس از تزریقات نرمال‌سالین، یک گروه شش هفته بی‌حرکی و یک گروه تمرینات هوازی را دریافت

ارزیابی پارامترهای لیپیدی، تفاوت معنی‌داری در کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با چگالی کم و شاخص آتروژنیک بین بیماران صرعی و گروه کنترل را نشان نمی‌دهد. اما نتایج نشان می‌دهد خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی با پیشرفت صرع، افزایش می‌یابد (5). با این حال گزارش دیگر نشان می‌دهد که فاکتورهای خطر قلبی-عروقی از جمله کلسترول و لیپوپروتئین‌های پلاسما در جمعیت‌های صرعی بالاتر از جمعیت‌های غیرصرعی است (6). بنابراین هنوز به‌طور واضح مشخص نیست آیا صرع می‌تواند موجب اختلال در لیپوپروتئین‌های در گردش خون شود یا خیر؟ اختلالات کبدی می‌تواند منجر به ایجاد تشنج شود (7) اما مشخص نیست که آیا تکرار تشنج (صرع) هم می‌تواند بر عملکرد کبد تأثیر بگذارد یا خیر؟ از طرفی دیگر اگر چه تأثیرات منفی مصرف طولانی مدت داروهای ضدصرعی^۱ بر آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدی بیماران صرعی مشخص شده است (8, 9) اما تحقیقات بسیار معدودی به بررسی مستقیم تغییرات آنزیم‌های کبدی در بیماران صرعی پرداخته‌اند (10).

تمرینات ورزشی بر عملکرد دستگاه مختلف بدن، تأثیرات مثبت دارد و می‌تواند به‌عنوان در مان کمکی در بیماری‌های اسکلتی، قلبی-عروقی و عصبی مورد استفاده قرار گیرد. در تحقیقات پیشین، تأثیرات ضد تشنجی تمرینات ورزشی مشخص شده است (11). از طرفی، نشان داده شده ورزش می‌تواند منجر به بهبود عملکرد سیستم قلب و عروق در افراد مبتلا به صرع می‌گردد (12). علاوه بر این، تأثیرات مثبت تمرین هوازی بر کاهش کلسترول تام، تری‌گلیسیرید و افزایش بیوزنز لیپوپروتئین با دانسیته بالا در موش‌های صحرایی نیز گزارش شده است (13). حال با توجه به تأثیرات مثبت ورزش بر اختلالات کبدی (15)، (14) و از طرفی، تغییرات آنزیم‌های کبدی در بیماران صرعی (10)؛ هنوز تأثیرات تمرینات ورزشی بر اختلالات کبدی ناشی از ایجاد صرع بررسی نشده است. اکثر مطالعات، به بررسی تأثیرات داروهای ضدصرعی بر نیم‌رخ لیپیدی و آنزیم‌های کبدی پرداخته‌اند (8, 9) و مطالعات معدودی، تأثیر مستقیم صرع بر لیپوپروتئین‌ها را بررسی کرده‌اند (5, 6) از طرفی، مطالعات معدودی به بررسی آنزیم‌های کبدی در جمعیت صرعی پرداخته‌اند (10).

3 Pentylentetrazole

1 antiepileptic drugs

2 Kindled

دویدن نبود. 2: دونده زیر حد متوسط بود (توقف می‌کرد و دوباره می‌دوید، خلاف جهت می‌دوید). 3: دونده در حد متوسط (بیشتر اوقات در حال دویدن بود). 4: دونده بالاتر از میانگین (دونده گاهی به قسمت انتهایی تردمیل می‌آمد) 5: دونده خوب (همیشه در قسمت جلویی تردمیل بود) (18). حیوانات بی‌میل به دویدن روی تردمیل در دوره آشناسازی، حذف شدند. بعد از این مرحله، برنامه تمرینی آغاز شد. گروه تمرینی، شش روز در هفته و به مدت شش هفته روی تردمیل به تمرینات هوازی (دویدن) پرداختند. موش‌ها هر روز 30 دقیقه، با سرعت 18 متر بر دقیقه به مدت یک هفته روی تردمیل دویدند. در آغاز هفته دوم، موش‌ها مجبور شدند با سرعت 20 متر بر دقیقه به مدت 45 دقیقه تمرین کنند. در ادامه، موش‌ها روزانه یک ساعت با سرعت 24-26 متر بر دقیقه به مدت دو هفته تمرین داده شدند. این سطح از تمرین در طول دو هفته آخر برنامه تمرینی نیز ثابت ماند (18).

3.2. اندازه‌گیری بیوشیمیایی و نحوه محاسبه ضریب آنروژنیک

میزان کلسترول تام (TC)، تری‌گلسیرید (TG)، لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL) و لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا (HDL)، و آنزیم‌های کبدی: آلکالین فسفاتاز (ALP)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) توسط دستگاه اسپکتروفتومتری (Unico, model S, serial number) (2100, USA) و با استفاده از کیت‌های آنزیماتیک شرکت پارس‌آزمون (Parsazmoon, Tehran, Iran) اندازه‌گیری گردید. ضریب آنروژنیک (AC) از محاسبه نسبت اختلاف کلسترول تام با کلسترول HDL به کلسترول HDL بدست آمد (19).

$$AC = (TC - HDL-C) / (HDL-C)$$

4.2. آزمون آماری

به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون کالموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی بنفرونی تحلیل شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-20 و در سطح معناداری $p < 0/05$ پردازش و تحلیل شدند.

3. یافته‌ها

جدول 1. تغییرات وزن حیوانات در گروه‌های مختلف

کردند. حیوانات گروه ششم و هفتم: پس از تزریقات پنتلین تترازول، یک گروه شش هفته بی‌حرکی و یک گروه تمرینات هوازی را دریافت کردند. 24 ساعت پس از اتمام دوره چهار هفته‌ای، مستقیماً از قلب حیوانات گروه‌های 1-3 خون‌گیری شد و حیوانات با بی‌هوشی عمیق و رعایت اصول اخلاقی اوت شدند. خون‌گیری از حیوانات گروه‌های 4-7، 24 ساعت پس از اتمام دوره شش هفته‌ای بی‌حرکی یا ورزش، مستقیماً از قلب حیوانات انجام شد و حیوانات با بی‌هوشی عمیق و رعایت اصول اخلاقی اوت شدند. نمونه‌های خونی به‌دست آمده برای تهیه سرم سانتریفیوژ (3000 دور در دقیقه، 4 درجه سانتی‌گراد به مدت 15 دقیقه) شدند. نمونه‌های سرم تا زمان اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی در دمای 20c- نگهداری شدند.

1.2. کیندلینگ شیمیایی

به منظور ایجاد کیندلینگ شیمیایی (گروه 3 و 4) دوز 37/5 mg/kg پنتلین تترازول در نرمال سالین حل شد و به حجم یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی هر 48 ساعت 1 بار به موش‌ها تزریق شد تا زمانی که هر حیوان 3 تا 4 بار مرحله 5 تشنج را نشان دهد و به اصطلاح، حیوان کیندلینگ کامل شود (17). بعد از تزریق پنتلین تترازول، تشنج در حیوانات اتفاق می‌افتاد. مراحل تشنج در روند کیندلینگ پنتلین تترازول، به صورت زیر تقسیم‌بندی می‌شوند: مرحله صفر: بدون هیچ پاسخ، مرحله یک: انقباضات عضلانی صورت و گوش‌ها، مرحله دوم: گسترش موج تشنج در سراسر بدن، بدون سرپا ایستادن، مرحله سوم: انقباض‌ها و پرش‌های عضلانی و موقعیت ایستادن، مرحله چهارم: تشنجات تونیک و کلونیک و چرخش به یک سمت، مرحله پنجم: تشنجات تونیک و کلونیک سراسر بدن و از دست‌رفتن تعادل و زمین افتادن.

2.2. تمرینات هوازی

به منظور آشناسازی حیوانات با تردمیل و به حداقل رساندن استرس موش‌ها، 3 روز قبل از شروع پروتکل به صورت فزاینده روی تردمیل تمرین کردند (3 روز، 10 دقیقه، سرعت 10 متر بر دقیقه). برای مشخص کردن توانایی تمرینی هر حیوان، عملکرد تردمیل آن‌ها در این سه روز از 1 تا 5 به صورت زیر امتیازبندی شد: 1: حاضر به

گروه	شروع دوره	بعد از صرعی شدن	بعد از تمرین
سالم	180/87±3/48	241/63±7/83	
سالم + سالیین (شم)	181/75±3/99	240/87±5/99	
صرع	180/75±2/86	229/75±9/13*	
شم + بی تحرک	181/12±5/54	240/37±9/33	283/5±13/86
صرع + بی تحرک	180/87±3/87	228/37±10/56 [‡]	281/62±11/47
شم + ورزش	180/87±4/54	240/62±6/69	276/25±6/75
صرع + ورزش	181/50±5/26	228/25±11/18 [†]	277/37±11/05

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

* نشان‌دهنده $p < 0/05$ گروه صرع در مقایسه با گروه کنترل (شم/سالم)

[‡] نشان‌دهنده $p < 0/05$ گروه صرع بی تحرک در مقایسه با شم بی تحرک

[†] نشان‌دهنده $p < 0/05$ گروه صرع با ورزش در مقایسه با گروه شم با ورزش

همچنین نسبت HDL/LDL ($P < 0/001$) و ضریب آنتروژنیک ($P < 0/01$) نسبت به گروه شم به طور معنی‌داری افزایش یافت. آنزیم‌های کبدی ALP ($P < 0/01$)، ALT ($P < 0/05$) و AST ($P < 0/01$) در گروه صرعی نیز به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شم بودند (جدول 2).

تغییرات پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی بین گروه سالم و گروه سالم+ سالیین (شم) معنی‌دار نبود؛ از این رو نتایج داده‌های گروه صرعی با گروه شم مقایسه شدند (جدول 2). TC، TG، LDL در گروه صرعی به طور معنی‌داری نسبت به گروه شم افزایش یافت ($P < 0/001$). از طرف دیگر HDL در گروه صرعی به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شم بود ($P < 0/05$).

جدول 2. مقادیر پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی بعد از ایجاد صرع (بعد از چهار هفته تزریق PTZ)

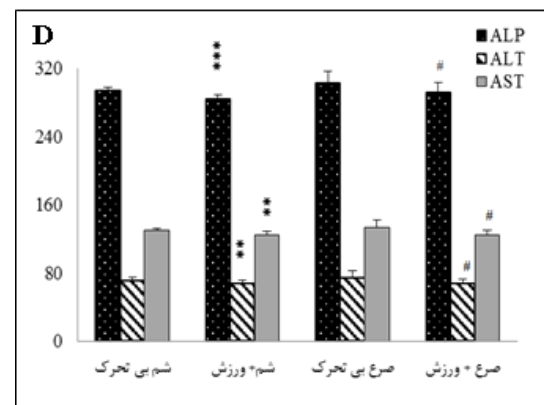
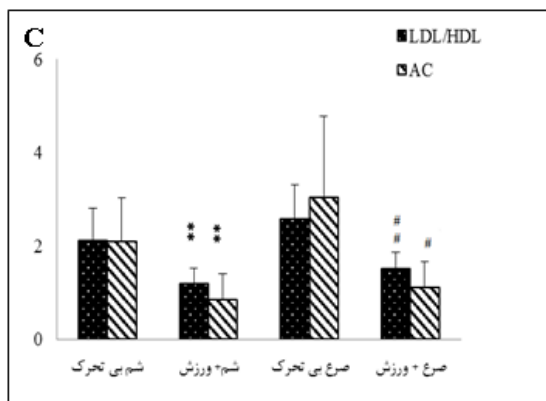
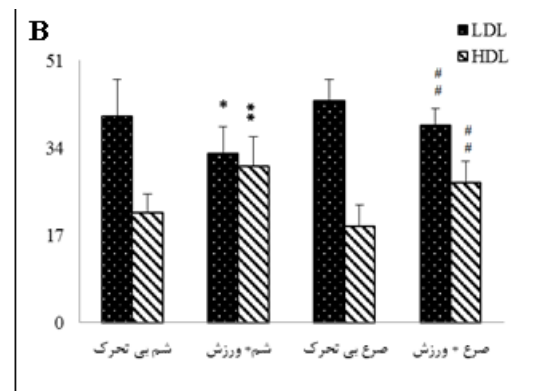
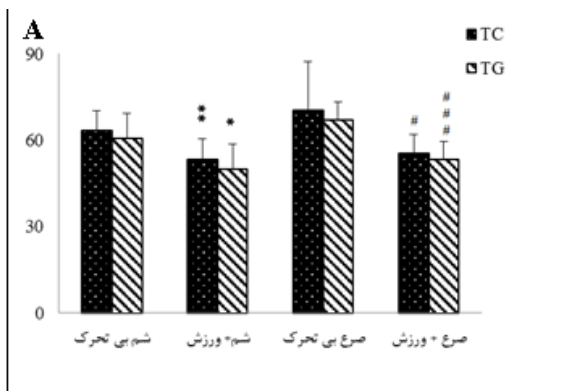
شاخص	گروه سالم	گروه شم	گروه صرع
TC (mg/dL)	58/46±1/93	58/00±1/73	72/37±2/72***
TG (mg/dL)	55/45±4/30	57/47±3/50	73/88±4/93***
LDL (mg/dL)	38/08±2/36	38/75±1/95	59/12±3/93***
HDL (mg/dL)	18/26±2/66	18/56±2/58	16/01±2/13*
HDL (mg/dL)/LDL	2/11±0/21	2/12±0/29	3/56±0/55***
AC	2/25±0/45	2/15±0/55	2/36±0/62**
ALP (IU/l)	284/16±11/21	288/31±10/10	312/47±15/76**
ALT (IU/l)	68/56±4/89	66/31±5/75	74/20±5/22*
AST (IU/l)	127/13±6/17	125/28±3/73	134/97±4/85**

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین نشان داده شده‌اند.

*, ** و *** به ترتیب نشان‌دهنده $p < 0/05$ ، $p < 0/01$ و $p < 0/001$ گروه صرع در مقایسه با گروه شم

به گروه بی‌تحرک به طور معنی‌داری افزایش داد، همچنین توانست AC را 63/43 درصد در گروه صرعی به طور معنی‌داری کاهش دهد (نمودار 1، B، C). شش هفته فعالیت بدنی در گروه صرعی، موجب کاهش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی نسبت به گروه بی‌تحرک شد (نمودار 1، D).

در گروه صرع با فعالیت‌بدنی پارامترهای TC و TG نسبت به گروه صرعی بی‌تحرک به ترتیب 21/10 و 20/48 درصد به طور معنی‌داری کاهش یافت. تغییرات کاهش‌ی این دو پارامتر در گروه سالم ورزش نسبت به سالم بی‌تحرک به ترتیب 15/68 و 17/42 درصد بود (نمودار 1، A). تمرینات هوازی در گروه صرعی HDL خون را 44/71 درصد نسبت



نمودار 2. تأثیر شش هفته تمرین هوازی بر کلسترول تام (TC) و تری‌گلیسری (TG) (A)، لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL) و لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا (HDL) (B)، نسبت LDL/HDL و شاخص آنروزنیک پلازما (AIP) (C) و آنزیم‌های کبدی: ALP، ALT و AST (D). *، **، *** به ترتیب نشان‌دهنده $P < 0/05$ ، $P < 0/01$ و $P < 0/001$ در مقایسه با گروه شم بی‌تحرک و # و ## و ### به ترتیب نشان‌دهنده $P < 0/05$ ، $P < 0/01$ و $P < 0/001$ در مقایسه با گروه صرعی بی‌تحرک می‌باشد.

4. بحث و نتیجه گیری

جمله افزایش ALP کبدی ممکن است منجر به افزایش کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی بالا یا بیلی‌روبین کونژوگه ممکن است یک تأثیر جانبی داروهای ضدصرعی باشد (8). علاوه بر این گیریسگن و همکاران نیز نشان دادند داروهای ضدصرعی با القای آنزیم‌های کبدی باعث ایجاد تغییراتی در متابولیسم، هورمون‌های تیروئید و کبد می‌شوند (9). از طرفی دیگر مشخص شده که اختلالات کبدی می‌تواند منجر به ایجاد تشنج شود (7). اما تأثیرات تکرار تشنج (صرع) بر کبد هنوز مشخص نیست. در حال حاضر تنها یک تحقیق به بررسی تغییرات آنزیم‌های کبدی در بیماران صرعی پرداخته است و نتایج آن نشان داد که تغییرات ALP، ALT و AST در گروه صرعی نسبت به گروه کنترل، معنی‌دار نیست (10). مطالعه حاضر نیز مشابه مطالعه فوق به مطالعه تأثیر صرع بر آنزیم‌های کبدی پرداخت اما نتایج تحقیق حاضر با مطالعه فوق، هم‌خوانی ندارد و نتایج ما نشان داد که سه آنزیم کبدی ALP،

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی در گروه صرعی نسبت به گروه شم، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. تمرینات هوازی توانست افزایش لیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌های کبدی را در گروه صرعی کاهش دهد. علاوه بر آن ورزش در گروه شم نیز توانست این پارامترها را تعدیل کند اما این تأثیرات تمرینات هوازی در گروه صرعی بیشتر بود.

گیو^۱ و همکاران نشان دادند که تغییرات پارامترهای TC، LDL، TG، AC در بیماران صرعی نسبت به گروه کنترل، معنی‌دار نیست (5). نتایج تحقیق حاضر با نتایج مطالعه فوق، متفاوت بود اما با تحقیقات الیت و همکاران که افزایش معنی‌دار لیپوپروتئین‌های پلاسما را در جمعیت صرعی گزارش داد (6) هم‌خوانی دارد. استرولین^۲ و همکاران بیان کردند تمام مسیرهای القا شده توسط داروهای ضدصرعی از

فرایند RCT منجر به بازگشت کلاسترول تا حد طبیعی می‌شود و در نتیجه می‌تواند به پیشگیری از آترواسکلروز در عروق کمک کند. علاوه بر این تمرینات ورزشی با تقویت ماهیچه‌های قلبی، افزایش متابولیسم چربی قلب و افزایش قدرت آن می‌تواند از سلامت قلب و عروق در برابر عوامل خطر محافظت کند (13). ورزش در مطالعه حاضر، مشابه مطالعات فوق توانست TC، TG، LDL را کاهش دهد و موجب افزایش HDL گردد. به نظر می‌رسد ورزش می‌تواند با افزایش HDL در بیماران صرعی نه فقط به دلیل تأثیر متابولیکی لیپوپروتئینی مبنی بر کاهش کلاسترول بر شیوع بیماری قلبی - عروقی در بیماران صرعی تأثیر بگذارد (25)، بلکه به دلیل فعالیت ضدالتهابی HDL و مهار TNF- α و IL-1، موجب کاهش بیان مولکول‌های چسباننده سلول‌های اندوتلیالی شود (26) و در نتیجه موجب کاهش آترواسکلروز گردد. همچنین مشخص شده HDL می‌تواند در سرکوب تولید CRP در کبد نیز نقش داشته باشد (27).

در مطالعه حاضر، تمرینات هوازی ورزشی در موش‌های صرعی و غیرصرعی به طور معنی‌داری موجب کاهش TG، TC و LDL در مقایسه با گروه بی‌تحرک شد. با توجه به اینکه لیپوپروتئین‌ها فاکتورهایی هستند که می‌توان به‌عنوان نشانگرهای مهم در ارزیابی و پیش‌بینی بعضی از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرند. این نشانگرها صرف‌نظر از صرعی و سالم خود تحت تأثیر تمرین‌های منظم هوازی قرار می‌گیرند (28). نشانگرهای خطر قلبی - عروقی مثل LDL و کلاسترول بالا از این جنبه مهم هستند که افزایش این دو نشانگر شرایط را برای آترواسکلروز مهیا می‌کنند. مشخص شد که تغییر در لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها اغلب به فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) یک آنزیم کلیدی در کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید، وابسته است. تصور می‌شود که این آنزیم انتقال لیپیدها از شیلومیکرون‌ها و VLDL را به HDL تسریع می‌کند. فعالیت LPL از طریق کاهش تری‌گلیسرید بعد از تمرین مشخص می‌شود. این کاهش می‌تواند موجب افزایش مقدار HDL شود (28). دیگر سازوکارهای بالقوه برای افزایش تولید HDL می‌تواند از طریق افزایش ناشی از تمرین در فعالیت لیپوپروتئین‌های کلاسترول‌آسیل ترانسفراز (LCAT) و کاهش کلیرنس HDL از طریق کاهش مرتبط با تمرین در فعالیت لیپاز کبدی و کاهش آنزیم‌های سنتزکننده تری‌گلیسرید

ALT و AST در گروه صرعی به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. یکی از دلایل مهم تفاوت در این یافته، شاید تفاوت در نوع دو مطالعه باشد. مطالعه فوق از نوع مطالعات توصیفی بود اما مطالعه حاضر از نوع مطالعات تجربی می‌باشد.

الوان¹ و همکاران در تحقیقات خود نشان دادند که سطح CRP و IL-6 در بیماران مبتلا به تشنج عمومی، بدون هیچ گونه شواهدی از عفونت یا التهاب سیستم عصبی مرکزی، در مقایسه با گروه کنترل سالم بیشتر است (20). بنابراین به نظر می‌رسد علت شیوع بالای بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران صرعی (4) می‌تواند افزایش غلظت CRP باشد. از طرف دیگر مشخص شد بین مقادیر CRP و HDL-C ارتباط وجود دارد (21). حال با توجه به ارتباط معکوس میان مقادیر CRP و HDL-C (21)، یافته‌های تحقیق حاضر مبنی بر کاهش HDL در گروه‌های صرعی با تحقیقات فوق، هم‌خوانی دارد. حامد و همکاران گزارش کردند که در بیماران مبتلا به صرع که از داروهای ضدصرعی استفاده می‌کنند و نیز بیمارانی که از دارو استفاده نمی‌کنند دارای اختلال نیم‌رخ لیپیدی و اختلال هورمونی به‌ویژه هورمون تیروئید می‌باشند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که عوامل مختلفی از جمله اختلال هورمون تیروئید به‌ویژه کم‌کاری تیروئید و نیز افزایش آنزیم‌های کبدی در اختلال غلظت لیپیدهای خون از جمله افزایش TG و LDL و کاهش HDL دخیل است (22). اسریواستاوا² و همکاران، افزایش معنادار سطوح TG و کلاسترول‌ها را در مدل موش‌های صرعی گزارش کردند. از مهم‌ترین مکانیسم‌های درگیر در این فرایند فعال‌سازی مکانیسم بازسازی و تکثیر سلول در بافت مغز پیشنهاد شده است. نیاز بالا برای این لیپیدها در بافت مغز مدل صرعی با سنتز TG و کلاسترول در کبد تأمین خواهد شد. افزایش سنتز TG و کلاسترول‌ها در کبد با استرس اکسایشی و فرایند التهاب و پراکسیداسیون لیپید تحریک می‌شود (23).

مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم در کاهش عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله کاهش لیپوپروتئین‌های TC، TG، LDL مؤثر است (24). از طرفی دیگر، تأثیرات مثبت تمرین هوازی بر کاهش TC، TG، در موش‌های صحرائی نیز گزارش شده است (13). رحمتی³ و همکاران نشان دادند تمرین هوازی می‌تواند موجب افزایش بیوژنز HDL و انتقال معکوس کلاسترول (RCT) شود.

تحقیق حاضر اگر چه چربی کبدی را بررسی نکرد اما نشان داد اختلال کبدی ناشی از افزایش آنزیم‌های کبدی در گروه صرعی با ورزش هوازی کاهش می‌یابد. نتایج نشان داد نیم‌رخ لیپیدی و آنزیم‌های کبدی در گروه صرعی، افزایش می‌یابد. تجویز شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط توانست افزایش لیپوپروتئین‌ها و آنزیم‌های کبدی را در گروه صرعی کاهش دهد. از این رو پیشنهاد می‌شود تمرینات هوازی با نظر پزشک معالج هم به‌عنوان درمان مکمل (رفتارهای تشنجی) و هم به‌عنوان درمان عوارض (اختلال لیپوپروتئین‌ها) در صرع مورد استفاده قرار گیرد.

قدردانی و تشکر

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی سبزواری با کد 93072 بود.

کبدی باشد (29). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که بهبود آنزیم‌های کبدی به دنبال تمرینات ورزشی ممکن است به‌واسطه کاهش وزن و توده چربی و نتیجه کاهش رها سازی اسیدهای چرب از بافت چربی به گردش خون کبدی و نیز افزایش اکسیداسیون و سنتز چربی کبد شود (30, 31). در مطالعات اخیر، تأثیرات مثبت ورزش بر اختلالات کبدی مشخص شده است (14, 15). مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی باعث کاهش چربی کبدی می‌شوند. ورزش از طریق مسیرهای مختلف بر بیماری کبد چرب تأثیر می‌گذارد. ورزش می‌تواند با بهبود مقاومت به انسولین موجب کاهش تحویل گلوکز و اسیدهای چرب به کبد شود. علاوه بر آن در کبد ورزش می‌تواند با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، کاهش سنتز اسیدچرب و کاهش آزادسازی مسیره‌های مولکولی مرتبط با تخریب از آسیب سلول‌های کبدی جلوگیری کند (14). گرک¹ و همکاران نشان دادند دوییدن اختیاری با بهبود هموستازی اسیدهای چرب و سرکوب پاسخ التهابی ماکروفاژی از تجمع چربی‌های کبدی در موش‌های با NAFLD جلوگیری می‌کند (15). نتایج

References

- [1]. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*. 2018;56:67-72.
- [2]. Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood pressure in seizures and epilepsy. *Frontiers in neurology*. 2019;10:501.
- [3]. Shmueli S, Van der Lende M, Lamberts R, Sander J, Thijs R. The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure*. 2017;44:176-83.
- [4]. Kubota T, Tsushima T, Vaca GF-B. Prevalence of Medical Comorbidities and Cardiovascular Diseases in Patients with Epilepsy. (704). AAN Enterprises; 2020.
- [5]. Gueye PM, Djite M, Ndour E, Gueye-Tall F, Barry NOK, SARR A. Haptoglobin polymorphism and cardiovascular risk factors in followed epileptic patients at Fann National University Hospital. *African J Biochem Res*. 2017;11(8):43-8.
- [6]. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy research*. 2007;76(2-3):113-23.
- [7]. Tern PJW, Bryce K, Marelli L, Ruban A. Hepatic encephalopathy: a rare cause of focal seizures in chronic liver disease. *BMJ Case Reports CP*. 2020;13(3):e233046.
- [8]. Strolin Benedetti M, Ruty B, Baltés E. Induction of endogenous pathways by antiepileptics and clinical implications. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2005;19(5):511-29.
- [9]. Girişgen İ, Yıldırım S, Örem A, Sönmez FM. Effects of Oxcarbazepine Use on Hemogram, Liver, Thyroid Functions, Lipid Profile in Childhood Epilepsies. 2019.
- [10]. Ibrahim DE, Alhashemi WKH. Study of Some Biochemical Parameters in Epileptic Patients. *Al-Nahrain Journal of Science*. 2019;22(4):8-12.
- [11]. Lin X-Y, Cui Y, Wang L, Chen W. Chronic exercise buffers the cognitive dysfunction and decreases the susceptibility to seizures in PTZ-treated rats. *Epilepsy & Behavior*. 2019;98:173-87.
- [12]. Arida RM, Cavalheiro EA, da Silva AC, Scorza FA. Physical activity and epilepsy. *Sports medicine*. 2008;38(7):607-15.
- [13]. Rahmati-Ahmadabad S, Shirvani H, Ghanbari-Niaki A, Rostamkhani F. The effects of high-intensity interval training on reverse cholesterol transport elements: A way of cardiovascular protection against atherosclerosis. *Life sciences*. 2018;209:377-82.
- [14]. van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, Tsung A, Huang H. The effects of physical exercise on fatty liver disease. *Gene Expression The Journal of Liver Research*. 2018;18(2):89-101.
- [15]. Gehrke N, Biedenbach J, Huber Y, Straub B, Galle P, Simon P et al. Voluntary distance running prevents disease progression in mice with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2019;57(01):V3. 1.
- [16]. Caponi PW, Lehnen AM, Pinto GH, Borges J, Markoski M, Machado UF et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. *Clinics*. 2013;68(7):1010-7.
- [17]. Alachkar A, Azimullah S, Lotfy M, Adegate E, Ojha SK, Beiram R et al. Antagonism of Histamine H3 receptors Alleviates Pentylentetrazole-Induced Kindling and Associated Memory Deficits by Mitigating Oxidative Stress, Central Neurotransmitters, and c-Fos Protein Expression in Rats. *Molecules*. 2020;25(7):1575.
- [18]. Gomes FN, Da Silva SG, Cavalheiro E, Arida R. Beneficial influence of physical exercise following status epilepticus

¹. Gehrke

- in the immature brain of rats. *Neuroscience*. 2014;274:69-81.
- [19]. Ahmadvand H, Bagheri S, Tamjidi-Poor A, Cheraghi M, Azadpour M, Ezatpour B et al. Biochemical effects of oleuropein in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *ARYA atherosclerosis*. 2016;12(2):87.
- [20]. Elwan MM, Kishk NA, El-Kapany RA, Al-Ahmer IE, Elkady A. Serum level of C-reactive protein and interleukin-6 in children with drug-resistant epilepsy. *European Journal of Inflammation*. 2018;16:2058739218808165.
- [21]. George C, Evans J, Micklesfield LK, Olsson T, Goedecke JH. The association between high-sensitivity C-reactive protein and metabolic risk factors in black and white South African women: a cross-sectional study. *BMC obesity*. 2018;5(1):14.
- [22]. Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR, El-Shereef HK, Abdellah MM, Omar H. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy research*. 2005;66(1-3):173-83.
- [23]. Srivastava NK, Mukherjee S, Sharma R, Das J, Sharma R, Kumar V et al. Altered lipid metabolism in post-traumatic epileptic rat model: one proposed pathway. *Molecular biology reports*. 2019;46(2):1757-73.
- [24]. Palatini P, Cornelissen V. Impact of Exercise on Cardiovascular Risk Factors: Arterial Hypertension. *Textbook of Sports and Exercise Cardiology*. Springer; 2020. p. 719-45.
- [25]. Trajkovska KT, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2017;18(2):149.
- [26]. Taborda NA, Blanquiceth Y, Urcuqui-Inchima S, Latz E, Hernandez JC. High-Density Lipoproteins Decrease Proinflammatory Activity and Modulate the Innate Immune Response. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2019;39(12):760-70.
- [27]. Pirro M, Siepi D, Lupattelli G, Roscini AR, Schillaci G, Gemelli F et al. Plasma C-reactive protein in subjects with hypo/hyperalphalipoproteinemias. *Metabolism*. 2003;52(4):432-6.
- [28]. Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(4):174-8.
- [29]. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Archives of internal medicine*. 2004;164(10):1092-7.
- [30]. Devries MC, Samjoo IA, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. *Obesity*. 2008;16(10):2281-8.
- [31]. Smart N, King N, McFarlane JR, Graham P, Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018;52(13):834-4.

The effect of aerobic exercise on liver enzymes and lipid profile in epileptic rats with Pentylentetrazole

Mehdi Zarei¹, Rahim Golmohammadi², Elham Iziy³, Seyed Mehdi Beheshti–
Nasr^{4*}

1. Assistant professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran
2. Associate Professor of Anatomical Sciences, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
3. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4. Faculty of Physiology and Pharmacology Departments, Cellular and Molecular Research Center, school of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Abstract

Introduction: There has been no report on the effect of epilepsy on liver enzymes and lipoproteins and its changes following exercisetraining in epileptic rats with Pentylentetrazole.

Materials and Methods: In this experimental study, 70 male rats were placed in 7 groups. An intact group, three groups of Kindler and three groups of non-Kindler who received PTZ or normal saline injections every 48 hours until the animals were kindled. 24 hours after Kindling, blood samples were collected in intact group and two groups of Kindler and non-Kindler. One Kindler group and one non-Kindler group from the remaining four groups performed aerobic exercise for six weeks, and the other two groups were inactive for six weeks. Blood were collected 24 hours after the 6-week period, and were compared with control groups.

Results: After 4 weeks of Kindling period, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, liver enzymes ($P < 0.001$) and antigenic coefficient ($P < 0.01$) increased significantly in the epileptic group. After six weeks of aerobic exercise in Kindler animals; Triglycerides ($P < 0.001$), liver enzymes ($P < 0.01$) and antigenic coefficients significantly reduced, and high-density lipoprotein significantly increased ($P < 0.01$).

Conclusion: The results showed that aerobic exercise in epileptic rats with Pentylentetrazole improved lipid profile impairment and increased liver enzymes caused by epilepsy.

Received: 2020/08/02

Accepted: 2020/10/19

Keywords: Epilepsy, Exercise, Lipids, Pentylentetrazole, Rats