



Comparison of the effect of four weeks of aerobic and resistance exercise on upregulated fractalkine and CX3CR1 levels in the brains of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis Disease

Mohammad Reza Kordi *1, Mohammad Azim Irannejad Parizi 1*, Siroos Choubineh 3

Receive 2025 October 23; Accepted 2026 January 19

Abstract

Aim: The CX3CL1/CX3CR1 Pathway, a Key Component of the Brain's Immune System, Plays a Crucial Role in the Progression of Multiple Sclerosis (MS). The aim of this study was to compare the effects of four weeks of aerobic and resistance exercise on the expression of CX3CL1 and CX3CR1 genes in the brains of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Methods: Forty female mice (8 weeks old, 18 ± 2 g) were randomly assigned to four groups: healthy control, EAE, EAE + resistance exercise, and EAE + aerobic exercise. EAE was induced, and the training groups performed swimming and ladder-climbing exercises for 4 weeks, 5 days per week, 30 minutes per day. Forty-eight hours after the final exercise session, the mice were anesthetized, and tissue samples were collected. Gene expression was assessed using the Real-time PCR method. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test (P<0.05). Results: The findings revealed that the expression level of CX3CL1 significantly increased in both the EAE + resistance and EAE + aerobic exercise groups compared to the EAE group (P≤0.05), with no significant difference between the two exercise groups (P=0.97). Additionally, a significant difference was observed between the healthy control and EAE groups (P=0.001). For CX3CR1, significant increases were noted in the exercise groups compared to the EAE control group (P≤0.05); however, no significant differences were observed when compared to the healthy control group (P>0.05). Similarly, no significant difference was found between the resistance and aerobic exercise groups (P=0.99). Conclusions :This study suggests that regular exercise may modulate the expression of CX3CL1/CX3CR1 genes in the brains of EAE mice and could play a potential role in the management of multiple sclerosis.

Keywords: Neuroinflammation, experimental autoimmune encephalomyelitis, aerobic exercise, resistance exercise

Scan this QR code to see the article at journal page or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

- 1. Professor, Exercise Physiology Department, Faculty of Sports Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran *(corresponding author) (mrkordi@ut.ac.ir)
2. PhD student in Exercise Physiology, Kish international campus, University of Tehran, Kish, Iran
3. Professor, Exercise Physiology Department, Faculty of Sports Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran
4.





Extended abstract

Background

The CX3CL1/CX3CR1 Pathway, a Key Component of the Brain's Immune System, Plays a Crucial Role in the Progression of Multiple Sclerosis (MS). The aim of this study was to compare the effects of four weeks of aerobic and resistance exercise on the expression of CX3CL1 and CX3CR1 genes in the brains of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Methodology

Forty female mice (8 weeks old, 18 ± 2 g) were randomly assigned to four groups: healthy control, EAE, EAE + resistance exercise, and EAE + aerobic exercise. EAE was induced, and the training groups performed swimming and ladder-climbing exercises for 4 weeks, 5 days per week, 30 minutes per day. Forty-eight hours after the final exercise session, the mice were anesthetized, and tissue samples were collected. Gene expression was assessed using the Real-time PCR method. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test (P<0.05).

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Results

The findings revealed that the expression level of CX3CL1 significantly increased in both the EAE + resistance and EAE + aerobic exercise groups compared to the EAE group (P≤0.05), with no significant difference between the two exercise groups (P=0.97). Additionally, a significant difference was observed between the healthy control and EAE groups (P=0.001). For CX3CR1, significant increases were noted in the exercise groups compared to the EAE control group (P≤0.05); however, no significant differences were observed when compared to the healthy control group (P>0.05). Similarly, no significant difference was found between the resistance and aerobic exercise groups (P=0.99).





Kordi et al. JAHSSP. ????, ??? (??): ??..??.

□3

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Conclusion

This study suggests that regular exercise may modulate the expression of *CX3CL1/CX3CR1* genes in the brains of EAE mice and could play a potential role in the management of multiple sclerosis.

.....
.....

In press





مقایسه تاثیر چهار هفته فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی بر سطوح فراکتالکین و گیرنده های CX3CR1 مغز موش مبتلا به انسفالومیلیت خود ایمن تجربی

محمدرضا کردی^{۱*}، محمد عظیم ایران نژاد پاریزی^{۲*}، سیروس چوبینه^۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۰۱

چکیده

هدف: CX3CL1/CX3CR1 یکی از مسیرهای مهم در سیستم ایمنی مغز، نقش مهمی در پیشرفت MS دارد. هدف این پژوهش مقایسه اثر چهار هفته فعالیت ورزشی هوازی و مقاومتی بر بیان ژن های CX3CL1 و CX3CR1 در مغز موش های مبتلا به انسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) بود. **روش پژوهش:** برای این منظور، ۴۰ موش ماده C57BL/6 (۸ هفته ای، 18 ± 2 گرم) به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، EAE، EAE + تمرین مقاومتی، و EAE + تمرین هوازی. القای EAE انجام شد و گروه های تمرینی به مدت ۴ هفته، ۵ روز در هفته، روزانه ۳۰ دقیقه تمرین شنا و بالا رفتن از نردبان را انجام دادند. موش ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بیهوش شده و بافت برداری انجام شد. بیان ژن ها با استفاده از روش Real-time PCR ارزیابی شد. تحلیل داده ها با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. **یافته ها:** نتایج نشان داد میزان بیان ژن CX3CL1 در گروه های EAE + تمرین مقاومتی و هوازی نسبت به گروه EAE افزایش معنی داری داشت ($P \leq 0/05$)، اما بین این دو گروه تفاوتی مشاهده نشد ($P = 0/97$). همچنین، تفاوت معناداری بین گروه کنترل سالم و کنترل EAE دیده شد ($P = 0/001$). برای ژن CX3CR1، گروه های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل EAE تفاوت معنی داری داشتند ($P \leq 0/05$)، اما در مقایسه با گروه کنترل سالم تفاوتی مشاهده نشد ($P > 0/05$). تفاوتی بین گروه های تمرینی مقاومتی و هوازی نیز وجود نداشت ($P = 0/99$). **نتیجه گیری:** این پژوهش نشان می دهد که فعالیت ورزشی منظم می تواند بیان ژن های CX3CL1/CX3CR1 را در مغز موش های مبتلا به EAE کاهش دهد و نقش بالقوه ای در مدیریت این بیماری داشته باشد.

واژه های کلیدی: التهاب عصبی، انسفالومیلیت خود ایمن تجربی، فعالیت ورزشی هوازی، فعالیت ورزشی مقاومتی

با اسکن QR فوق می توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir مشاهده کنید.

۱. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران (نویسنده مسئول): (mrkordi@ut.ac.ir)
۲. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین المللی کیش، دانشگاه تهران، کیش، ایران
۳. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران



مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تخریب عصبی است که با تخریب میلین در دستگاه عصبی مرکزی مشخص می‌شود و به مرور زمان منجر به مشکلات حرکتی، شناختی و اختلالات عملکردی در بیماران می‌گردد. طبق آمار، شیوع MS در جهان رو به افزایش است و این بیماری بار اقتصادی و اجتماعی بزرگی بر جوامع مختلف ایجاد کرده است (۱). مسیر CX3CL1/CX3CR1، یکی از مسیرهای مهم در سیستم ایمنی مغز، نقش مهمی در پیشرفت MS دارد. این محور کموکاین با تنظیم فنوتیپ و عملکرد میکروگلیا می‌تواند بر تخریب یا حفاظت نوروها تأثیر بگذارد و در نتیجه، در توسعه و شدت بیماری MS نقش دارد (۲).

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تنظیم این مسیر می‌تواند بر پیشرفت و شدت MS تأثیر بگذارد، بنابراین پژوهشگران بر آن شده‌اند که با مداخلات دارویی، دست‌کاری‌های ژنتیکی و روش‌های غیردارویی، مانند فعالیت ورزشی، در تنظیم این مسیر و مدیریت علائم بیماری MS تأثیر بگذارند. فعالیت ورزشی به عنوان یک راهبرد غیردارویی و مؤثر شناخته شده است که می‌تواند کیفیت زندگی و عملکرد بیماران مبتلا به MS را بهبود دهد (۳). همچنین، شواهد نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی منظم می‌تواند روند پیشرفت بیماری را کاهش داده و بهبودهایی در وضعیت جسمانی و عملکرد شناختی بیماران ایجاد کند. با این حال، مطالعات محدودی به طور خاص به تاثیر فعالیت ورزشی بر مسیر CX3CL1/CX3CR1 در مغز بیماران MS پرداخته‌اند. برای مثال، در مطالعه‌ای نجرو و همکارانش (۲۰۱۶) تاثیر تمرین درازمدت ورزشی را بر سطوح فراکتالکین (CX3CL1)، CX3CR1 و MCP-1 در بیماران دیابت نوع ۲ و CAD بررسی کردند و نتایج نشان دادند که تمرین ورزشی طولانی مدت تاثیر معنی‌داری بر این نشانگرها ندارد (۴). در مقابل، هاشیدا و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که یک برنامه تمرین مقاومتی با شدت کم، باعث افزایش فراکتالکین CX3CL1 / CX3CR1 / سرمی در مردان سالم می‌شود (۵). همچنین سزیمورا و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین تعادلی منجر به افزایش فراکتالکین در سالمندان سالم و بیماران پارکینسونی می‌شود، که این افزایش با کاهش TNF- α و افزایش IL-10، BDNF و NGF همراه بود (۶). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی می‌توانند نقش حفاظتی عصبی از طریق تنظیم مسیر CX3CL1/CX3CR1 ایفا کنند.

به علاوه، در مطالعات حیوانی، گاتا و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که یک جلسه تمرین مقاومتی باعث افزایش mRNA فراکتالکین در عضله پهن خارجی می‌شود (۷)، و وکوویچ و همکارانش (۲۰۱۲) گزارش کردند که دویدن منجر به افزایش CX3CL1 در مغز می‌شود، در حالی که سطوح این کموکاین در مغز سالخورده کاهش می‌یابد (۸). همچنین، تحقیق تینگ جیان و همکارانش

(۲۰۱۷) نشان داد که ۲۸ روز تمرین دویدن باعث افزایش CX3CL1 و CX3CR1 در مغز موش‌های دچار هیپوفیوژن مزمن مغزی شده و بهبودهایی در عملکرد شناختی و محافظت از میلین ایجاد کرده است (۹). با توجه به یافته‌های مذکور و اهمیت مسیر CX3CL1/CX3CR1 در توسعه و مدیریت MS، هدف این مطالعه بررسی این است که آیا ۴ هفته تمرین ورزشی منظم می‌تواند بر سطوح CX3CL1 و CX3CR1 در مغز رت‌های مبتلا به EAE، که مدل حیوانی MS است، تأثیر بگذارد و همچنین مقایسه‌ی تاثیر تمرین هوازی و مقاومتی بر این مسیر در شرایط بیماری EAE بررسی شود.

روش پژوهش

روش اجرای پژوهش

تعداد ۴۰ موش ماده C57BL/6 با سن ۸ هفته و با میانگین وزنی 18 ± 2 گرم از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند و به آزمایشگاه علوم رفتاری و شناختی سالاری در کرج منتقل شدند، سپس بصورت تصادفی به چهار گروه EAE (n=۱۰) کنترل سالم (n=۱۰)، فعالیت مقاومتی + EAE (n=۱۰) فعالیت هوازی + EAE (n=۱۰) تقسیم شدند. هفته اول پس از انتقال موش‌ها و ایجاد سازگاری با محیط آزمایشگاه، در هفته دوم گروه‌های فعالیت ورزشی با پروتکل و ابزار تمرین آشنا شدند و سپس القای EAE انجام شد. گروه‌های فعالیت ورزشی ۵ روز در هفته، روزانه ۳۰ دقیقه به مدت ۴ هفته تمرین کردند و گروه کنترل و گروه EAE در قفس‌های خود باقی ماندند. حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (روز سی ام پس از القا) با تزریق کتامین (۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و سپس تشریح و بافت برداری انجام شد. در پایان اندازه گیری میزان بیان ژن CX3CL1 (فراکتالکین) و CX3CR1 با استفاده از روش Real time PCR انجام شد.

نحوه القای EAE و ارزیابی بالینی

موش‌های نژاد C57BL/6 با استفاده از گلیکوپروتئین میلین لیگودندروسیتس (MOG35-55) به غلظت ۵۰ میکروگرم در میلی لیتر محلول پس‌بافر شده با فسفات (PBS) و با افزودن ۱ میلی گرم بر میلی لیتر دوا کامل فروند (CFA) به عنوان آدیوونت، برای ایمن‌سازی موش‌ها استفاده شد. تمام حیوانات در روزهای ۰ و ۲ (روز تزریق و دو روز بعد از آن)، به صورت داخل صفاقی ۱۰۰ نانوگرم توکسین پروتوسیس تاکسین تزریق شد (۱۰). لازم به ذکر است گروه کنترل همزمان با باقی گروه‌ها تزریق سالین ۱ را داشتند. برای ارزیابی وزن بدن (پارامتر سلامت)، حیوانات روزانه وزن کشی

¹ Saline



جدول ۲. توالی ژن مربوط به ژن های اندازه گیری شده در پژوهش حاضر

ژن	توالی
CX3CL1	ATGAGCAGTGTCTGTTTCTGTC TTCACCTTCTGCTCCTGGGCTGC CCTCTTCTGCCCAAGTCCACAC GCTTCACTTGGGCTGCCAGGA CCTGTGCTGTGGTGCTGAGAG CAGCCTGCCACCTGCCAGGCC CTGGCTGTGGGCCGCCGCCAC CTGCCAGCCTGCCAGGCC
CX3CR1	ATGAGCAGTGTCTGTTTCTGTC TTCACCTTCTGCTCCTGGGCTGC CCTCTTCTGCCCAAGTCCACAC GCTTCACTTGGGCTGCCAGGA CCTGTGCTGTGGTGCTGAGAG CAGCCTGCCACCTGCCAGGCC CTGGCTGTGGGCCGCCGCCAC CTGCCAGCCTGCCAGGCC

به منظور از بین بردن اثرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از پایان پروتکل تمرینی، حیوانات با استفاده از ترکیب داروی زایلازین (۳ تا ۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و کتامین (۳۰ تا ۵۰ کیلوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و سپس برای تشریح و بافت برداری آماده شدند. سپس مغز از درون جمجمه خارج شده و برای انجام آنالیز در زمان بعدی، در دمای منفی ۸۰ درجه سلسیوس قرار داده شد.

پس از بافت برداری، بافت هموژنیزه و با استفاده از کیت ستونی، RNA محتویات RNA سلول (total RNA) استخراج شد. سپس RNA حاصله در فریزر -۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. سنتز cDNA طبق دستورالعمل موجود در کیت فرمتاز (K1621) انجام شد. واکنش رونویسی معکوس با استفاده از آنزیم RevertAidTMM-MuLV Reverse Transcriptase انجام شد. سپس cDNA آماده شده جهت انجام RT-PCR مورد استفاده قرار گرفت. جهت بررسی بیان ژن ها با استفاده از Real-time PCR، تمام پرایمرها توسط نرم افزار Allele IDv7.8 طراحی شدند و از ژن β2m (بتا ۲ میکروگلوبولین) به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. جهت بررسی بیان ژن ها از مخلوط PCR، RealQ 2x Master mix Green Dye (ساخت AMPLQON آلمان) طبق دستورالعمل کیت استفاده شد. سپس برنامه دستگاه Real-time PCR تنظیم و پس از اتمام فعالیت دستگاه و مشاهده نمودارها و میزان نشرفلورسانس با محاسبه ΔΔCt میزان تغییر در بیان ژن مورد نظر نسبت به B2m و گروه کنترل

شدند و علائم بالینی EAE، توسط دو ناظر مستقل بر اساس مقیاس زیر مورد ارزیابی قرار گرفت:

نمره ۰ = بدون بیماری؛ نمره ۱ = کم شدن وزن و ضعف در دم؛ نمره ۲ = ضعف در اندام عقبی؛ نمره ۳ = فلج کامل اندام عقبی؛ نمره ۴ = فلج اندام عقبی با ضعف یا فلج در اندام جلویی؛ و نمره ۵ = مرگ

پروتکل تمرین مقاومتی

تمام موش های گروه فعالیت مقاومتی به مدت یک هفته با بالا رفتن از نردبان آشنا شدند. ارتفاع نردبان ۱۰۰ تا ۱۱۰ سانتی متر و دارای شیب ۸۰ تا ۸۵ درجه بود. بار محاسبه شده برحسب وزن بدن به وسیله چسب کاغذی به دم موش ها متصل شد و بالا رفتن حیوان از پایین نردبان به بالای آن به عنوان یک تکرار موفق ثبت شد. موش ها در این گروه ۵ روز در هفته به مدت ۴ هفته و روزانه ۳۰ دقیقه تمرین کردند (جدول ۱).

جدول ۱؛ پروتکل تمرین مقاومتی.

شدت	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم
وزن بدن	۲۵ درصد	۵۰ درصد	۷۵ درصد	۷۵ درصد
تعداد تکرار	۱۲-۸	۱۲-۸	۱۲-۸	۱۲-۸
تکرار	تکرار	تکرار	تکرار	تکرار
استراحت	۲ دقیقه	۲ دقیقه	۲ دقیقه	۲ دقیقه
حجم تمرین	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه

پروتکل تمرین هوازی

گروه تمرین هوازی برنامه شنا را به مدت ۳۰ دقیقه، ۵ روز در هفته در استخر شنای حیوانات با دمای ۳۱±۱ سانتی گراد، به مدت ۴ هفته انجام دادند. موش ها با استفاده از یک اسفنج به ادامه شنا کردن تشویق شدند. تمرین روزانه شنا در یک مخزن آب شیشه ای بزرگ ۱۰۰ سانتی متر (طول) × ۶۰ سانتی متر (عرض) × ۸۰ سانتی متر (ارتفاع) انجام شد. یک ترموستات (Sobo، چین) برای حفظ دمای آب استفاده شد و یک دماسنج آکواریومی روی شیشه چسبانده شد تا دمای آن را در لحظه نشان دهد. عمق آب ۶۰ سانتی متری این اطمینان را داد که موش ها نمی توانند با لمس کف مخزن وزن خود را تحمل کنند. در طول هفته اول، حیوانات تحت یک دوره سازگاری در استخر شنا قرار گرفتند (۱-۴ روز). برای کاهش استرس حرارتی مرتبط با شنا، حیوانات پس از هر جلسه تمرین شنا به آرامی با استفاده از حوله خشک شدند.

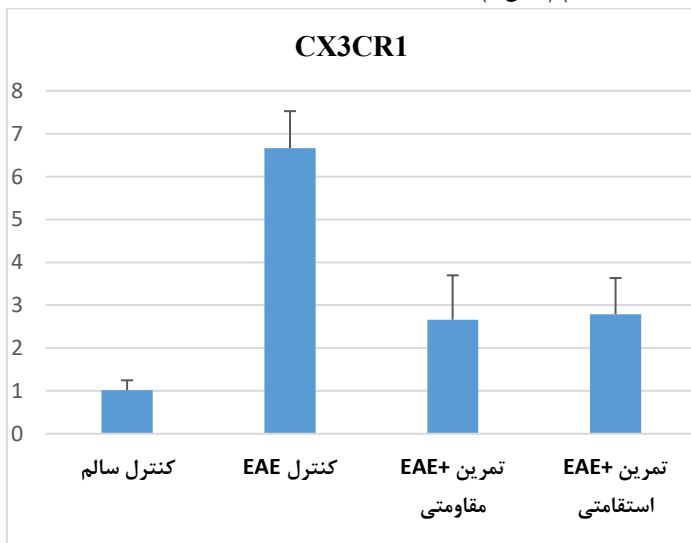
بافت برداری و اندازه گیری بیان ژن CX3CL1 (فراکتالکین) و CX3CR1





بیان ژن CX3CR1

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که پس از چهار هفته فعالیت ورزشی هوازی بین گروه های پژوهش در متغیر CX3CR1 تفاوت معناداری وجود دارد ($F=17/16, P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد تفاوت معنی داری بین میزان بیان ژن CX3CR1 در گروه های EAE + تمرین مقاومتی و EAE + تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل EAE وجود داشت ($P \leq 0/05$)، اما در مقایسه این گروه ها با گروه کنترل سالم مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین تفاوت معنی داری بین گروه EAE + تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه EAE + تمرین هوازی مشاهده نشد ($P = 0/99$). اما تفاوت معنی داری بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل EAE مشاهده شد ($P = 0/001$) (شکل ۲).



شکل ۲: میانگین میزان بیان ژن CX3CR1 در گروه های مختلف پژوهش.

بحث

انسفالومیلیت خودایمنی تجربی (EAE) با التهاب و پاسخ ایمنی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) مشخص می شود که نقش محوری در پاتوژنز این مدل بیماری خودایمنی دارد. در EAE، شروع پاسخ ایمنی شامل فعال شدن سلول های T خودواکنشی خاص آنتی ژن های میلین است (۱۱). این سلول های T در اندام های لنفاوی محیطی با قرار گرفتن در معرض آنتی ژن های میلین فعال می شوند و منجر به تکثیر و تمایز آن ها به سلول های T موثر می شوند. سپس این سلول های T فعال شده از سد خونی

اندازه گیری شد. سپس با استفاده از فرمول $\Delta\Delta Ct-2$ میزان بیان ژن محاسبه گردید.

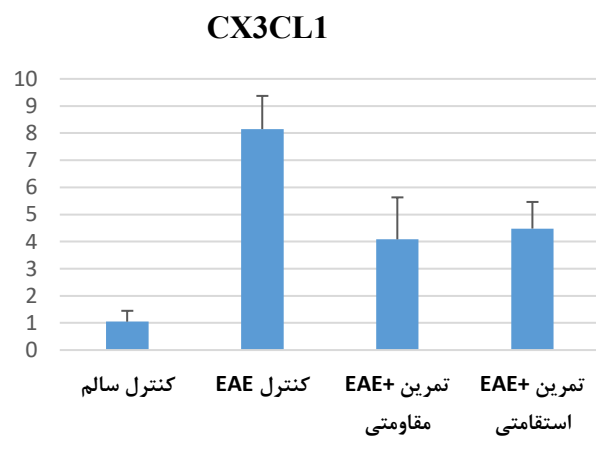
یافته ها

ارزیابی بالینی مربوط به بیماری EAE در جدول شماره ۳ ارائه شده است. جدول ۳: نتایج ارزیابی بالینی مربوط به بیماری EAE در گروه های بیمار پژوهش.

گروه EAE	روز شروع علائم	روز ۳۰
گروه تمرین هوازی	$0/5 \pm 0/52$	$1/33 \pm 0/5$
گروه تمرین مقاومتی	$0/4 \pm 0/51$	$0/70 \pm 0/48$
	$0/2 \pm 0/42$	$0/51 \pm 0/6$

بیان ژن CX3CL1

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که پس از چهار هفته فعالیت ورزشی هوازی بین گروه های پژوهش در متغیر CX3CL1 تفاوت معناداری وجود دارد ($F=20/23, P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان بیان ژن CX3CL1 بین گروه های EAE + تمرین مقاومتی و EAE + تمرین هوازی در مقایسه با گروه های کنترل سالم و کنترل EAE وجود داشت ($P \geq 0/05$). همچنین تفاوت معنی داری بین گروه کنترل سالم در مقایسه با گروه کنترل EAE وجود داشت ($P = 0/001$). اما تفاوت معنی داری بین گروه EAE + تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه EAE + تمرین هوازی مشاهده نشد ($P = 0/97$) (شکل ۱).



شکل ۱: میانگین میزان بیان ژن CX3CL1 در گروه های مختلف پژوهش.



منابع

1. Rezaee M, Keshavarz K, Izadi S, Jafari A, Ravangard R. Economic burden of multiple sclerosis: a cross-sectional study in Iran. *Health Economics Review*. 2022;12:1-10.
2. Subbarayan MS, Joly-Amado A, Bickford PC, Nash KR. CX3CL1/CX3CR1 signaling targets for the treatment of neurodegenerative diseases. *Pharmacology & therapeutics*. 2022;231:107989.
3. Cardona AE, Piro EP, Sasse ME, Kostenko V, Cardona SM, Dijkstra IM, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nature neuroscience*. 2006;9(7):917-24.
4. Njerve IU, Byrkjeland R, Arnesen H, Åkra S, Solheim S, Seljeflot I. Effects of long-term exercise training on adipose tissue expression of fractalkine and MCP-1 in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a substudy of a randomized controlled trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2016:55-62.
5. Hashida R, Matsuse H, Kawaguchi T, Yoshio S, Bekki M, Iwanaga S, et al. Effects of a low-intensity resistance exercise program on serum miR-630, miR-5703, and Fractalkine/CX3CL1 expressions in subjects with No exercise habits: A preliminary study. *Hepato Res*. 2021;51(7):823-33.
6. Szymura J, Kubica J, Wiecek M, Pera J. The Immunomodulatory Effects of Systematic Exercise in Older Adults and People with Parkinson's Disease. *J Clin Med*. 2020;9(1).
7. Della Gatta PA, Cameron-Smith D, Peake JM. Acute resistance exercise increases the expression of chemotactic factors within skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*. 2014;114:2157-67.
8. Vukovic J, Colditz MJ, Blackmore DG, Ruitenber MJ, Bartlett PF. Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(19):6435-43.
9. Jiang T, Zhang L, Pan X, Zheng H, Chen X, Li L, et al. Physical exercise improves cognitive function together with microglia phenotype modulation and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017;11:404.
10. Segal JP, Bannerman CA, Silva JR, Haird CM, Baharnoori M, Gilron I, Ghasemlou N. Chronic mechanical hypersensitivity in experimental autoimmune encephalomyelitis is regulated by disease severity and neuroinflammation. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;89:314-25.
11. Mannie M, Swanborg RH, Stepaniak JA. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in the Rat. *Current Protocols in Immunology*. 2009;85(1):15.2.1-2.
12. Barry A, Cronin O, Ryan AM, Sweeney B, Yap SM, Clarke G, et al. Impact of exercise on innate immunity in multiple sclerosis progression and symptomatology. *Frontiers in physiology*. 2016;7:190385.

در CNS کمک می‌کند. اختلال در محور CX3CL1/CX3CR1 با افزایش فعالیت میکروگلیال و التهاب عصبی در اختلالات عصبی مختلف همراه است. علاوه بر این، مسیر سیگنالینگ CX3CL1/CX3CR1 در بکارگیری سلول‌های ایمنی به محل‌های التهاب نقش دارد (۲۰). CX3CL1 به عنوان یک جذب‌کننده شیمیایی عمل می‌کند و سلول‌های ایمنی بیان‌کننده CX3CR1 را به محل تولید CX3CL1 هدایت می‌کند. این بکارگیری در تنظیم پاسخ‌های ایمنی در بافت‌های مختلف از جمله CNS نقش دارد (۲۱). در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که نوع خاصی از تمرینات ورزشی ممکن است تاثیر مستقیمی بر بیان CX3CL1 و CX3CR1 در موش‌های مبتلا به EAE نداشته باشد، اما فعالیت‌های ورزشی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلف، شامل کاهش التهاب، به تنظیم پاسخ‌های ایمنی و بهبود عملکرد شناختی در مدل‌های مختلف اختلالات عصبی کمک کنند. با این حال، برای درک بهتر مکانیسم‌های دقیق این اثرات و تأثیرات درازمدت فعالیت ورزشی بر بیان CX3CL1 و CX3CR1، مطالعات بیشتری نیاز است.

نتیجه‌گیری

از پژوهش حاضر اینگونه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که هر دو مداخله تمرین مقاومتی و تمرین هوازی در گروه‌های EAE منجر به افزایش بیان ژن CX3CL1 در مقایسه با گروه‌های کنترل شد. علاوه بر این، هر دو مداخله ورزشی منجر به افزایش بیان ژن CX3CR1 در مقایسه با گروه کنترل EAE شد. با این حال، بیان این ژن‌ها بین خود گروه‌های مداخله ورزشی تفاوت معنی‌داری نداشت. این نتایج تأثیر بالقوه فعالیت ورزشی را بر بیان ژن‌های CX3CL1 و CX3CR1 در بیماری EAE برجسته می‌کند و نقش احتمالی این ژن‌ها را در میانجی‌گری اثرات فعالیت ورزشی بر بیماری پیشنهاد می‌کند. تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم‌ها و پیامدهای خاص این یافته‌ها مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابل از انتشار آن ندارند.



13. Truman LA, Ford CA, Pasikowska M, Pound JD, Wilkinson SJ, Dumitriu IE, et al. CX3CL1/fractalkine is released from apoptotic lymphocytes to stimulate macrophage chemotaxis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(13):5026-36.
14. Sheridan GK, Murphy KJ. Neuron–glia crosstalk in health and disease: fractalkine and CX3CR1 take centre stage. *Open biology*. 2013;3(12):130181.
15. Honarmandnasab Y, Kordi MR, Gaeini AA. Effect of Voluntary Training after the Induction of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis on Some Myelin-Producing Proteins in Female C57BL/6 Mice. *SSU_Journals*. 2021;28(12):3300.
16. Hashida R, Matsuse H, Kawaguchi T, Yoshio S, Bekki M, Iwanaga S, et al. Effects of a low-intensity resistance exercise program on serum miR-630, miR-5703, and Fractalkine/CX3CL1 expressions in subjects with No exercise habits: A preliminary study. *Hepatology Research*. 2021;51(7):823-33.
17. Groom JR, Luster AD. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunology and cell biology*. 2011;89(2):207-15.
18. Poniatowski LA, Wojdasiewicz P, Krawczyk M, Szukiewicz D, Gasik R, Kubaszewski Ł, Kurkowska-Jastrzębska I. Analysis of the role of CX3CL1 (Fractalkine) and its receptor CX3CR1 in traumatic brain and spinal cord injury: insight into recent advances in actions of neurochemokine agents. *Molecular neurobiology*. 2017;54:2167-88.
19. Verge GM, Milligan ED, Maier SF, Watkins LR, Naeve GS, Foster AC. Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) distribution in spinal cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions. *European Journal of Neuroscience*. 2004;20(5):1150-60.
20. Fallahmohammadi Z. THE EFFECT OF SWIMMING EXERCISE WITH INJECTIONS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON THE LEVELS OF NERVE GROWTH FACTOR (NGF) IN THE BRAIN TISSUE OF FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS. *Studies in Medical Sciences*. 2017;28(1):64-73.
21. D'Haese JG, Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor duo bears a major and unique therapeutic potential. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2010;14(2):207-19.

