

Research Paper

The Effect of an Aerobic Exercise Period on Levels of Depression and Interleukin-6 Cytokine During Pregnancy and Postpartum in NMRI Mice



Fatemeh Yegaaneh¹, Saeid Naghibi², *Maryam Vatandoust², Ali Zare Banaadkouki³

1. School of Physical Education, Alborz Branch, Payame Noor University, Alborz, Iran.
2. School of Physical Education, Tehran Branch, Payame Noor University, Tehran, Iran.
3. Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Alborz Branch, Islamic Azad University, Alborz, Iran.



Citation Yegaaneh F, Naghibi S, Vatandoust M, Zare Banaadkouki A. The Effect of an Aerobic Exercise Period on Levels of Depression and Interleukin-6 Cytokine During Pregnancy and Postpartum in NMRI Mice. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 20(6):576-585. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.6.2525>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.6.2525>



Received: 07 Dec 2021
Accepted: 10 Jan 2021
Available Online: 21 Jan 2022

ABSTRACT

Background and Objectives Depression during pregnancy is a common mental disorder that has many side effects, including a disorder of the immune system. Recently, the available evidence supports the use of aerobic exercise interventions in reducing depressive symptoms in mothers. The aim of this study was to investigate the effect of an aerobic exercise period on levels of depression and Interleukin-6 (IL-6) concentration during pregnancy and postpartum in NMRI female mice.

Methods In this experimental and baseline study, 40 female NMRI mice with an approximate age of 80-90 days and a weight of 22-25 g were divided into four groups: Non Exercise in Pregnancy, Non Exercise in Postpartum, Exercise in Pregnancy, Exercise in Postpartum. After seeing the vaginal plaque and confirming the day of pregnancy of the animals, two running wheels were placed inside the cage of each pregnant animal for aerobic activity. In order to induce depression during pregnancy and postpartum, pregnant mice from day 5 to 19 of pregnancy were exposed to stress for three sessions a day, and to assess depression levels, the rate of delay in access to food after 24 hours of food deprivation was measured in seconds. At the end of the protocol, blood samples were taken from the heart to assess IL-6 and the data were analyzed using one-way Analysis of variance (ANOVA).

Results According to the findings of this study, moderate and low intensity aerobic exercise during pregnancy as well as in the postpartum period led to a significant decrease in levels of depression ($P < 0.05$) and concentration of IL-6 as an inflammatory cytokine in trained mice compared to sedentary mice ($P < 0.05$).

Conclusion This results of the present study showed, the aerobic activity used was able to reduce the levels of depression and the concentration of inflammatory factor IL-6 during pregnancy and postpartum. Therefore, low-intensity aerobic activity can probably be used as a non-pharmacological intervention during this period to reduce depressive symptoms and improve immune function.

Keywords:
pregnancy, depression, Interleukin-6, aerobic exercise

*** Corresponding Author:**

Maryam Vatandoust, Phd.

Address: School of Physical Education, Tehran Branch, Payame Noor University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (912) 4277951

E-Mail: maryam.vatandost@pnu.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین هوازی بر سطوح افسردگی و سایتوکاین اینترلوکین ۶ در دوران بارداری و پس از زایمان در موش‌های نژاد NMRI

فاطمه یگانه^۱، سعید نقیعی^۲، مریم وطن دوست^۳، علی زارع بنادکوکلی^۳

۱. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد البرز، دانشگاه پیام نور، البرز، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تهران، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

۳. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، البرز، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۶ آذر ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۲۰ دی ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۰۱ بهمن ۱۴۰۰

زمینه و هدف: افسردگی در دوران بارداری یک اختلال روانی رایج است که عوارض جانبی زیادی از جمله اختلال در سیستم ایمنی بدن به همراه دارد. اخیراً شواهد موجود، استفاده از مداخلات ورزشی هوازی را در کاهش علائم افسردگی مادران پشتیبانی می‌کنند. هدف از انجام این تحقیق، بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی بر سطوح افسردگی و غلظت پلاسمایی اینترلوکین-۶ در دوران بارداری و پس از زایمان موش‌های ماده نژاد NMRI بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی و بنیادی، ۴۰ سر موش ماده نژاد NMRI با سن تقریبی ۹۰-۸۰ روز و وزن ۲۵-۲۲ گرم به ۴ گروه تقسیم شدند: بی‌تحرك-بارداری، بی‌تحرك-پس از زایمان، فعالیت هوازی-بارداری، فعالیت هوازی-پس از زایمان. پس از مشاهده پلاک واژینال و تأیید روز بارداری حیوانات، درون قفس هر حیوان باردار دو چرخ دوار برای انجام فعالیت هوازی داوطلبانه قرار داده شد. برای القاء افسردگی در دوران بارداری و پس از زایمان، موش‌های باردار از روز ۵ تا ۱۹ بارداری، در روز ۳ جلسه با استرس مواجهه شدند. برای سنجش سطح افسردگی، میزان تأخیر در دسترسی به غذا پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا برحسب ثانیه اندازه‌گیری شد. در پایان پروتکل، نمونه‌های خونی برای ارزیابی غلظت پلاسمایی اینترلوکین-۶ از قلب استخراج شد و داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها: براساس یافته‌های این پژوهش، تمرین هوازی داوطلبانه با شدت متوسط و پایین در دوران بارداری و همچنین در دوران پس از زایمان منجر به کاهش معنادار سطح افسردگی ($P < 0.05$) و همچنین غلظت اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک سایتوکاین التهابی در موش‌های تمرین کرده نسبت به موش‌های بی‌تحرك شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: همان‌طور که نتایج مطالعه حاضر نشان داد، فعالیت هوازی به‌کار برده شده توانست سطوح افسردگی و غلظت فاکتور التهابی پلاسمایی اینترلوکین-۶ را در دوران بارداری و پس از زایمان کاهش دهد. بنابراین، فعالیت هوازی کم شدت احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک مداخله‌گر غیردارویی در این دوران در کاهش علائم افسردگی و بهبود عملکرد سیستم ایمنی مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها:

بارداری، افسردگی، اینترلوکین-۶، تمرین هوازی

مقدمه

در سه‌ماهه دوم و ۱۲ درصد در سه‌ماهه سوم و تا ۲۰/۴ درصد در کل بارداری متفاوت است [۴، ۲]. با این وجود، گزارش‌های دیگر نشان داده است ۹ درصد از زنان در طول هر سه‌ماهه بارداری از افسردگی اساسی یا جزئی رنج می‌برند [۵، ۶].

افسردگی عوارض جانبی زیادی از جمله اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بدن به همراه دارد و گزارش شده است منجر به

افسردگی پس از زایمان یک مسئله جهانی بهداشت روان است و سالانه ۱۳ میلیون زن در سراسر جهان به آن مبتلا می‌شوند [۱]. افسردگی در دوران بارداری و پس از زایمان از نظر پاتوفیزیولوژی و تعیین درمان مناسب، یک زمینه نوظهور است [۲]. میزان شیوع افسردگی بعد از زایمان به طور قابل توجهی در بین مطالعات متفاوت گزارش شده است و از ۷/۴ درصد در سه‌ماهه اول، ۸/۱۲ درصد

* نویسنده مسئول:

دکتر مریم وطن دوست

نشانی: تهران، دانشگاه پیام نور، واحد تهران، گروه فیزیولوژی ورزش.

تلفن: ۴۲۷۷۹۵۱ (۹۱۲) ۹۸+

رایانامه: maryam.vatandost@pnu.ac.ir

بدون عارضه) باید در حداقل ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی با شدت متوسط در بیشتر روزهای هفته شرکت کنند [۱۷]. علاوه بر این، پیشنهاد شده است ورزش به اندازه داروهای ضدافسردگی در درمان افسردگی کلینیکی موفقیت‌آمیز است [۱۸]. یک تحقیق مروری سیستماتیک و متاآنالیز تأثیر فعالیت ورزشی را در پیش‌گیری و درمان افسردگی قبل از زایمان نشان داده است [۱].

دان و همکاران یک آزمایش تصادفی انجام دادند که نشان داد افرادی که حداقل ۵ روز در هفته و هر جلسه به مدت ۳۰ دقیقه یا بیشتر ورزش می‌کنند، علائم افسردگی خفیف یا متوسط کاهش پیدا می‌کنند [۱۹]. در مطالعه‌های دیگر، آدینه‌وند و همکاران (۱۳۹۹) اثرات یک برنامه ورزشی ۱۲ هفته‌ای شامل تمرینات هوازی و مقاومتی مطابق با توصیه‌های استاندارد را در طول بارداری بر نمره افسردگی ادینبرگ در زنان باردار بررسی کردند. نتایج نهایی نشان داد ورزش در دوران بارداری علائم افسردگی را کاهش می‌دهد [۲۰]. بسیاری از تحقیقات نقش مفید تمرین هوازی را در کاهش علائم افسردگی حمایت کرده‌اند. از سویی دیگر، تحقیقاتی که نقش مفید تمرین مقاومتی را نشان می‌دهند، اندک است [۱۷، ۱۶، ۱].

ورزش ممکن است نسبت به داروهای ضدافسردگی ترجیح داده شود، زیرا بسیاری از زنان در دوران بارداری داروهای ضدافسردگی را قطع می‌کنند و اگر شیر مادر در مرحله بعد از زایمان تنها تغذیه کودک باشد، زنان تمایلی به استفاده از داروهای ضدافسردگی ندارند. بنابراین، گزینه دیگری به جز دارو برای درمان افسردگی توصیه شده است [۲۱].

با توجه به اثرات مثبت فعالیت ورزشی بر کاهش علائم افسردگی، گزارش شده است فعالیت ورزشی مداوم تأثیر مثبتی بر کاهش پاسخ‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶ و بهبود سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین ۱۰^{۱۱} دارد [۲۲]. اثرات ضدالتهابی تمرین ورزشی در بیماری‌های مزمن توسط کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸، فاکتور نکروز تومور آلفا^{۱۲} و اینترفرون گاما^{۱۳} و افزایش در غلظت اینترلوکین-۱۰ ضدالتهابی میانجی‌گری می‌شود [۲۳]. در یک مطالعه مشخص شد ورزش هوازی طی یک دوره ۱۰ ماهه باعث کاهش عوامل پیش‌التهابی از جمله اینترلوکین-۶ می‌شود [۲۴]. ورجینیا و همکاران (۲۰۱۸) نیز در پژوهش خود به بررسی تأثیر تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی در دوران بارداری بر روی نشانگرهای التهابی آغوز و شیر انسانی پرداختند و کاهش معنادار غلظت اینترلوکین-۶ را در آزمودنی‌های تمرین کرده (از هفته هفدهم تا زمان زایمان) مشاهده کردند [۲۵].

افسردگی دوران بارداری با علائمی چون افزایش ضربان

ترشح سایتوکاین‌های التهابی^۱، افزایش متابولیسم سروتونین^۲ و کاهش در دسترس بودن انتقال‌دهنده عصبی همراه با بیش‌فعالی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه^۳ می‌شود. بی‌نظمی این شبکه در دوران بارداری، ظهور علائم افسردگی و نتایج منفی زنان و زایمان و اعصاب و روان را افزایش می‌دهد [۷، ۸]. علاوه بر این، چندین گزارش بیان کرده‌اند افسردگی با افزایش بیان ژن ماکروفاژهای پیش‌التهابی و بیان بیش از حد اینترلوکین-۶^۴، اینترلوکین-۸^۵ و نوع ۱ سیرهای سیگنالینگ ناشی از اینترفرون^۶ همراه است [۹، ۱۰]. تحقیق متاآنالیز نشان داده است سایتوکاین‌های گردش خون مانند اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱-بتا^۷ و فاکتور نکروز تومور^۸ و همچنین، پروتئین واکنشی^۹ مطمئن‌ترین نشانگرهای زیستی التهاب، در بیماران مبتلا به افسردگی هستند [۱۱]. علاوه بر این، نشان داده شده است افسردگی بعد از زایمان، با افزایش سایتوکاین‌های التهابی مغزی و محیطی (اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱-بتا و فاکتور نکروز تومور) و نشانگرهای زیستی حاد همراه است [۱۲]. اینترلوکین-۶ باعث رهایی پروتئین‌های مرحله حاد از سلول‌های کبدی می‌شود. تولید اینترلوکین-۶ در پاسخ‌های التهابی کوتاه‌مدت مرتبط با عفونت، آسیب، ضربه و سایر استرس‌ها به سرعت افزایش می‌یابد و به همین ترتیب سطوح بالای تولید اینترلوکین-۶ می‌تواند وضعیت التهابی نامطلوبی ایجاد کند [۱۲]. این سایتوکاین به‌عنوان یک گزارشگر عفونت داخلی زنان و موقع زایمان معرفی شده است. به نظر می‌رسد اینترلوکین-۶ با ارزش‌ترین و مفیدترین نشانگر گردش خون در عملکرد اندوتلیال باشد [۱۳].

مداخلات برای کاهش افسردگی به‌ویژه پس از زایمان عمدتاً بر دارودرمانی بعد از زایمان متمرکز بوده است. اخیراً، شواهد موجود استفاده از مداخلات ورزشی در کاهش علائم افسردگی مادران در طول دوره بارداری و بعد از زایمان پشتیبانی می‌کنند [۱۴، ۱۵]. در مورد اثربخشی ورزش در کاهش افسردگی قبل از زایمان در تحقیق مروری سیستماتیک و فراتحلیل بالینی تصادفی حمایت شده است [۱۵، ۱۶]. از آنجا که افسردگی قبل از زایمان پیش‌بینی‌کننده مهمی از افسردگی پس از زایمان است، پیشنهاد شده است فعالیت ورزشی قبل از زایمان ممکن است یک روش امیدوارکننده برای جلوگیری از افسردگی پس از زایمان باشد [۱۵]. کالج زنان و زایمان آمریکایی^{۱۰} در سال ۲۰۰۲ و ۲۰۰۹ توصیه کرد همه بزرگسالان (از جمله زنان باردار و پس از زایمان

1. Inflammatory cytokine
2. Serotonin
3. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis (HPA)
4. Interleukin 6 (IL-6)
5. Interleukin 8 (IL-8)
6. Interferons (IFNs)
7. Interleukin 1 beta (IL-1β)
8. Tumor necrosis factor (TNF)
9. C-Reactive Protein (CRP)
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

11. Interleukin 6 (IL-6)
12. Tumor necrosis factor alpha (TNF-α)
13. Interferon gamma (IFN-γ)

موش‌های بدون ورزش که در دوره پس از زایمان مورد سنجش رفتاری و سایتوکائینی قرار گرفتند. فعالیت گروه سوم (هوازی-بارداری)^{۱۷}، موش‌هایی که فعالیت هوازی انجام دادند و در دوره بارداری مورد سنجش رفتاری و سایتوکائینی قرار گرفتند. گروه چهارم (هوازی-پس از زایمان)^{۱۸}، موش‌هایی که فعالیت هوازی انجام دادند و در دوره پس از زایمان مورد سنجش رفتاری و سایتوکائینی قرار گرفتند. گروه‌های اول و دوم به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

استرس دوران بارداری و سنجش سطح افسردگی

برای القای افسردگی در دوران بارداری، موش‌های باردار از روز ۵ تا ۱۹ بارداری در روز ۳ جلسه با استرس مواجهه شدند. به این صورت که هر موش باردار درون یک استوانه پلاستیکی (۴ سانتی‌متر قطر و ۱۰ سانتی‌متر طول) زیر نور یک لامپ ۶۰ واتی به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه قرار گرفت و بین هر جلسه استرس، ۳ ساعت فاصله زمانی برقرار بود [۲۶].

برای سنجش سطح افسردگی از تست تغذیه سرکوب شده نوین استفاده شد. موش‌های باردار در روز ۱۶ بارداری و موش‌های دیگر ۵ روز پس از زایمان مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شدند. تست در یک جعبه سفید به ابعاد ۲۰×۴۰×۴۰ سانتی‌متر انجام شد. در روز آزمایش، هر موش در گوشه‌ای از دستگاه قرار داده شد و در وسط دستگاه ۳ عدد غذای استاندارد جوندگان قرار گرفت. تأخیر در غذا خوردن به‌عنوان معیار اصلی افسردگی در طول ۱۰ دقیقه زمان تست ثبت شد [۲۷].

پروتکل تمرین

پس از مشاهده پلاک واژینال و تأیید روز بارداری حیوانات، درون قفس هر حیوان باردار دو چرخ دوار برای انجام فعالیت هوازی قرار داده شد و تا انتهای مطالعه چرخ‌های دوار درون قفس حیوانات قرار داشتند. موش‌های گروه تمرین به‌صورت جداگانه و داوطلبانه در قفس خود به مدت ۲۴ ساعت در روز و ۷ روز در هفته به چرخ دوار دسترسی داشتند. با توجه به مطالعات اخیر، موش‌های ماده تمایل بیشتری به دویدن داوطلبانه روی چرخ دوار نشان دادند [۲۸]. به همین دلیل، پروتکل دویدن داوطلبانه روی چرخ دوار مدنظر قرار گرفت. برای اندازه‌گیری مسافت و زمان در دوره‌های ۲۴ ساعته از سیستم الکترونیکی و ادومتر تقریباً در زمان مشابه هر روز صبح استفاده شد [۲۹]. طرح کلی پژوهش در جدول شماره ۱ آمده است.

قلب جنین، تولدهای پیش از موعد و وزن کم بدو تولد ارتباط دارد و می‌تواند عملکرد سیستم ایمنی مادر را از طریق افزایش سایتوکائین‌های التهابی از جمله اینترلوکین-۶ دچار اختلال کند [۵، ۱۲]. افسردگی پس از زایمان می‌تواند منجر به افکار خودآزاری و یا آسیب به کودک شود و بر رشد کودکان تأثیر منفی گذارد. مادران ممکن است از مصرف داروهای ضدافسردگی پس از زایمان اکراه داشته باشند، به‌ویژه اگر این داروها با شیردهی مغایرت داشته باشند [۶، ۲۱]. امروزه با توجه به گسترش زیاد هزینه‌های درمانی و عوارض جانبی داروها، ورزش به‌عنوان یک روش درمانی از اهمیت بالایی برخوردار است. بنابراین اهمیت پرداختن به این موارد ضروری است تا از هزینه‌های عوارض موارد ذکر شده کاسته شود. ورزش یکی از راهکارهای پیشنهاد شده برای این گروه است که به‌عنوان راهکار غیر دارویی کمترین عوارض را در مقایسه با راهکارهایی دارویی می‌تواند داشته باشد [۱۸، ۲۱].

با توجه به اثرات مثبت فعالیت ورزشی بر افسردگی و سیستم ایمنی بدن، تاکنون تأثیر فعالیت ورزشی هوازی بر ارتباط میان میزان افسردگی و سایتوکائین‌های التهابی اینترلوکین-۶ در دوران بارداری و پس از زایمان کمتر بررسی شده است و اینکه آیا فعالیت ورزشی هوازی در دوران بارداری می‌تواند افسردگی بعد از زایمان و سیستم ایمنی بدن را بهبود دهد، می‌تواند سؤال این پژوهش باشد.

روش بررسی

حیوانات

در این مطالعه تجربی و بنیادی، ۴۰ سر موش ماده نژاد NMRI با سن تقریبی ۹۰-۸۰ روز و وزن ۲۵-۲۲ گرم از انستیتو پاستور ایران^{۱۴} تهیه و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۱±۲۳ درجه سانتیگراد نگهداری و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار داده شد. پس از ۲ هفته سازگاری با محیط، هر حیوان ماده و نر برای جفت‌گیری درون یک قفس قرار داده شد. سپس صبح روز بعد، پلاک واژینال به‌عنوان شاخص بارداری بررسی شد. در صورت وجود پلاک واژینال، روز اول بارداری در نظر گرفته شد و حیوان به قفس جدا منتقل شد [۲۶].

گروه‌های آزمایشی

در این مطالعه حیوانات با روش تصادفی ساده به ۴ گروه برای سنجش افسردگی و سایتوکائین اینترلوکین-۶ در دوره بارداری و پس از زایمان تقسیم شدند. گروه اول (بی‌تحرك-بارداری)^{۱۵}، موش‌های بدون ورزش که در دوره بارداری مورد سنجش رفتاری و سایتوکائینی قرار گرفتند. گروه دوم (بی‌تحرك-پس از زایمان)^{۱۶}،

14. <https://fa.pasteur.ac.ir>

15. Non Exercise in Pregnancy

16. Non Exercise in Postpartum

17. Exercise in Pregnancy

18. Exercise in Postpartum

جدول ۱. طرح کلی پژوهش در موش‌های نژاد NMRI

تعداد	گروه‌ها	نوع تمرین	سازگاری یا محیط	طول دوره	تعداد جلسات تمرینی	مدت تمرین	سنجش افسردگی
۸	بی‌تحرك-بارداری	-	-	تا روز ۱۹ بارداری	-	-	روز ۱۶ بارداری
۸	بی‌تحرك پس از زایمان	-	-	تا ۷ روز پس از زایمان	-	-	۵ روز پس از زایمان
۱۲	فعالیت هوازی-بارداری	دویدن داوطلبانه روی چرخ دوار	۲ هفته	تا روز ۱۹ بارداری	۷ جلسه در هفته	۲۴ ساعت روزانه	روز ۱۶ بارداری
۱۲	هوازی-پس از زایمان	دویدن داوطلبانه روی چرخ دوار	-	تا ۷ روز پس از زایمان	۷ جلسه در هفته	۲۴ ساعت روزانه	۵ روز پس از زایمان

جنیدی شاپور

با توجه به تصویر شماره ۱، در بررسی تغییرات بین گروه‌های مختلف و مقایسه میانگین آن‌ها نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد سطح افسردگی در میانگین گروه ورزش هوازی-بارداری نسبت به میانگین گروه بی‌تحرك-بارداری به طور معناداری کمتر بود ($P < 0/05$).

همچنین در مقایسه تغییرات بین گروهی در ارزیابی غلظت اینترلوکین-۶، نتایج آزمون نشان داد میانگین گروه ورزش هوازی-بارداری نسبت به میانگین گروه بی‌تحرك-بارداری به صورت معناداری کاهش یافت ($P < 0/05$) (تصویر شماره ۱).

تأثیر تمرین هوازی بر میزان افسردگی و غلظت اینترلوکین-۶ در دوره پس از زایمان در موش‌ها:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین هوازی بر افسردگی و پاسخ اینترلوکین-۶ در موش‌های زایمان کرده اثرگذار بود. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد در واقع بین میانگین گروه بی‌تحرك-پس از زایمان^{۲۴} با میانگین گروه ورزش هوازی-پس از زایمان^{۲۵} در ارزیابی سطح افسردگی (از طریق اندازه‌گیری زمان تأخیر در دسترسی به غذا پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا) تفاوت معناداری وجود داشت و سطح افسردگی به طور معناداری کاهش یافت ($P < 0/05$).

در مقایسه تغییرات بین گروهی نیز با توجه به تصویر شماره ۱، غلظت اینترلوکین-۶ در گروه ورزش هوازی-پس از زایمان نسبت به گروه بی‌تحرك-پس از زایمان به صورت معناداری کاهش یافت ($P < 0/05$) (تصویر شماره ۱).

تصویر شماره ۲ زمان تأخیر در دسترسی به غذا پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا و سطح اینترلوکین-۶ در موش‌های بی‌تحرك و تمرین کرده در دوران پس از زایمان را نشان می‌دهد.

خون‌گیری و جداسازی سرم و سنجش اینترلوکین-۶

موش‌های باردار در روز ۱۹ بارداری یا روز ۷ پس از زایمان پس از اتمام سنجش‌های رفتاری، توسط کتامین^{۱۹} (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین^{۲۰} (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس سینه حیوان شکافته و از بافت قلب، خون گرفته شد [۳۰]. ویال‌های حاوی خون به مدت ۳۰ دقیقه بر روی یک تکه یخ قرار گرفتند و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم جدا و در منفی ۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. مراحل سنجش سایتوکاین اینترلوکین-۶ بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت بایولجنند آمریکا^{۲۱} با حساسیت ۷/۸ پیکوگرم/میلی‌لیتر و با استفاده از تکنیک الایزا انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها با میانگین و انحراف معیار ارائه شدند. قبل از تجزیه و تحلیل آماری، همه متغیرها از نظر نرمال بودن و همگنی واریانس با استفاده از آزمون شاپیرو ویک و لوین^{۲۲} بررسی شدند. داده‌های به‌دست آمده توسط آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه مورد آزمایش قرار گرفت و $P < 0/05$ به‌عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

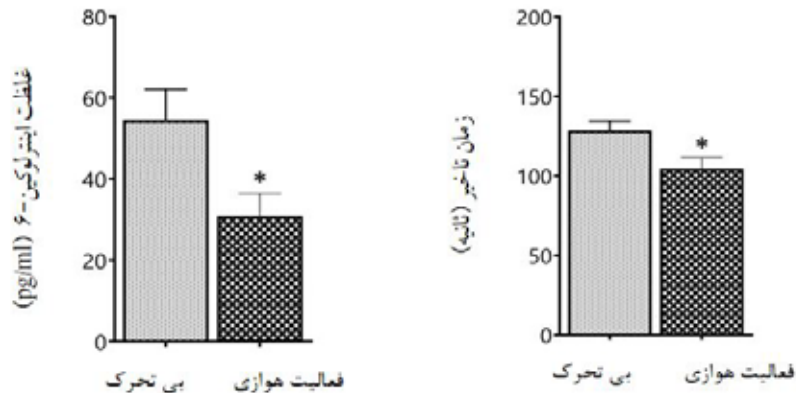
تأثیر تمرین هوازی بر میزان افسردگی و غلظت اینترلوکین-۶ در دوره بارداری در موش‌ها

این مطالعه ارزیابی سطح افسردگی، از طریق اندازه‌گیری زمان تأخیر در دسترسی به غذا پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا (تست تغذیه سرکوب شده نوین)^{۲۳} انجام شد.

19. Ketamine
20. xylazine
21. Biolegend USA
22. Shapiro-Wilk & Levene
23. Novelty-Suppressed Feeding

24. Non Exercise in Postpartum
25. Exercise in Pregnancy

پس از زایمان

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

تصویر ۲. زمان تأخیر در دسترسی به غذا پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا و سطح اینترلوکین-۶ در موش‌های بی‌تحرک و تمرین کرده در دوران پس از زایمان * اختلاف معنادار نسبت به گروه بی‌تحرک ($P < 0.05$)

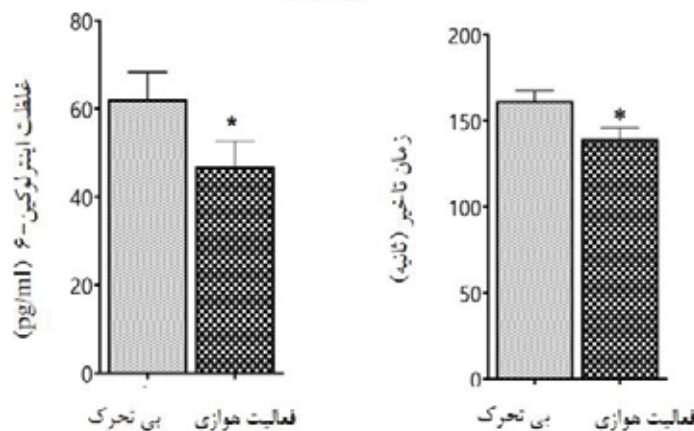
مشاهده می‌شود [۳۱]. در یک متآنالیز دیگر، تأیید شد افزایش سطح اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۶ با افسردگی ارتباط مثبت دارد [۳۲]. افسردگی اغلب با فعال شدن سیستم پاسخ التهابی همراه است که با افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱، بتا، اینترلوکین-۲، اینترلوکین-۶ مشخص شده است. علاوه بر این، فاکتور نکروز تومور-آلفا نیز می‌تواند به طور مستقیم به توسعه علائم افسردگی کمک کند [۳۱]. به نظر می‌رسد فاکتورهای پیش‌التهابی مذکور با شروع افسردگی و با تغییر در عملکرد مغز (به‌عنوان مثال، کاهش فعالیت هیپوکامپ همراه با نقص شناختی، کاهش حافظه و عملکرد ضعیف رفتاری) همبستگی دارند و همچنین پاسخ‌های اعصاب و غدد درون‌ریز و عملکرد انتقال‌دهنده عصبی کاهش می‌یابد [۳۲-۳۴].

بحث

هدف این مطالعه، بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی بر سطوح افسردگی و اینترلوکین-۶ در دوران بارداری و پس از زایمان در موش‌های ماده NMRI بود. براساس یافته‌های این پژوهش، تمرین هوازی داوطلبانه با شدت متوسط و پایین در دوران بارداری و همچنین در دوران پس از زایمان منجر به کاهش معنادار سطح افسردگی با کاهش زمان تأخیر در دسترسی به غذا پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا و همچنین کاهش معنادار غلظت اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک سایتوکاین التهابی در موش‌های تمرین کرده نسبت به موش‌های بی‌تحرک شد.

ضعف سیستم ایمنی ناشی از افسردگی اغلب با غلظت‌های بالا و قابل توجه اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز تومور-آلفا به طور مداوم

بارداری

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

تصویر ۱. زمان تأخیر در دسترسی به غذا پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا و سطح اینترلوکین-۶ در موش‌های بی‌تحرک و تمرین کرده در دوران بارداری * اختلاف معنادار نسبت به گروه بی‌تحرک ($P < 0.05$)

یک مطالعه دیگر مشخص شد ورزش هوازی طی یک دوره ۱۰ ماهه باعث کاهش عوامل پیش‌التهابی (از جمله پروتئین واکنشگر سی ۲۶، اینترلوکین-۶، فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین-۱۸) می‌شود [۲۴]. ورجینیا و همکاران (۲۰۱۸) طی مطالعه‌ای به بررسی تأثیر یک برنامه ورزشی ترکیبی (۳ جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته تمرین هم‌زمان هوازی و قدرتی) در ۵۵ زن باردار بر روی نشانگرهای التهابی آغوز و شیر انسانی پرداختند. یافته‌ها نشان داد مادرانی که ورزش را دنبال کردند، غلظت اینترلوکین-۶، ۳۶ درصد و غلظت فاکتور نکروز تومور آلفا حدود ۲۷ درصد پایین‌تر از گروه کنترل بود. نتایج این مطالعه همسو نشان داد انجام این برنامه ورزشی باعث ایجاد پروفایل‌های التهابی کمتری در شیر مادر به‌ویژه در آغوز می‌شود که همسو با مطالعه حاضر است [۲۵]. پژوهشی جدید و همسو با یافته‌های مطالعه حاضر در سال ۲۰۱۹ توسط آکوستا مانزانو و همکاران انجام شد که یک دوره تمرین ورزشی هم‌زمان هوازی و مقاومتی به مدت ۳ روز در هفته در دوران بارداری باعث کاهش معنادار اینترلوکین-۶ شریانی و فاکتور نکروز تومور آلفا و ریدی سرم بند ناف گروه ورزشی در مقایسه با گروه کنترل شد. در این مطالعه ۵۸ زن باردار از هفته هفدهم بارداری تا زمان زایمان شرکت کردند [۴۰].

اثرات ضدالتهابی تمرین هوازی در بیماری‌ها توسط کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و اینترفرون گاما و فاکتور نکروز تومور-آلفا و افزایش در غلظت اینترلوکین-۱۰- ضدالتهابی میانجی‌گری می‌شود [۲۳]. سازوکاری که تمرین هوازی به موجب آن احتمالاً می‌تواند میزان اینترلوکین-۶ را کاهش دهد، کاهش توده چربی یا کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از سلول‌های مونونوکلئاز^{۲۶} است [۴۱]. با توجه به این که در این پژوهش میزان توده چربی نمونه‌ها به طور مستقیم اندازه‌گیری نشد که می‌توان از محدودیت‌های تحقیق به آن اشاره کرد، مکانیزم احتمالی دوم را نیز می‌توان برای کاهش غلظت اینترلوکین-۶ در نظر داشت. فعالیت بدنی هوازی با سرکوب بیان مولکول‌های چسبان لکوسیتی-۲۸^۱ و سطوح پلاسمایی آن‌ها، باعث ممانعت از تعامل مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال^{۲۹} شده و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از سلول‌های تک هسته‌ای را پایین می‌آورد که بر این اساس کاهش اینترلوکین-۶ را می‌توان به اثرات ضدالتهابی ناشی از تمرین نسبت داد [۴۱].

نتیجه‌گیری

با توجه به میزان شیوع افسردگی بعد از زایمان و آثار مضر افسردگی بر سلامتی مادران و کودکان و علاوه بر این، اجتناب بسیاری از مادران در استفاده از داروهای ضدافسردگی، انتخاب

امروزه، اثرات ضدافسردگی ورزش به خوبی ثابت شده است. در تحقیق مروری، گزارش شده ورزش به‌صورت مستقل، مفید و یک درمان تقویتی برای افسردگی است [۳۵]. در مطالعه اخیر، اولسون و همکاران اثر ورزش هوازی به مدت ۸ هفته (۳ جلسه در هفته تمرین در حد متوسط) بر کنترل شناختی در افسردگی را ارزیابی کردند و کاهش قابل توجهی از علائم افسردگی در گروه ورزش هوازی مشاهده شد که با نتایج پژوهش ما هم‌خوانی دارد. همچنین فرایندهای کنترل شناختی در مطالعه آن‌ها بهبود یافت [۳۶]. تحقیق دیگری نیز نشان داد اثر جداگانه ورزش و سرتالین و ورزش به علاوه سرتالین در کاهش علائم افسردگی چه در پایان درمان و چه در پیگیری به همان اندازه مؤثر است. در همین مطالعه، شرکت‌کنندگانی که پس از درمان ورزش خود را حفظ کردند، در پیگیری کمتر دچار افسردگی شده بودند [۲۱]. مطالعه دیگر که توسط بلومنتال و همکاران انجام شد، نشان داد در بین افراد مبتلا به اختلال افسردگی هم سرتالین و هم مداخله ورزشی برای کاهش علائم افسردگی مؤثرتر از دارونما هستند [۳۷].

تحقیقات نشان می‌دهند ورزش برای درمان افسردگی در بزرگسالان مؤثر است و می‌تواند در دوران بارداری و پس از زایمان نیز مؤثر باشد [۳۷، ۳۶، ۱۷]. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، یک بررسی مروری توسط کارتر و همکاران در سال ۲۰۱۹ که ۱۸ پژوهش مرتبط با تأثیر مداخله تمرینی در افسردگی پس از زایمان را بررسی و جمع‌بندی کرد، از ورزش و عمدتاً ورزش هوازی به‌عنوان یک درمان کمکی برای کاهش علائم افسردگی پس از زایمان در زنانی که افسردگی خفیف را تجربه کردند، پشتیبانی می‌کند [۳۷]. علیپور و همکاران طی مطالعه‌ای ۴ هفته‌ای به بررسی اثربخشی تکنیک‌های تن‌آرامی بر افسردگی، اضطراب و استرس زنان باردار براساس پایه نظریه خودکارآمدی پرداختند که در نهایت بعد از مداخله، افسردگی، اضطراب و استرس زنان باردار در گروه مداخله به طور معناداری کاهش یافت [۳۸].

بسیاری از تحقیقات نقش مفید تمرین هوازی را در کاهش علائم افسردگی حمایت کرده‌اند [۳۷، ۳۶، ۱۷، ۱۶]. تأثیر مثبت ورزش بر افسردگی شامل مکانیسم‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی است که بر کیفیت خواب، علائم افسردگی و حافظه تأثیر می‌گذارد. این مکانیسم‌ها شامل افزایش اندورفین‌های پلازما، نوراپی نفرین و سروتونین و همچنین افزایش جریان خون مغزی و کارایی انتقال‌دهنده عصبی است [۱۷].

نقش ورزش و فعالیت‌های هوازی با شدت مناسب در بهبود سیستم ایمنی و کاهش سایتوکاین‌های التهابی از جمله اینترلوکین-۶ در افسردگی نیز در بسیاری از مطالعات مشخص شده است. گزارش شده است در ۱۰۵ بیمار افسرده، رابطه مثبت و معناداری بین تغییر در سطح اینترلوکین-۱-بتا و سطح پایه فاکتور نکروز تومور آلفا همراه با کاهش بیشتر علائم افسردگی پس از ۱۲ هفته مداخله ورزشی هوازی وجود دارد [۳۹]. در

26. C-reactive protein
27. Mnonucleosis cells
28. Intercellular adhesion molecule -1
29. Endothelial cells

یک استراتژی درمانی مؤثر و مفید برای از بین بردن و یا کاهش علائم افسردگی ضروری به نظر می‌رسد. از سویی دیگر، تحقیقات اخیر استفاده از ورزش هوازی را برای کاهش آثار مضر افسردگی توصیه کرده‌اند و آثار مثبت آن را نشان داده‌اند. همان‌طور که نتایج مطالعه حاضر نشان داد، فعالیت هوازی با شدت متوسط و پایین توانست سطوح افسردگی و غلظت فاکتور التهابی اینترلوکین-۶ را کاهش دهد. در نتیجه، فعالیت هوازی می‌تواند به‌عنوان یک مداخله‌گر غیردارویی در دوران بارداری و پس از زایمان در بهبود افسردگی و سیستم ایمنی مؤثر باشد.

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به کار بر روی نمونه‌های انسانی و بررسی کامل عوامل بالینی مرتبط با افسردگی اشاره کرد. بنابراین، پیشنهاد می‌شود تأثیر ورزش و فعالیت هوازی با شدت‌های مختلف در دوران بارداری برای کاهش علائم افسردگی و سیستم ایمنی بدن به‌ویژه در دوران بعد از زایمان بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

از حیوانات در این مطالعه مطابق با دستورالعمل مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی ۱۹۶۴ استفاده شد.

حامی مالی

این مقاله بر اساس پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد فاطمه یگانه که در گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد البرز، دانشگاه پیام نور ثبت شده، نوشته شده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: فاطمه یگانه، سعید نقیبی، مریم وطن‌دوست، علی زارع بنادکوکي؛ روش‌شناسی: فاطمه یگانه، سعید نقیبی، مریم وطن‌دوست؛ اعتبارسنجی، تحلیل: سعید نقیبی، مریم وطن‌دوست؛ تحقیق و بررسی: علی زارع بنادکوکي، فاطمه یگانه؛ منابع، نگارش پیش‌نویس، ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته، بصری‌سازی: علی زارع بنادکوکي؛ نظارت، مدیریت پروژه: سعید نقیبی، مریم وطن‌دوست؛ تأمین مالی: فاطمه یگانه.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی ندارد.

تشکر و قدردانی

از آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه پیام نور البرز به دلیل همکاری صمیمانه برای ارائه حیوانات تشکر می‌شود.

References

- [1] Daley A, Jolly K, MacArthur C. The effectiveness of exercise in the management of post-natal depression: Systematic review and meta-analysis. *Fam Pract.* 2009; 26(2):154-62. [DOI:10.1093/fampra/cmn101] [PMID]
- [2] Blackmore ER, Moynihan JA, Rubinow DR, Pressman EK, Gilchrist M, O'Connor TG. Psychiatric symptoms and proinflammatory cytokines in pregnancy. *Psychosom Med.* 2011; 73(8):656-63. [DOI:10.1097/PSY.0b013e31822fc277] [PMID] [PMCID]
- [3] Cheng CY, Pickler RH. Perinatal stress, fatigue, depressive symptoms, and immune modulation in late pregnancy and one month postpartum. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014:652630. [DOI:10.1155/2014/652630] [PMID] [PMCID]
- [4] Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(4):698-709. [DOI:10.1097/01.AOG.0000116689.75396.5f] [PMID]
- [5] Bittner A, Peukert J, Zimmermann C, Junge-Hoffmeister J, Parker LS, Stobel-Richter Y, et al. Early intervention in pregnant women with elevated anxiety and depressive symptoms efficacy of a cognitive-behavioral group program. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2014; 28(3):185-95. [DOI:10.1097/JPN.000000000000027] [PMID]
- [6] Stuart-Parrigon K, Stuart S. Perinatal depression: An update and overview. *Curr Psychiatry Rep.* 2014; 16(9):468. [DOI:10.1007/s11920-014-0468-6] [PMID] [PMCID]
- [7] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16(1):22-34. [DOI:10.1038/nri.2015.5] [PMID] [PMCID]
- [8] Al-Daghri NM, Al-Ajlan AS, Alfawaz H, Yakout SM, Aljohani N, Kumar S, et al. Serum cytokine, chemokine and hormone levels in Saudi adults with pre-diabetes: A one-year prospective study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(9):11587-93. [PMID]
- [9] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009; 65(9):732-41. [DOI:10.1016/j.biopsych.2008.11.029] [PMID] [PMCID]
- [10] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron.* 2020; 107(2):234-256. [PMID] [PMCID]
- [11] Raison CL, Lowry CA, Rook GA. Inflammation, sanitation, and consternation: Loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67(12):1211-24. [DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.161] [PMID] [PMCID]
- [12] Bull SJ, Huezo-Diaz P, Binder EB, Cubells JF, Ranjith G, Maddock C, et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(12):1095-104. [DOI:10.1038/mp.2008.48] [PMID]
- [13] Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF- α , IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 58(1):21-30. [DOI:10.1111/j.1600-0897.2007.00486.x] [PMID]
- [14] Davis K, Dimidjian S. The relationship between physical activity and mood across the perinatal period: A review of naturalistic and clinical research to guide future investigation of physical activity-based interventions for perinatal depression. *Clin Psychol Sci Pract.* 2012; 19(1):27-48. [DOI:10.1111/j.1468-2850.2012.01273.x]
- [15] Daley AJ, Foster L, Long G, Palmer C, Robinson O, Walmsley H, et al. The effectiveness of exercise for the prevention and treatment of antenatal depression: Systematic review with meta-analysis. *BJOG.* 2015; 122(1):57-62. [DOI:10.1111/1471-0528.12909] [PMID]
- [16] Robledo-Colonia AF, Sandoval-Restrepo N, Mosquera-Valderama YF, Escobar-Hurtado C, Ramírez-Vélez R. Aerobic exercise training during pregnancy reduces depressive symptoms in nulliparous women: A randomised trial. *J Physiother.* 2012; 58(1):9-15. [DOI:10.1016/S1836-9553(12)70067-X]
- [17] Poyatos-León R, García-Hermoso A, Sanabria-Martínez G, Álvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaino V. Effects of exercise-based interventions on postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Birth.* 2017; 44(3):200-8. [DOI:10.1111/birt.12294] [PMID]
- [18] Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2007; 69(7):587-96. [DOI:10.1097/PSY.0b013e318148c19a] [PMID] [PMCID]
- [19] Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: Efficacy and dose response. *Am J Prev Med.* 2005; 28(1):1-8. [DOI:10.1016/j.amepre.2004.09.003] [PMID]
- [20] Adinehvand M, Kazemnejad A, Garshasbi A. [The effect of an exercise program during pregnancy on the Edinburgh depression score in pregnant women (Persian)]. *Daneshvar Med.* 2018; 26(3): 1-6. http://daneshvarmed.shahed.ac.ir/article_1838.html?lang=en
- [21] Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med.* 2000; 62(5):633-8. [DOI:10.1097/00006842-200009000-00006] [PMID]
- [22] Shaw D. M, Merien F, Braakhuis A, Dulson D. T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. *Cytokine.* 2018; 104:136-42. [DOI:10.1016/j.cyto.2017.10.001] [PMID]
- [23] Trenova AG, Miteva LD, Stanilova SA. Association between TNF-A, IL10 and IL18 promoter gene variants and cognitive functions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2020; 347:577357. [DOI:10.1016/j.jneuroim.2020.577357] [PMID]
- [24] Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and

- older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11:98. [DOI:10.3389/fnagi.2019.00098] [PMID] [PMCID]
- [25] Aparicio VA, Ocón O, Diaz-Castro J, Acosta-Manzano P, Coll-Risco I, Borges-Cóscic M, et al. Influence of a concurrent exercise training program during pregnancy on colostrum and mature human milk inflammatory markers: Findings from the GESTAFIT project. *J Hum Lact.* 2018; 34(4):789-98. [DOI:10.1177/0890334418759261] [PMID]
- [26] Babri S, Doosti MH, Salari AA. Strain-dependent effects of prenatal maternal immune activation on anxiety-and depression-like behaviors in offspring. *Brain Behav Immun.* 2014; 37:164-76. [DOI:10.1016/j.bbi.2013.12.003] [PMID]
- [27] Kosari-Nasab M, Shokouhi G, Ghorbanihaghjo A, Abbasi MM, Salari AA. Hesperidin attenuates depression-related symptoms in mice with mild traumatic brain injury. *Life Sci.* 2018; 213:198-205. [DOI:10.1016/j.lfs.2018.10.040] [PMID]
- [28] Manzanares G, Brito-da-Silva G, Gandra PG. Voluntary wheel running: Patterns and physiological effects in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2019; 52(1):e7830. [PMID] [PMCID]
- [29] Gobinath AR, Richardson RJ, Chow C, Workman JL, Lieblich SE, Barr AM, et al. Voluntary running influences the efficacy of fluoxetine in a model of postpartum depression. *Neuropharmacology.* 2018; 128:106-18. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2017.09.017] [PMID]
- [30] Enayati M, Solati J, Hosseini MH, Shahi HR, Saki G, Salari AA. Maternal infection during late pregnancy increases anxiety-and depression-like behaviors with increasing age in male offspring. *Brain Res Bull.* 2012; 87(2-3):295-302. [DOI:10.1016/j.brainresbull.2011.08.015] [PMID]
- [31] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(5):446-57. [DOI:10.1016/j.biopsych.2009.09.033] [PMID]
- [32] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009; 71(2):171-86. [DOI:10.1097/PSY.0b013e3181907c1b] [PMID]
- [33] Osborne LM, Monk C. Perinatal depression-the fourth inflammatory morbidity of pregnancy?: Theory and literature review. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(10):1929-52. [DOI:10.1016/j.psyneuen.2013.03.019] [PMID] [PMCID]
- [34] Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009; 24(1):27-53. [DOI:10.1007/s11011-008-9118-1] [PMID]
- [35] Coll CVN, Domingues MR, Stein A, da Silva BGC, Bassani DG, Hartwig FP, et al. Efficacy of regular exercise during pregnancy on the prevention of postpartum depression: The PAMELA randomized clinical trial. *JAMA Network Open.* 2019; 2(1):e186861. [DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.6861] [PMID] [PMCID]
- [36] Olson RL, Brush CJ, Ehmann PJ, Alderman BL. A randomized trial of aerobic exercise on cognitive control in major depression. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(6):903-13. [DOI:10.1016/j.clinph.2017.01.023] [PMID]
- [37] Carter T, Bastounis A, Guo B, Jane Morrell C. The effectiveness of exercise-based interventions for preventing or treating postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2019; 22(1):37-53. [DOI:10.1007/s00737-018-0869-3] [PMID]
- [38] Alipour M, Ghahremani L, Amooee S, Keshavarzi S. [The effectiveness of relaxation techniques on depression, anxiety and stress in pregnant women: Based on self-efficacy theory (Persian)]. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci.* 2017; 22(3):20-30. <http://sjku.muk.ac.ir/article-1-3266-en.html>
- [39] Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, Nakonezny PA, Carmody TJ, Grannemann BD, et al. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013; 18(10):1119-24. [DOI:10.1038/mp.2012.125] [PMID] [PMCID]
- [40] Acosta-Manzano P, Coll-Risco I, Van Poppel MNM, Segura-Jiménez V, Femia P, Romero-Gallardo L, et al. Influence of a concurrent exercise training intervention during pregnancy on maternal and arterial and venous cord serum cytokines: The GESTAFIT project. *J Clin Med.* 2019; 8(11):1862. [DOI:10.3390/jcm8111862] [PMID] [PMCID]
- [41] Tolouei Azar J, Saberi Y, Tofigi A, Ghorbanian B. [Effects of 10 weeks of continuous aerobic training and Sesamin supplementation on serum levels of Interleukin-6 and Interleukin-1 Beta in trained men (Persian)]. *J Pract Stud Biosci Sport.* 2020; 8(16):8-19. [DOI:10.22077/JPSBS.2019.1199.1355]