Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2023; Vol. 47; No. 2

Investigating the Effects of Sulfur Dioxide Gas on the Level of Pro - Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF-a and Hippocampal Cell Changes in Mice

Arezou Sadeghnejad Haghighi, Maryam Tehranipour*, Ali Neamati Baghsiyah

Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

Received: August 02, 2022; Accepted: February 27, 2023

Abstract

Background and Aim: Cytokine levels increase in response to air pollution. Air pollution is one of the most important factors affecting the general health of society and has become a concern in large and industrial cities. One of the air- polluting components is sulfur dioxide (SO2). Based on epidemiological studies, SO2 aggravates various diseases such as cardio- pulmonary, cancer, progressive neurological diseases such as Alzheimer's, etc. The purpose of this study was to investigate the effects of sulfur dioxide gas on the level of pro- inflammatory cytokines IL-6 and TNF-α and hippocampal cell changes in mice.

Methods: This research was based on an experimental-laboratory study. Twenty- Four mice were randomly divided into 4 groups (control, Experimental (a) once with a high dose, Experimental (b) one week every day for 5 minutes with a low dose, Experimental (c) 3 weeks every day for 5 minutes with a low dose). In order to expose the animals to SO2 gas, a chamber was used. After the period, the mice were anesthetized and blood samples weretaken from the heart to analyze the inflammatory factors. After the perfusion, the brain was removed from the skull and entered the passage stages. Then cutting and staining the tissue slices, the neuronal density of different hippocampus regions was examined by the dissector method, and the data were analyzed by one- way ANOVA and Tukey's supplementary test.

Results: The results showed that the amount of IL-6 in the experimental group b ($P < 0.05$) and c ($P < 0.001$) increased significantly compared to the control group. In addition, the amount of TNF-α also increased significantly in experimental group B ($P < 0.05$) and C ($P < 0.001$) compared to the control group. Also, the neuronal density of different areas of the hippocampus decreased in all groups compared to the control group, which is more significant in the experimental group (c) ($P < 0.05$).

Conclusion: It seems that the amount of IL-6, TNF-α increased in the experimental groups that were exposed to gas. Also, the neuronal density in all areas of the hippocampus of rats in the experimental groups was lower than in the control group.

Keywords: SO2 Sulfur dioxide; IL-6; TNF-α; Hippocampus

Please cite this article as: Sadeghnejad Haghighi A, Tehranipour M, Neamati Baghsiyah A. Investigating the Effects of Sulfur Dioxide Gas on the Level of Pro - Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF-a and Hippocampal Cell Changes in Mice. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(2):12-22.

*Corresponding Author: Maryam Tehranipour; **Email:** maryam_tehranipour@mshdiau.ac.ir
Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۷، شماره ۲، سال ۱۴۰۲ شمسی، صفحات ۱۲ تا ۲۲

بررسی اثر گاز دی‌اکسید گوگرد بر سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-6 و TNF-α و تغییرهای سلولی هیپوکامپ در موش سوری

آرزو صادق‌نژاد حقیقی، مریم طهرانی‌پور*، علی نعمتی باغ سیاه

گروه زیست‌شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۸

چکیده

سابقه و هدف: سطح سایتوکاین‌ها در پاسخ به آلودگی هوا افزایش می‌یابد. آلودگی هوا یکی از مهم‌ترین عوامل اثرگذار بر سلامت عمومی جامعه بوده و در شهرهای بزرگ و صنعتی به یک نگرانی تبدیل شده است. یکی از اجزای آلوده‌کننده هوا دی‌اکسید گوگرد (SO2) است. با توجه به عوارض شناخته شده SO2 در تشدید بیماری‌های مختلف مانند قلبی- ریوی، سرطان، بیماری‌های پیشرونده عصبی مانند آلزایمر و ... می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثرگاز دی‌اکسید گوگرد بر سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-6 و TNF-α و تغییرهای سلولی هیپوکامپ در موش سوری است.

روش کار: این تحقیق بر اساس مطالعه تجربی- آزمایشگاهی انجام شد.۲۴ سر موش سوری به طور تصادفی به چهار گروه (کنترل، تجربی (الف) یک‌بار با دوز بالا(۱۰۰ ppm)، تجربی (ب) یک هفته هر روز روزی پنج دقیقه با دوز کم(۲۰ ppm)، تجربی (ج) سه هفته هر روز روزی پنج دقیقه با دوز (۲۰ ppm) تقسیم شدند. برای قرارگیری حیوانات در معرض گاز دی‌اکسید گوگرد SO2 از اتاقک استفاده شد. پس از اتمام دوره، موش‌ها بیهوش شده و از قلب برای آنالیز فاکتورهای التهابی خون‌گیری انجام شد. پس از انجام پرفیوژن مغز از جمجمه خارج و وارد مراحل پاساژ شد. پس از برش‌گیری و رنگ‌آمیزی برش‌های بافتی، دانسیته نورونی مناطق مختلف هیپوکامپ به روش دایسکتور بررسی و داده‌ها توسط آنالیزهای آماری آزمون یک طرفه ANOVA one- way و آزمون تکمیلی Tukyes بررسی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان IL-6 و TNF-α در گروه تجربی ب ($P < ۰/۰۵$) و ج ($P < ۰/۰۰۱$) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است. علاوه بر این که میزان TNF-α نیز در گروه تجربی ب ($P < ۰/۰۵$) و ج ($P < ۰/۰۰۱$) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است. همچنین دانسیته نورونی مناطق مختلف هیپوکامپ در تمام گروه‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش داشت که این کاهش در گروه تجربی (ج) چشمگیرتر و معنادار است ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد میزان IL-6، TNF-α در گروه‌های تجربی که در معرض گاز قرار گرفته بودند، افزایش یافت. همچنین دانسیته نورونی در تمام مناطق هیپوکامپ موش‌های گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کمتر شد.

واژگان کلیدی: دی‌اکسید گوگرد SO2؛ IL-6؛ TNF-α؛ هیپوکامپ

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Sadeghnejad Haghighi A, Tehranipour M, Neamati Baghsiyah A. Investigating the Effects of Sulfur Dioxide Gas on the Level of Pro - Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF-a and Hippocampal Cell Changes in Mice. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(2):12-22.

*نویسنده مسئول مکاتبات: مریم طهرانی‌پور؛ آدرس پست الکترونیکی: maryam_tehranipour@mshdiau.ac.ir
گروه زیست‌شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

به نظر می‌رسد آلودگی هوا در کاهش مقاومت سیستم ایمنی بدن در مقابل بیماری‌ها از بین رفتن بافت ریه، آسم، مرگ و میر زودرس و سرطان بیماری‌های پیشرونده عصبی مانند: آلزایمر، پارکینسون، آماس، اختلال‌های شناختی و اوتیسم نقش عمده‌ای دارد (۱). آلودگی هوا تهدیدی دایم و جدی برای شهرهای پرجمعیت است و منجر به تاثیر زیان‌بار بر سلامت و بهداشت جامعه می شود و خسارت‌های اقتصادی قابل توجهی به بار می‌آورد. آلاینده‌های اولیه موادی هستند که از منابع به طور مستقیم در مقادیر زیاد به هوای محیط وارد می‌شوند و سبب بروز آثار سوء بهداشتی و مزاحمت در رفاه عمومی در مقیاس مکانی تا اندازه‌ای بزرگ می‌شوند و به اصطلاح افراد زیادی را در یک منطقه وسیع تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲). این گروه آلاینده‌ها شامل پنج آلاینده منواکسید کربن (CO)، دی‌اکسید نیتروژن (NO3)، ذرات معلق (PM-10, 2.5)، دی‌اکسید گوگرد (SO4) و سرب (Pb) است. یکی از عوامل اصلی در بروز این بیماری‌ها، التهاب است که به وسیله سایتوکاین‌های التهابی میانجی‌گری می‌شود. قرار گرفتن افراد سالم در معرض آلودگی هوا هم سبب گسترش التهاب از راه افزایش عوامل التهابی و تغییر در بیان سایتوکاین‌هایی مانند TNF-α و IL-6 می‌شود (۳). از طرف دیگر بیان سایتوکاین‌های ضد التهابی در هوای آلوده کاهش می‌یابد که خود زمینه‌ساز ابتلا به انواع بیماری‌هاست (۴). بر اساس تحقیقات انجام شده، در پاسخ به آلودگی هوا، تغییرهای پیچیده‌ای در سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها صورت می‌گیرد که حجم و ساختار سیستم عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می‌دهد، به طوری که این بیومارکرها، ارتباط‌دهنده التهاب سیستم عصبی مرکزی و سیستمیک به اختلال‌های رشد مغزی و شناختی در کوتاه مدت و آسیب عصبی در دراز مدت هستند (۵). IL-6 سایتوکاینی است که در بافت مغزی و سرم انسان‌ها و حیواناتی که درازمدت با هوای آلوده مواجه هستند، افزایش می یابد (۶). TNF-α نیز در شروع التهاب افزایش یافته و روند آبشاری التهاب را سرعت می‌بخشد. SO_2 به مقدار زیاد در آب محلول بوده و در نتیجه به وسیله رطوبت در سیستم تنفس فوقانی جذب می‌شود. مهم‌ترین اثر تنفسی غلظت‌های بالای SO_2 عبارت از نارسایی‌های تنفسی، کاهش سیستم دفاعی ریه‌ها و تشدید بیماری قلبی و ریوی است (۷) و افراد دارای بیماری‌های آسم، برونشیت یا آمفیزم و بیماران قلبی و همچنین بچه‌ها و افراد مسن به این گاز حساس هستند، SO_2 به طور عمده سبب برونشیت و تنگی نفس در غلظت‌های به نسبت پایین (۰/۵ ppm-۰/۲۵) می‌شود. تأثیر این آلاینده در سیستم تنفسی در حضور ذرات معلق تشدید می‌شود (۸). با توجه به اثر مضر گاز دی‌اکسید گوگرد SO_2 این تحقیق پایه‌گذاری شد. هدف از این تحقیق بررسی اثر گاز دی‌اکسید گوگرد بر سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-6 و TNF-α و تغییرهای سلولی هیپوکامپ در موش سوری بود. این مطالعه در تابستان ۱۴۰۱ در گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی مشهد انجام شد.

روش کار

در این تحقیق که یک مطالعه تجربی- آزمایشگاهی بود، از ۲۴ سر موش سوری نر با محدوده وزنی ۵ ± ۳۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در اتاق حیوانات با حرارت ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. تمامی مراحل آزمایش برای تمامی گروه‌های بررسی شده در شرایط به طور کامل یکسان انجام شد. حیوانات ضمن دسترسی مداوم به آب و غذا امکان تطابق با محیط برایشان فراهم شد.

در طول انجام مراحل آزمایش، تمامی اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده و مقاله دارای کد اخلاق IR.IAU.MSHD.REC.1401.020 از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی مشهد است.

موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند:

گروه اول کنترل: این موش‌ها در معرض گاز قرار نگرفتند.

گروه دوم تجربی الف: فقط یک نوبت در معرض گاز با دوز بالا (۱۰۰ ppm) قرار گرفتند.

گروه سوم و چهارم تجربی ۳ و ۴: به ترتیب یک هفته و سه هفته همه روزه یک نوبت و هر نوبت پنج دقیقه در معرض گاز با دوز کم (۲۰ ppm) قرار گرفتند. موش‌های هر گروه در قفس لاکی

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

مخصوص به ابعاد ۴۰*۲۰*۱۰ سانتی‌متر قرار گرفته و گاز در بیرون از قفس در دستگاه مخصوص تهیه و توسط شیلنگ لاستیکی به درون قفس هدایت می‌شود (روش شئل).

برای انجام آزمایش‌های گاز SO2 طبق واکنش شیمیایی زیر تهیه شد.

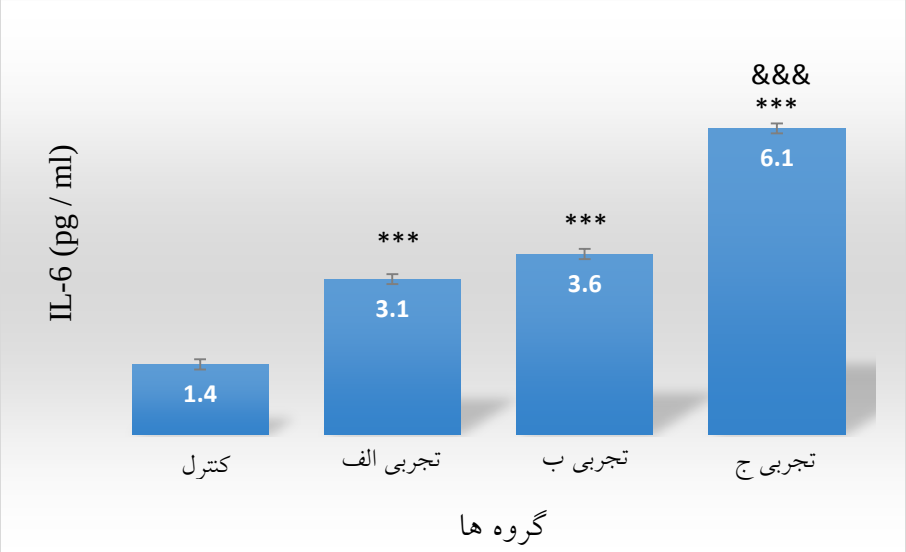
$$(Na)\ 2SO3 + 2HCl \rightarrow 2NaCl + H2O + SO2$$

وزن نمک و حجم اسید با توجه به خصوصیات و شرایط مواد از قبیل درجه خلوص نمک و درصد اسید تعیین و شرایط آزمایشگاهی نظیر دما فشار و ... نیز در محاسبات لحاظ شد.

در تمام گروه‌ها پس از دوره آزمایش، ابتدا خون‌گیری برای ارزیابی میزان فاکتورهای التهابیTNF و IL-6 انجام شد. جداسازی پلاسما از نمونه‌های خونی توسط دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه در محل انجام شد و نمونه‌ها در فریزر ۷۰- نگه‌داری شدند. برای ارزیابی فاکتورهای التهابی، نمونه‌ها به آزمایشگاه تشخیص طبی انتقال داده شدند. سپس موش‌ها با جابه‌جایی مهره‌های گردنی بیهوش و مغز خارج شد. برای نفوذ بهتر فیکساتور به مغز قبل از تشریح به کمک متد پرفیوژن تا حدی بافت‌های بدن فیکس می‌شوند. پس از اتمام پرفیوژن، مغز به آرامی از جمجمه خارج شده و در فرمالین نمکی ۱۰ درصد قرار داده شد و پس از طی مراحی پاساژ بافتی از مغز برش‌های ساژیتال ۷ میکرونی تهیه و با ابی تولوئیدین رنگ‌آمیزی شدند. سپس ناحیه هیپوکامپ و مناطق آن شناسایی شدند و در مناطق یکسان از هر برش نورون‌های چهار میدان شمارش شد. تحلیل داده‌ها با آزمون یک طرفه ANOVA one- way و آزمون تکمیلی Tukyes و با استفاده از نرم‌افزار Minitab16 انجام شد. سطح معناداری ($P < ۰/۰۵$). در نظر گرفته شد و منحنی‌ها به کمک نرم‌افزار Excel رسم شدند (۹، ۱۰).

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی فاکتورهای التهابی خون نشان داد که میانگین اینترلوکین ۶ در تمام گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است ($P < ۰/۰۰۱$). آنالیز آماری بین گروه‌های تجربی نیز نشان داد که میانگین اینترلوکین ۶ بین گروه تجربی ج و سایر گروه‌های تجربی افزایش معناداری را نشان می‌دهد. مقدار میانگین ± انحراف معیار گروه کنترل، گروه الف، گروه ب و گروه ج به ترتیب برابر ۰/۰۵ ± ۱/۴، ۰/۰۳ ± ۳/۱، ۰/۰۱ ± ۳/۶ و ۰/۰۴ ± ۶/۱ شد ($P < ۰/۰۰۱$).



نمودار ۱- میزان اینترلوکین ۶ بر حسب گروه‌های مختلف (n = ۶)

میانگین اینترلوکین ۶ بین گروه تجربی ج و سایر گروه‌های تجربی افزایش معناداری را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۰۱$).

*** **مقایسه گروه‌های تجربی با گروه کنترل را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۰۱$).**

&&& **مقایسه بین گروه‌های تجربی را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۰۱$).**

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

آنالیز داده‌ها برای فاکتور نکروز توموری در جدول ۱ نشان داد که گروه تجربی الف اختلاف معناداری با گروه کنترل ندارد در حالی که مقایسه گروه‌های تجربی ب و ج با گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد ($P < ۰/۰۵$) و ($P < ۰/۰۰۱$). مقایسه بین گروه‌های تجربی نشان داد که گروه تجربی ج اختلاف معناداری نسبت به گروه‌های تجربی الف و ب دارد.

جدول ۱- میزان فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا در گروه‌های مختلف (n = ۶)

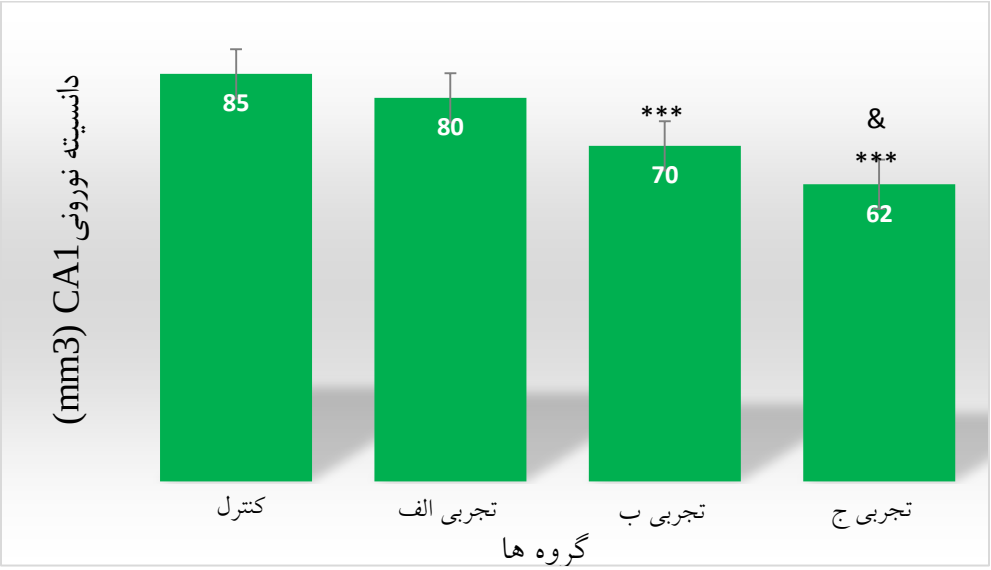
گروه ها	TNF-α (pg / ml)
کنترل: این موش‌ها در معرض گاز قرار نگرفتند	۲۷۰ ± ۱۰
تجربی الف: (فقط یک نوبت در معرض گاز با دوز بالا (۱۰۰ ppm) قرار گرفتند)	۲۸۰ ± ۱۱
تجربی ب: (یک هفته هر روز ۵ دقیقه در معرض گاز با دوز کم (۲۰ ppm) قرار گرفتند)	۳۱۰ ± ۹
تجربی ج: (سه هفته هر روز ۵ دقیقه در معرض گاز با دوز کم (۲۰ppm) قرار گرفتند)	۴۰۰ ± ۱۸

گروه تجربی ج اختلاف معناداری نسبت به گروه‌های تجربی الف و ب دارد.

*** و *** مقایسه گروه‌های تجربی با گروه کنترل را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۵$) و ($P < ۰/۰۰۱$).**

&&& مقایسه بین گروه‌های تجربی را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۰۱$).

آنالیز داده‌ها در نمودار ۲ نشان می‌دهد که در تمام گروه‌های تجربی دانسیته نورونی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است به طوری که در گروه‌های تجربی ب و ج این کاهش معنادار است ($P < ۰/۰۰۱$). آنالیز بین‌گروهی نشان می‌دهد که کاهش دانسیته نورونی در گروه ج نسبت به سایر گروه‌های تجربی معنادار است ($P < ۰/۰۵$). میانگین ± انحراف معیار دانسیته نورونی CA1 در گروه کنترل،گروه الف، گروه ب و گروه ج به ترتیب برابر ۲/۴ ± ۸۵، ۲/۴ ± ۸۰، ۲/۴ ± ۷۰ و ۲/۴ ± ۶۲ شد.



نمودار ۲- میزان دانسیته نورونی CA1 در گروه‌های مختلف (n = ۶)

کاهش دانسیته نورونی در گروه ج نسبت به سایر گروه‌های تجربی معنادار است ($P < ۰/۰۵$).

***** مقایسه گروه‌های تجربی با گروه کنترل را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۰۱$).**

& مقایسه بین گروه‌های تجربی را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۵$).

آنالیز داده‌ها در جدول ۲ نشان می‌دهد که در تمام گروه‌های تجربی دانسیته نورونی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است، ولی این کاهش فقط در گروه تجربی ج چشمگیر و معنادار است ($P < ۰/۰۰۱$). آنالیز بین گروهی نشان می‌دهد که کاهش دانسیته نورونی در گروه ج نسبت به سایر گروه‌های تجربی نیز معنادار است ($P < ۰/۰۵$).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

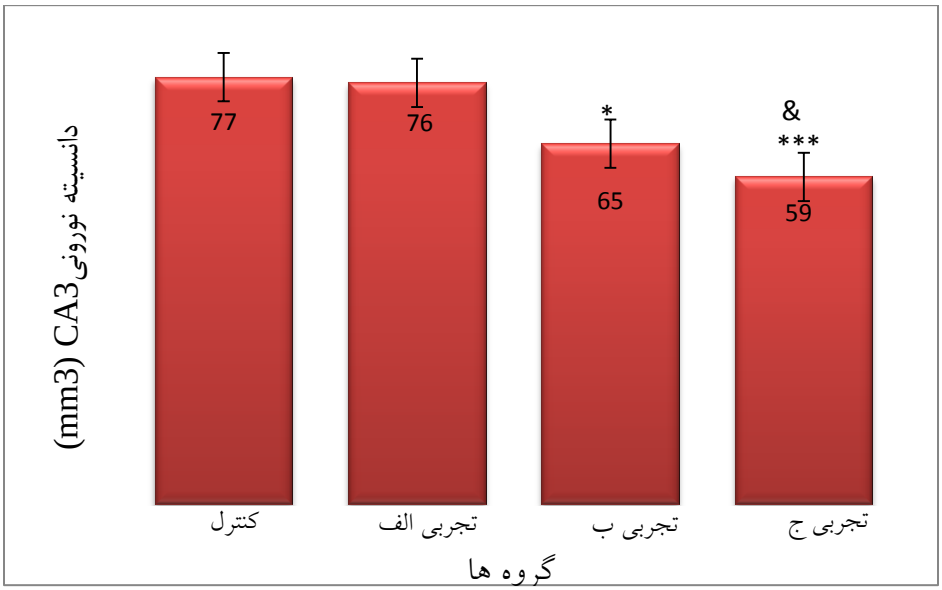
جدول ۲- میزان دانسیته نورونی CA2 در گروه‌های مختلف (n = ۶)

گروه	Mean ± SE
کنترل	۶۹ ± ۳/۰۶
گروه تجربی الف	۶۵ ± ۳
گروه تجربی ب	۶۶ ± ۱/۳
گروه تجربی ج	۵۰ ± ۳/۰۶

*** مقایسه گروه‌های تجربی با گروه کنترل را نشان می‌دهد (P < ۰/۰۰۱).

& مقایسه بین گروه‌های تجربی را نشان می‌دهد (P < ۰/۰۵).

آنالیز داده‌ها در نمودار ۳ نشان می‌دهد که در تمام گروه‌های تجربی دانسیته نورونی CA3 نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. این کاهش در گروه‌های تجربی ب (P < ۰/۰۵) و ج چشمگیر و معنادار است (P < ۰/۰۰۱). آنالیز بین گروهی نشان می‌دهد که کاهش دانسیته نورونی در گروه ج نسبت به سایر گروه‌های تجربی نیز معنادار است (P < ۰/۰۵). میانگین ± انحراف معیار دانسیته نورونی CA1 در گروه کنترل، گروه الف، گروه ب و گروه ج به ترتیب برابر ۲/۴ ± ۷۷، ۲/۴ ± ۷۶، ۲/۴ ± ۶۵ و ۲/۴ ± ۵۹ شد.



نمودار ۳- میانگین دانسیته نورونی CA3 در گروه‌های مختلف

کاهش دانسیته نورونی در گروه ج نسبت به سایر گروه‌های تجربی نیز معنادار است (P < ۰/۰۵).

, مقایسه گروه‌های تجربی با گروه کنترل را نشان می‌دهد (P < ۰/۰۰۱)، (P < ۰/۰۵).**

& مقایسه بین گروه‌های تجربی را نشان می‌دهد (P < ۰/۰۵).

آنالیز داده‌ها در جدول ۳ نشان می‌دهد که در تمام گروه‌های تجربی دانسیته نورونی DG نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است، اما این کاهش در گروه تجربی الف بسیار اندک و در گروه تجربی ب معنادار نیست. تنها در گروه‌های تجربی ج چشمگیر و معنادار است (P < ۰/۰۰۱). آنالیز بین گروهی نشان می‌دهد که کاهش دانسیته نورونی در گروه ج نسبت به سایر گروه‌های تجربی نیز معنادار است (P < ۰/۰۵).

جدول ۳ : میزان دانسیته نورونی DG در گروه‌های مختلف (n = ۶)

گروه	mean±SE
کنترل	۸۷ ± ۲/۶۷
گروه تجربی الف	۸۶ ± ۲/۶۷
گروه تجربی ب	۸۴ ± ۲/۶۷
گروه تجربی ج	۶۷ ± ۲/۶۷

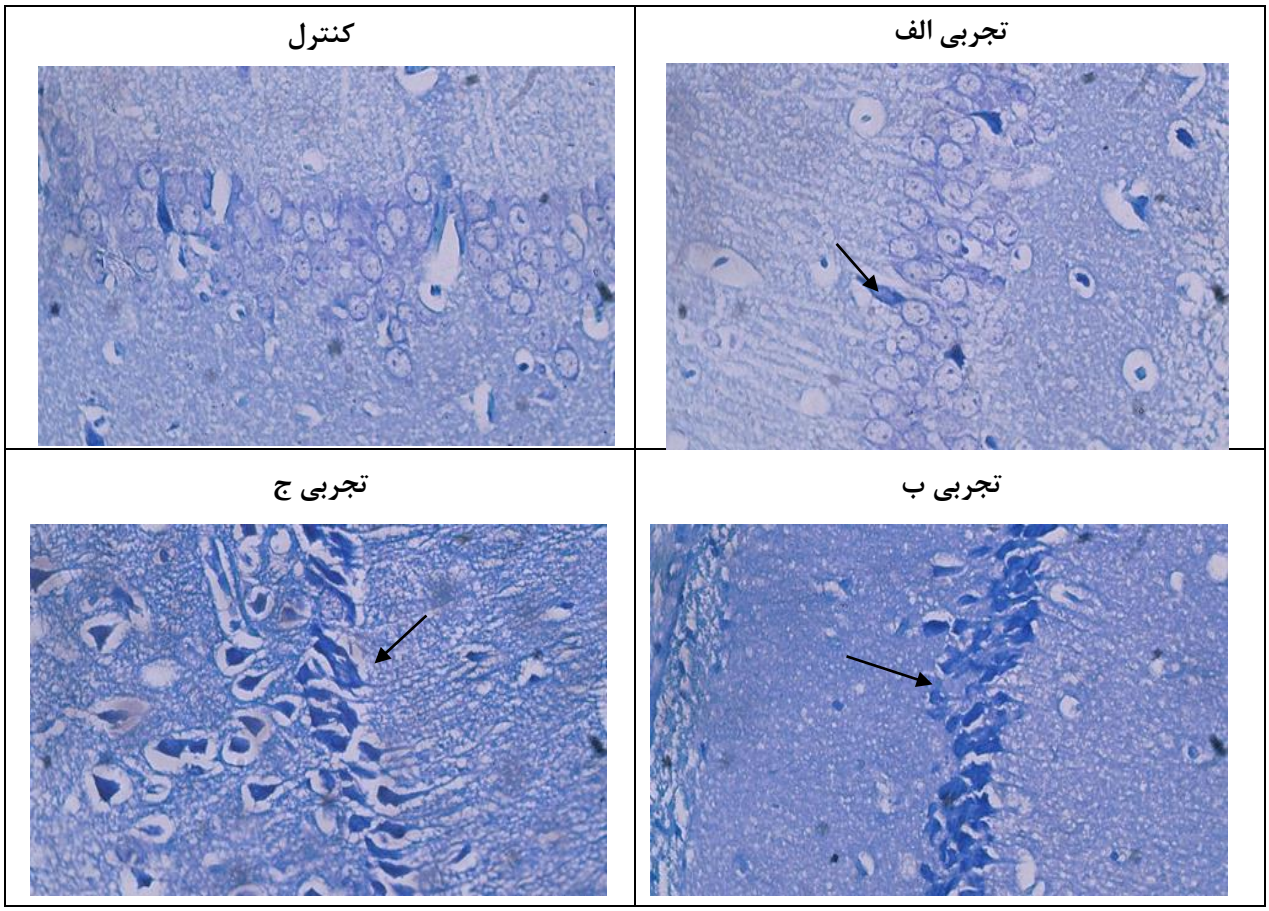
*** مقایسه گروه‌های تجربی با گروه کنترل را نشان می‌دهد (P < ۰/۰۰۱).

& مقایسه بین گروه‌های تجربی را نشان می‌دهد (P < ۰/۰۵).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

نتایج بررسی تغییرهای هیستولوژیکی بافت هیپوکامپ:

چنانچه در شکل ذیل مشخص است در گروه تجربی ب و ج مرگ نورونی به وضوح مشاهده می‌شود که شامل تغییر شکل سلول، تغییر شکل هسته و علایم التهاب است.



شکل ۱- منطقه CA1 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف با رنگ‌آمیزی آبی تولوئیدین (x ۱۰۰). (فلش سلول‌های تخریب شده را نشان می‌دهد).

بحث

تحقیق نشان داد که میزان IL-6 و TNF-α در سرم خون گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش دارد (**P < ۰/۰۰۱**). بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیکی، دی‌اکسید گوگرد (SO2) در تشدید بیماری‌های قلبی- ریوی، کاهش مقاومت سیستم ایمنی بدن در مقابل بیماری‌ها، از بین رفتن بافت ریه، آسم، مرگ‌ومیر زودرس و سرطان، بیماری‌های پیشرونده عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون، ام اس، اختلال‌های شناختی و اوتیسم نقش عمده‌ای دارد (۱۱). به نظر می‌رسد یکی از عوامل اصلی در بروز این بیماری‌ها، التهاب است که به وسیله سایتوکاین‌ای التهابی میانجی‌گری می‌شود. قرار گرفتن افراد سالم در معرض آلودگی هوا سبب گسترش التهاب از راه افزایش عوامل التهابی و تغییر در بیان سایتوکاین‌هایی مانند IL-6 و TNF-α می‌شود (۱۲). از طرف دیگر، بیان سایتوکاین‌های ضدالتهابی در هوای آلوده کاهش می‌یابد که خود زمینه‌ساز ابتلا به بسیاری از بیماری‌هاست (۱۳).

در مجموع، التهاب یکی از عوامل سببی در پاتولوژی بیماری‌های مزمن دستگاه عصبی مرکزی (CNS) است. از سوی دیگر، مطالعات اپیدمیولوژیکی و مشاهده‌ای نشان داده‌اند که آلودگی هوا می‌تواند از شایع‌ترین منابع محیطی ایجاد التهاب و استرس اکسایشی باشد که می‌تواند از طریق انواعی از مسیرهای سلولی، مولکولی و التهابی بر سیستم عصبی اثرگذار باشد و سبب آسیب

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

ساختاری مغز یا منجر به زمینه‌ای برای ایجاد بیماری‌های نورولوژیکی شود (۱۴). در بدن در پاسخ به آلودگی هوا تغییرهای پیچیده‌ای در سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها رخ می‌دهد که حجم و ساختار(CNS) را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به طوری‌که این بیومارکرها، ارتباط‌دهنده التهابCNS و سیستمیک به اختلال‌های رشد مغزی و شناختی در کوتاه مدت و آسیب عصبی در طولانی مدت هستند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مواد آلوده‌کننده هوا از طریق مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم بر سیستم عصبی مرکزی اثر می‌گذارند (۱۵).

مطالعات گذشته نشان دادند که دی‌اکسید گوگرد (SO2) با فعال‌سازی میکروگلیاها و آستروسیت‌ها سبب افزایش بیان پاسخ‌های التهابی می‌شوند (۱۶). سلول‌های اندوتلیال، میکروگلیا و آستروسیت‌های فعال شده در مغز، سایتوکاین‌های پیش التهابی TNF-α و IL-1β ، IL-6 ترشح می‌کنندکه این سایتوکاین‌ها به گیرنده‌شان در مغز متصل و به دنبال آن مسیرهای ثانویه فعال می‌شوند که در نهایت بر تنظیم ژن‌ها تأثیرگذارند (۱۷). همچنین نتایج دانسیته نورونی در تمام مناطق هیپوکامپ در گروه‌های تجربی کاهشی نسبت به گروه کنترل نشان داد. این تغییر در گروه تجربی ج که برای سه هفته هر روز در معرض این گاز بوده‌اند خیلی بیشتر از سایر گروه‌های تجربی بود. مشخص شده که میگروگلیاها به دنبال شروع پاسخ‌های التهابی فعال می‌شوند. اگرچه که فعالیت میکروگلیا برای عملکرد نرمال مغز ضروری است، اما فعالیت طولانی‌مدت و اضافی آنها منجر به نروتوکسیستی می‌شود.سایتوکاین‌های پیش‌التهابی تولیدشده از جمله IL-6، TNF-α به سد خونی مغز آسیب می‌رسانند و یا چاشنی ایجاد مسیرهای سیگنالینگی هستند که منجر به فعال‌سازی MAP kinase و مسیرهای نسخه‌برداری فاکتور هسته‌ای NF-κB می‌شوند. فعال‌سازی این فاکتور سبب تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-1β، IL-6 و TNF-α می‌شود (۱۸). از طرفی سایتوکاین‌های موجود در گردش خون که در نتیجه التهاب سیستمیک ایجادشده ناشی از آلودگی هوا، در دیگر ارگان‌ها از جمله ریه افزایش می‌یابند، سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی محیطی را تحریک کرده، نرون‌های آوران محیطی را فعال کرده و یا از طریق انتشار و انتقال فعال وارد مغز می‌شوند. از طرفی، التهاب مزمن ریه به دنبال در معرض هوای آلوده قرار گرفتن خود سبب التهاب مغز نیز می‌شود، زیرا در این شرایط افزایش سایتوکاین‌های در گردش مثل IL-1β و IL-6، TNF-α رخ می‌دهد. این سایتوکاین‌ها سبب افزایش بیان سیکلو اکسیژناز (COX2) 2 یک میانجی‌گر التهابی در عروق اندوتلیوم مغز می‌شوند (۱۹). بر اساس تحقیقات انجام شده قبلی بین غلظت بالای IL-6 و کاهش حجم هیپوکمپ و اختلال‌های افسردگی ابتلا به آلزایمر، نقصان شناختی و شرایط التهابی سیستمیک مزمن با افزایش خطر سکته رابطه وجود دارد (۲۰). نتایج به دست آمده از این تحقیق نیز با این حقایق همراستا است به طوری که در گروه تجربی ج که بیشترین میزان IL-6 مشاهده شده دانسیته نورونی تمام مناطق هیپوکامپ نسبت به گروه کنترل و سایر گروه‌های تجربی کاهش چشمگیر و معناداری داشته است. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که در گروه‌های تجربی که درمعرض گاز دی اکسید گوگرد (SO2) قرار گرفته بودند میزان فاکتور، TNF-α در سرم افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل داشت. این داده با کاهش دانسیته نورونی در مناطق مختلف هیپوکامپ در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل همخوانی داشت. بنابراین به نظر می‌رسد بین میزان فاکتورهای التهابی ایجاد شده و مرگ نورون‌ها ارتباط مستقیمی وجود دارد. این یافته با مطالعات Szyszkowicz و همکاران که بیان کردند میان آلاینده‌های محیطی مانند ذرات معلق و SO_2 و ایجاد التهاب‌های مغزی و در نتیجه مرگ و میر ناشی از آن، ارتباط معناداری وجود دارد، همراستا است (۲۱). باوجود این تصور که التهاب نمی‌تواند عاملی آغازکننده در بیماری‌های نورودژنراتیو[1] (NDD) باشد، مشخص شده است که وجود تعادل و نوسان بین علایم پیش التهابی و ضدالتهابی، تعیین‌کننده بروز یا عدم بروز پاسخ‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی است و در پیشرفت بیماری تعیین‌کننده است

[1]. Neurodegenerative Disease

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

(۲۲). نتایج دانسیته نورونی نشان می‌دهد که در ناحیه ژیروس دندانه‌ای در گروه تجربی ج که سه هفته هر روز در معرض گاز قرار داشتند تعداد نورون‌ها کاهش چشمگیری نسبت به گروه کنترل و حتی سایر گروه‌های تجربی داشته است.کاهش تعداد نورون‌های سالم ژیروس دندانه‌ای هیپوکامپ از این جهت مهم است که این ناحیه یک مرکز تولید نورون در بالغین محسوب می‌شود. کاهش تعداد نورون‌های سالم به هر عللی که ایجاد شود از نظر بالینی مهم است زیرا که مقدمه بر افزایش بیماری‌های عصبی است و منجر به کاهش عمر مفید در انسان می‌شود (۲۳). میانگین تعداد نورون‌های ناحیه ساب کورتیکال ژیروس دندانه‌ای یکی از مراکز ذخیره تولید نورون در سیستم عصبی مرکزی بالغان است زیرا که حاوی سلول بنیادی نوروبلاست است که پس از طی کردن فرآیند تمایز به نورن‌های بالغ تبدیل می‌شوند (۲۴). Griffiths و همکارن در سال ۲۰۰۷ بیان کردند که IL-6، IL-1Ra، IL-2 و MIF بازیگران مهمی در پاتوژنز التهاب عصبی و التهاب سیستمیک مرتبط با مواجهه مزمن با غلظت‌های بالای آلاینده های هوا هستند، در حالی که افزایش غلظت PrPC مایع مغزی نخاعی می‌تواند به طور بالقوه نشان دهنده یک پاسخ محافظت کننده عصبی در برابر استرس اکسیداتیو باشد (۲۵). بنابراین به نظر می‌رسد که مرگ نورونی مناطق مختلف هیپوکامپ به دلیل افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی در جریان در معرض گاز دی اکسید گوگرد (SO2) قرار گرفتن است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که میزان IL-6، TNF-α در گروه‌های تجربی که در معرض گاز قرار گرفته بودند، افزایش یافت. همچنین دانسیته نورونی در تمام مناطق هیپوکامپ موش‌های گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کمتر شد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه، در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد بررسی و با کد اخلاق IR.IAU.MSHD.REC.1401.020 ثبت شده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان نامه شماره ۲۳۴۶۷ خانم ارزو صادق نژاد برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته سلولی مولکولی از دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی مشهد بود.
بدینوسیله از مدیریت گروه زیست‌شناسی سرکار خانم دکتر بشارت به خاطر همکاری‌های بی‌دریغشان قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

References

1. Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Mora-Tiscareño A, Medina-Cortina H, Torres-Jardón R, Kavanaugh M. Early Alzheimer's and Parkinson's disease pathology in urban children: friend versus foe responses-it is time to face the evidence. Biomed. Res. Int. 2013;10.1155/2013/161687

2. Mansour Y, Blackburn K, González-González LO, Calderón-Garcidueñas L, Kulesza RJ. Auditory Brainstem Dysfunction, Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis and Monitoring of Alzheimer's Disease in Young Urban Residents Exposed to Air Pollution. J Alzheimers Dis. 2019;67(4):1147-1155. doi: 10.3233/JAD-181186. PMID: 30741678.

3. Grassi-Oliveira R, Bauer M E, Pezzi J C, Teixeira A L, Brietzke E. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder. Neuro Endocrinol. Lett. 2011; 32, 540–544

4. Hu Z, Zhang X, Chen S, Zhu R, Ma X. [Impact of unfractionated heparin on serum and liver tissue expression of heparanase in the liver injury of mice with sepsis]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2017 Dec;29(12):1087-1091. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.007. PMID: 29216941.

5. Meng ZQ, Li RJ, Zhang X. Levels of sulfite in three organs from mice exposed to sulfur dioxide, Inhal. Toxicol., 2005, vol. 17 (pg. 309-313).

6. Calderón-Garcidueñas L, Cross JV, Franco-Lira M, Aragón-Flores M, Kavanaugh M, Torres-Jardón R, et al. Brain immune interactions and air pollution: macrophage inhibitory factor (MIF), prion cellular protein (PrPC), Interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra), and interleukin-2 (IL-2) in cerebrospinal fluid and MIF in serum differentiate urban children exposed to severe vs. low air pollution. Frontiers in neuroscience. 2013;7:183.

7. Diamantopoulos AP, Larsen AI, Omdal R. Is it safe to use TNF-α blockers for systemic inflammatory disease in patients with heart failure? Importance of dosage and receptor specificity. Int J Cardiol. 2013 Sep 1;167(5):1719-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.112. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23245690.

8. Chen P, Shibata M, Zidovetzki R, Fisher M, Zlokovic BV, Hofman FM. Endothelin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation in ischemia and human brain-derived endothelial cell cultures, J. Neuroimmunol. 2001; vol. 116 (pg. 62-73).

9. 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. Journal of ethnopharmacology. 2020;256:112801.

10. Yan Y-l, Lin L-r, Zeng K, Lin C-z, Liang M, Li Y-z. Effect of patient end-tidal carbon dioxide levels on cerebral regional oxygen saturation and inflammatory cytokine concentrations in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy: a randomized controlled trial. Signa Vitae. 2022;18(6)

11. Chen Z, Liu N, Tang H, Gao X, Zhang Y, Kan H, et al. Health effects of exposure to sulfur dioxide, nitrogen dioxide, ozone, and carbon monoxide between 1980 and 2019: A systematic review and meta-analysis. Indoor air. 2022;32(11):e13170.

12. Lin Y, Jamison S, Lin W. (2012). Interferon-γ Activates Nuclear Factor-κ B in Oligodendrocytes through a Process Mediated by the Unfolded Protein Response. Plos One; 7(5): e36408

13. Wim S, De Boever Patrick BI, Luc IP. (2013). Neuroinflammation Induced by Air Pollution: Gene Expression Analysis in Laboratory Animals. Paper submitted within the scope of the Master's Thesis Master of Industrial Sciences GROUP T – Leuven Engineering College.

14. Cheng J, Tang Y, Cai X, Gong J. Long Noncoding RNAs Testis Development Related Gene 1 Aggravates Transforming Growth Factor-β1–Induced Fibrogenesis and Inflammatory Response of Cardiac Fibroblasts Via miR-605-3p/Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily-21 Axis. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2022;79(3):296-303.

15. Kandar CC, Sen D, Maity A. Anti-inflammatory potential of GSK-3 inhibitors. Current Drug Targets. 2021;22(13):1464-76.

16. Pardo CA, Farmer CA, Thurm A, Shebl FM, Ilieva J, Kalra S, Swedo S. Serum and cerebrospinal fluid immune mediators in children with autistic disorder: a longitudinal study. Mol Autism. 2017

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

Jan 5;8:1. doi: 10.1186/s13229-016-0115-7. PMID: 28070266; PMCID: PMC5217649.

17. Shaafi S, Ebrahimpour-Koujan S, Khalili M, Shamshirgaran SM, Hashemilar M, Taheraghdam A, et al. Effects of Alpha Lipoic acid supplementation on serum levels of oxidative stress, inflammatory markers and clinical prognosis among acute ischemic stroke patients: A randomized, double blind, TNS Trial. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2020;10(2):284.

18. Lin H, Dixon SG, Hu W, Hamlett ED, Jin J, Ergul A, et al. p38 MAPK is a major regulator of amyloid beta-induced IL-6 expression in human Microglia. Molecular Neurobiology. 2022;59(9):5284-98.

19. Jayaraj RL, Rodriguez EA, Wang Y, Block ML. Outdoor ambient air pollution and neurodegenerative diseases: the neuroinflammation hypothesis. Current environmental health reports. 2017;4:166-79.

20. Yan J, Liu J, Lin C Y, Anzgene A N, Csurhes P A, Pender M P, et al. Interleukin-6 gene promoter-572 C allele may play a role in rate of disease progres-sion in multiple sclerosis. Int. J.Mol. Sci. 2012; 13, 13667–1367

21. Szyszkowicz M. Ambient air pollution and daily emergency department visits for ischemic stroke in Edmonton, Canada, Int. J. Occup. Med. Environ. Health, 2008; vol. 21 (pg. 295-300).

22. Lin Y, Jamison S, Lin W. Interferon-γActivates Nuclear Factor-κ B in Oligodendrocytes through a Process Mediated by the Unfolded Protein Response. Plos One .2012; 7(5): e36408

23.Cai L, Bian M, Liu M, Sheng Z, Suo H,Wang Z, “et al”, Ethanol-induced neurodegeneration in NRSF/REST neuronal conditional knockout mice, Fei J,Neuroscience .2011; 181:196-205.

24. Goh KJ, Tian S, Shahrizaila N, Ng CW,Tan CT, Survival and prognostic factors of motor neuron disease in a multi-ethnic Asian population.Amyotroph Lateral Scler .2011;12(2):124-9.

25.Griffiths M, Neal J W, Gasque P.Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins. Int. Rev. Neurobiol. 2007; 82, 29–55

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]