

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۸
دوره ۱۱، شماره ۱، ص: ۱۱۱ - ۹۷
تاریخ دریافت: ۹۷/۰۳/۲۸
تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۰۱

تأثیر شش هفته تمرین هوازی بر شاخص‌های نروژنز و نروتروفیک در هیپوکمپ رت‌های جوان و میانسال

راضیه محمدی^۱ - ضیاء فلاح محمدی^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. ۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

چکیده

هدف از این پژوهش یافتن پاسخ این پرسش‌ها بود: آیا ورزش می‌تواند نروژنز را افزایش دهد و فاکتور نروتروفیک که برای نروژنز ضروری است آیا با ورزش افزایش می‌یابد؟ ۳۰ سر موش صحرایی به چهار گروه کنترل جوان، تمرین جوان، کنترل میانسال و تمرین میانسال تقسیم شدند. تمرین براساس اصل اضافه‌بار به مدت ۶ هفته و ۶ جلسه در هفته انجام گرفت. رت‌های جوان با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه و رت‌های میانسال با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه در روز اول دویدند. هر روز ۲ دقیقه به زمان دویدن اضافه شد تا به ۶۰ دقیقه در روز رسید. شاخص‌ها با روش الیزا اندازه‌گیری و از طریق روش آماری آزمون تعقیبی tukey تجزیه و تحلیل شد. بین وزن گروه‌های جوان تفاوت معناداری وجود نداشت ($\text{sig}=0.979$) و تفاوت بین گروه‌های میانسال معنادار بود ($\text{sig}=0.000$). Ki67 در گروه تمرینی جوان و میانسال به‌طور معناداری از گروه کنترل بیشتر بود؛ به ترتیب ($\text{sig}=0.002$) و ($\text{sig}=0.037$) Midkine در گروه تمرینی جوان در مقایسه با گروه کنترل جوان افزایش معنادار نداشت ($\text{sig}=0.134$). این شاخص در گروه تمرینی میانسال نیز افزایش یافت، ولی افزایش معناداری نداشت ($\text{sig}=0.557$). همبستگی بین Midkine و Ki67 معنادار بود ($r=0.407$) ($\text{sig}=0.029$). تمرین مداوم می‌تواند نروژنز را در رت‌های جوان و میانسال افزایش دهد. احتمالاً این نوع تمرین برای افزایش نروژنز و ملزومات آن یعنی فاکتورهای نروتروفیک مفید است.

واژه‌های کلیدی

Midkine، ki67، دویدن بر روی تردمیل، هیپوکمپ.

مقدمه

جامعه مدرن امروزی به سوی کاهش تحرک بدنی و همچنین افزایش میانگین سن افراد جامعه پیش می‌رود. جامعه ایران از این قاعده مستثنا نیست. آمار مربوط به سال ۱۳۹۱ نشان می‌دهد ۷ درصد جامعه ایران را افراد سالمند تشکیل می‌دهند. ظرف ۲۰ سال آینده این تعداد از دو برابر فراتر خواهد رفت و در ۳۰ تا ۴۰ سال آینده ایران به جامعه‌ای با اکثریت سالمند تبدیل خواهد شد (۱). این افزایش سن جامعه با افزایش انواع بیماری‌های مربوط به پیری همراه خواهد بود. از بیماری‌های مرتبط با افزایش سن می‌توان به آلزایمر (۲)، پارکینسون (۳) و سکته مغزی (۴) اشاره کرد.

پژوهش‌های دهه‌های اخیر نشان داده‌اند که تمرین ورزشی منظم به بهبود عملکرد مغز در دامنه وسیعی از پاسخ‌های سازگاری منجر می‌شود. بنابراین در بررسی شاخص‌های سلامت مغزی با دامنه وسیعی از شاخص‌ها مواجهیم. این شاخص‌ها تحت تأثیر یکدیگرند. بین ورزش و افزایش شاخص‌های تروفیک (فاکتورهای نروتروفیک پروتئین‌های کوچکی‌اند که اعمال تروفیک را در سلول‌های عصبی بر عهده دارند. این فاکتورها به وسیله اتصال به گیرنده‌های سطحی موجود در سلول‌ها عمل می‌کنند و موجب بقای نورونی می‌شوند. فاکتورهای نروتروفیک در تکامل، بقا، بلوغ، تکثیر، تمایز، جابه‌جایی نورونی و رشد دندریت و آکسون و همچنین تغییرپذیری سیناپسی و تنظیم اتصالات سیناپسی نقش اساسی ایفا می‌کنند (۵))، رابطه مستقیم و مثبت وجود دارد. برای مثال ورزش به افزایش نروژنز منجر می‌شود. همچنین می‌تواند آن را با افزایش تعداد سلول‌های آستروسیت، افزایش جریان خون و تولید نروتروفین‌ها حمایت کند (۶). تولید نورون‌های جدید در مغز بزرگسال یا نروژنز در مناطق خاصی در مغز رخ می‌دهد. دو ناحیه اصلی در تولید این نورون‌های جدید شناسایی شده‌اند: ناحیه ساب‌گرانول SGZ در دندیت گیروس Dentate gyrus (DG) و ناحیه زیربطنی (SVZ) در بطن‌های جانبی. این نواحی در تکثیر، تقسیم و تمایز نورون‌ها به نورون‌های بالغ نقش اساسی ایفا می‌کنند (۷). فعالیت فیزیکی به تکثیر، تمایز، بقا و بلوغ سلول‌های بنیادی (NPCs) به سلول‌های بالغ منجر می‌شود (۸). نروژنز در رت‌ها حدوداً تا ۱۱ ماهگی افزایش می‌یابد (۹). Ki67 پروتئین هسته‌ای است که در همه فازهای چرخه تولید سلولی به جز مرحله استراحت تولید شده و به عنوان یک نشانگر درون‌زاد تکثیر سلولی اندازه‌گیری می‌شود (۱۰). نروتروفین‌ها ممکن است در توسعه پلاستیسیته وابسته به فعالیت و بدین ترتیب در ریکاوری بعد از بیماری‌های عصبی مانند سکته مغزی نقش ایفا کنند (۱۱). ورزش و محیط غنی تأثیر مثبتی بر سلامت مغز دارد. تأثیرات مثبت محیط غنی

ممکن است با افزایش فاکتورهای نروتروفیک القا شود (۱۲). میدکاین (MK) فاکتور رشد متصل‌شونده به هپارین است که خواص نروتروفیک و محافظت نورونی دارد، آنژیوژنز را افزایش می‌دهد و به کاهش فعالیت آپوپتیک منجر می‌شود (۱۳).

افزایش سن با تغییرات میکروساختاری و ماکروساختاری مغز در ارتباط است (۱۴). انسان بین ۳۰ تا ۹۰ سالگی، ۱۵ درصد ماده خاکستری و ۲۵ درصد از ماده سفید مغز را از دست می‌دهد (۱۵). این تغییرات ساختاری شگرفت یکنواخت نیستند، یعنی در بخش‌های مختلف مغز با درصدهای متفاوتی رخ می‌دهند. به طوری که آتروفی در لوب‌های پیشانی، آهیانه و گیجگاهی مغز بیشتر از سایر بخش‌هاست (۱۶). فیچل و همکاران مشاهده کردند که تغییرات ساختاری مغز همراه با افزایش سن مستقل از جنس است و تفاوتی بین مرد و زن در این زمینه وجود ندارد (۱۴).

با افزایش سن سایز بخش‌های مختلف مغزی کاهش می‌یابد و ورزش به عنوان عامل مؤثری برای پیشگیری از آن پیشنهاد شده است. ورزش هوازی با شدت متوسط به صورت ۳ روز در هفته و به مدت ۱ سال به افزایش ۲ درصدی در اندازه هیپوکمپ چپ و راست منجر شد؛ درست برعکس فرایندی که با گذشت یک تا دو سال بر هیپوکمپ می‌افتد. نتایج پژوهش روی بزرگسالان نشان داد که ورزش هوازی به افزایش حجم بخش قدامی هیپوکمپ، جایی که دندیت گيروس در آن قرار دارد، منجر شده و سبب بهبود حافظه فضایی در این افراد شد. اندازه هیپوکمپ با مقدار BDNF سرم رابطه مستقیم دارد. این در حالی است که اندازه هسته‌های کودیت و هیپوتالاموس تحت تأثیر مداخله ورزشی قرار نگرفتند. ورزش هوازی همچنین به افزایش حجم ماده خاکستری و سفید در قشر پیش‌پیشانی انجامید (۱۷).

تمرین ورزشی با کاهش علائم چندین بیماری سیستم عصبی مانند آلزایمر (۱۸-۲۰) و سکت (۲۱) در ارتباط است. همان‌طور که بیان شد، تمرین ورزشی به تغییر فاکتورهای مرتبط با سلامتی مغز منجر می‌شود و بدین ترتیب در درمان بیماری‌ها مداخله ایجاد می‌کند. پژوهش‌های متعددی در این زمینه انجام گرفته است. برای مثال سیم و همکاران (۲۰۰۴) (۲۲) و ژانگ و همکاران (۲۰۱۳) (۲۳) به این نتیجه رسیدند که تمرین اجباری کوتاه‌مدت (۸-۱۴ روز) نمی‌تواند نروژنز را افزایش دهد. برای بهبود نروژنز تمرینات اجباری طولانی‌مدت (۴-۲ هفته‌ای) به مدت ۴۰-۲۰ دقیقه در هر جلسه مورد نیاز است (۲۵)، (۲۴). این در حالی است که برخی تحقیقات نشان دادند ورزش اختیاری روی ویل رانینگ به افزایش سه

تا چهار برابری در تعداد سلول‌هایی دندیت گيروس هیپوکمپ منجر می‌شود (۲۶). این نتایج تناقض تحقیقات پیشین را در مورد تأثیر ورزش بر روی نروژنز نشان می‌دهد.

با توجه به تأثیرات مثبت فعالیت ورزشی منظم با شدت متوسط بر روی سلامتی مغز و با توجه به اهمیت شایان توجه نروژنز در تولید نورون‌های جدید و اینکه نروژنز تا ۱۲-۱۱ ماهگی رت‌ها انجام می‌گیرد و بعد از این سن نروژنز در رت‌ها متوقف می‌شود، هدف از مطالعه حاضر عبارت از این است که آیا ورزش می‌تواند به ادامه نروژنز منجر شود؟ فاکتورهای دیگر چگونه تحت تأثیر ورزش قرار خواهند گرفت؟ از طرفی شاخص‌های بیان‌شده در پیشگیری و درمان بیماری‌ها مؤثرند. چنانکه آورده شد پاسخ شاخص‌های مختلف سلامتی مغز به ورزش متفاوت است. مهم‌ترین بخش مغز برای نروژنز هیپوکمپ است. شواهدی وجود دارد که سلول‌های جدید تشکیل‌شده در هیپوکمپ به قشر مخ مهاجرت می‌کنند (۲۷) و محیط مناسب برای رشد این سلول‌ها توسط عوامل فاکتورهای نروتروفیک قرار می‌گیرد. این فرایند می‌تواند در درمان و کاهش علائم بیماری‌های عصبی و تخریب عصبی مؤثر باشد. اختلالاتی مانند شناخت و کاهش حافظه با این دو بافت مهم مغز در ارتباط تنگاتنگ هستند. بنابراین هدف از این پژوهش بررسی پاسخ مغز موش‌های میانسال و جوان در پاسخ به پروتکل تمرینی است که شدت متوسط دارد و با ایجاد استرس اکسایشی کم شاخص‌هایی مانند نروتروفین‌ها را سرکوب نمی‌کند.

روش‌شناسی پژوهش

آزمودنی‌ها

در این تحقیق تجربی از ۱۵ سر رت نر ۴-۳ ماهه و ۱۵ سر رت نر ۱۴ ماهه استفاده شد. این رت‌ها در قفسه‌هایی (۴ سر در هر قفسه) تحت شرایط آزمایشگاهی دمای $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی 55 ± 5 درصد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته (روشنایی ۶ صبح و خاموشی ۶ عصر) قرار گرفتند. غذای استاندارد پلت و آب کافی تا آخر دوره تمرین در دسترس حیوانات قرار گرفت. پس از خریداری رت‌ها یک هفته با شرایط آزمایشگاهی جدید سازگار شدند و سپس به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل جوان، تمرین مداوم جوان، کنترل میانسال و تمرین مداوم میانسال تقسیم شدند. گروه کنترل در طول دوره تمرینی در قفس‌های خود نگهداری شدند و گروه‌های تمرینی شش هفته بر روی نوار گردان به تمرین پرداختند.

پروتکل تمرینی

حیوانات برای آشنایی با تردمیل به تمرین با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و به مدت ۵ روز پرداختند (۲۸). تمرین مداوم براساس اصل اضافه‌بار به مدت ۶ هفته و ۶ جلسه در هفته انجام گرفت. اضافه‌بار با اعمال افزایش زمان در تمرین مداوم انجام پذیرفت. در ابتدا و انتهای تمرین گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه انجام شد. شدت تمرین ۸۰ درصد VO_{2max} و شدت تمرینی برای گرم کردن و سرد کردن ۶۸ درصد VO_{2max} بود. رت‌ها با شوک الکتریکی به دویدن تحریک می‌شدند. این شوکر بر روی تردمیل تعبیه شده است (۲۹). هر رت از ابتدا تا انتهای جلسه تمرینی در لاین مخصوص به خودش قرار داده شد. گروه کنترل هر روز به اتاق تمرین انتقال داده شد تا در معرض محیط اتاق تمرین قرار گیرد (۳۰). رت‌ها با سرعت ۲۷ متر بر دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه در روز اول دویدند. هر روز ۲ دقیقه به زمان دویدن آنها اضافه شد تا به ۶۰ دقیقه در روز رسید (۳۱). این سرعت برای رت‌های میانسال ۲۰ متر بر دقیقه بود. براساس پژوهش شفرود و همکاران این سرعت دویدن دارای تقاضای انرژی مصرفی $7/6$ میلی‌لیتر اکسیژن در 100 گرم بدن بر دقیقه است (۳۲).

بافت‌برداری و اندازه‌گیری فاکتورها

رت‌ها با فاصله ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی با کتامین و زایلازین (کتامین $80-60$ mg/kg و زایلازین 8 mg/kg) که به‌صورت درون‌صفاقی تزریق شد، بی‌هوش شدند. مغز آنها با دقت از جمجمه خارج و هیپوکمپ از سایر بخش‌ها جدا شد و به‌سرعت در نیتروژن مایع قرار گرفت. سپس بافت‌ها به یخچال -۸۰ درجه انتقال یافت. فاکتورهای مورد مطالعه با کیت الایزا (Zellbio GmbH) ساخت آلمان اندازه‌گیری شدند. درجه حساسیت روش 0.02 ng/ml بود. بافت‌های یخ‌زده در یخچال در هاون پر از ازت مایع قرار گرفت و درحالی‌که در مایع شناور بودند، کوبیده شدند. پیش از اینکه پودر به‌دست‌آمده حالت خود را از دست بدهد، به‌سرعت میزان 100 میلی‌گرم از آن در میکروتیوب قرار گرفت و 1 سی‌سی از بافر فسفات سالین به آن اضافه شد. سپس به مدت ۱ دقیقه روی دستگاه شیکر مدل (IKA MS 3D digital) ساخت آمریکا قرار داده شد. مراحل انجام الایزا برای اندازه‌گیری متغیرها انجام گرفت. اندازه‌گیری شاخص‌ها با استفاده از روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA) و کیت مخصوص نمونه‌های رت براساس دستور کارخانه سازنده اندازه‌گیری شد. الایزا با ماشین Biotec ELX808 خوانده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

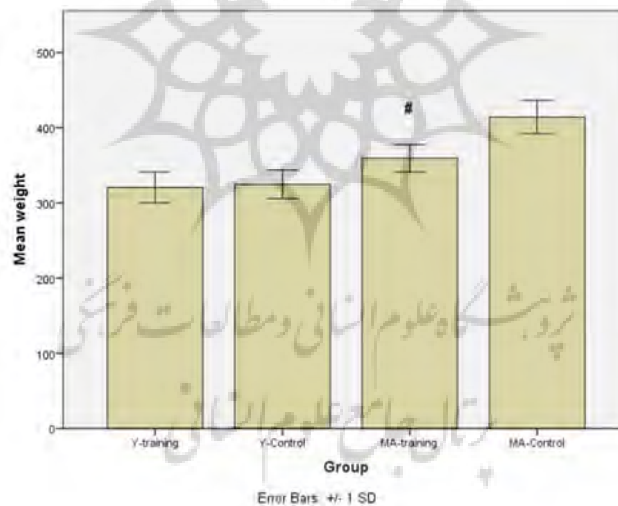
ابتدا به منظور تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. سپس به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و کنترل از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یکطرفه استفاده شد. همچنین از آزمون تعقیبی tukey در سطح معناداری $P \leq 0/05$ برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS 22 انجام گرفت. به منظور بررسی همبستگی بین شاخص‌ها از همبستگی پیرسون استفاده شد.

نتایج

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار در نمودارها ارائه شده‌اند که هر شاخص به تفکیک بررسی خواهد شد.

تغییرات وزن در گروه‌های پژوهش

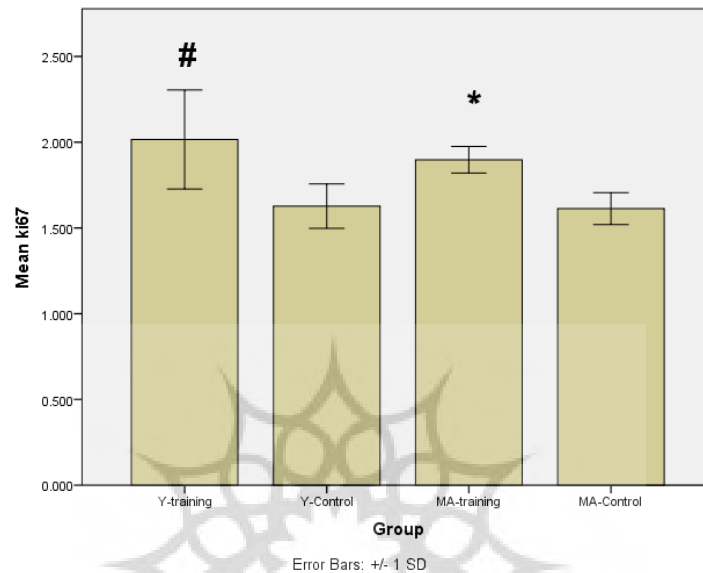
همان‌گونه که از نمودار ۱ مشخص است، تمرین دویدن بر روی تردمیل به تغییر معنادار در وزن رت‌های جوان منجر نشد، ولی وزن رت‌های میانسال تحت تأثیر ورزش قرار گرفت.



نمودار ۱. میانگین وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف. بین گروه‌های جوان تمرینی (mean: ۳۲۰/۵۶، SD: ۲۰/۵۳) و کنترل جوان (mean: ۳۲۴/۶۷، SD: ۱۸/۸۱۱) تفاوت معناداری وجود نداشت (sig=۰/۹۷۹)، # تفاوت بین گروه‌های میانسال تمرینی (mean: ۳۵۹/۳۸، SD: ۱۸/۲۱۳) و کنترل (mean: ۴۱۴/۱۷، SD: ۲۲/۱۲۲) معنادار بود (sig=۰/۰۰۰).

تغییرات ki67 هیپوکمپ در گروه‌های پژوهش

سطح ki67 به صورت ng/ml در نمودار ۲ آورده شده است. همان‌گونه که دیده می‌شود این فاکتور هم در رت‌های جوان و هو در رت‌های میانسال تحت تأثیر دوره تمرینی قرار گرفته است.

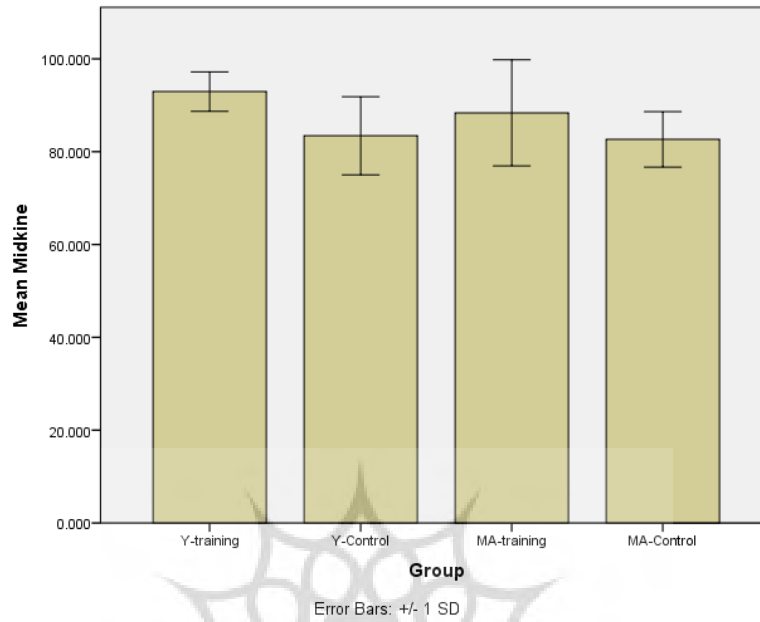


نمودار ۲. میانگین ki67 هیپوکمپ در گروه‌های مختلف

Ki67 در گروه تمرینی جوان (mean: ۲/۰۱۵۸۹، SD: ۰/۲۸۸۶۵۴) به طور معناداری از گروه کنترل (mean: ۱/۶۲۶۸۳، SD: ۰/۱۲۹۶۸۸) بیشتر بود (sig=۰/۰۰۲)؛ این شاخص در گروه تمرینی میانسال (mean: ۱/۸۹۷۵۰، SD: ۰/۰۷۷۳۶۹) به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل میانسال (mean: ۱/۶۱۲۵۰، SD: ۰/۰۹۲۹۹۶) بود (sig=۰/۰۳۷).

تغییرات Midkine هیپوکمپ در گروه‌های پژوهش

سطح ki67 به صورت ng/ml در نمودار ۳ آورده شده است. همان‌گونه که مشخص است تمرین به افزایش این فاکتور در هر دو رده سنی منجر شده است، اما این تغییر معنادار نبود.



نمودار ۳. میانگین Midkine هیپوکمپ در گروه‌های مختلف. Midkine در گروه تمرینی جوان

(mean: ۹۲/۹۴۲۲۲، SD: ۴/۲۴۷۴۸۷) در مقایسه با گروه کنترل جوان (mean: ۸۳/۴۲۵۰۰، SD: ۸/۴۲۲۱۱۶)

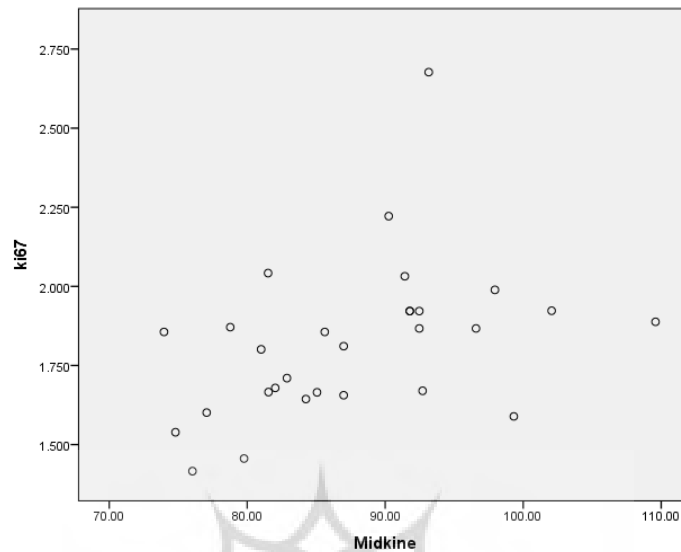
تفاوت معنادار نداشت (sig=۰/۱۳۴) این شاخص در گروه تمرینی میانسال (mean: ۸۸/۳۵۸۷۵، SD: ۱۱/۴۳۲۵۲۷)

و کنترل میانسال (mean: ۸۲/۶۵۱۶۷، SD: ۵/۹۷۵۷۰۲) نیز تفاوت معنادار نداشت

(sig=۰/۵۵۷)

همبستگی بین فاکتورهای اصلی پژوهش

نمودار ۴ همبستگی پیرسون میان Midkine و ki67 را نشان می‌دهد. همبستگی میان این دو شاخص معنادار بود که نشان می‌دهد هر دو فاکتور با الگوی شبیه به هم تغییر کردند و ورزش به تغییر همسوی این فاکتورها منجر شد.



نمودار ۴. همبستگی پیرسون بین midkine و Ki67 معنادار بود
(Pearson Correlation = ۰/۴۰۷). (sig=۰/۰۲۹)

بحث و نتیجه‌گیری

براساس نتایج تحقیقات نروژنز با افزایش سن کاهش می‌یابد و این کاهش با کاهش شاخص‌های نروتروفیک در مغز همراه است (۳۳). بنابراین با افزایش سن با کاهش تولید سلول‌های جدید در مغز مواجهیم. همان‌گونه‌که نتایج این پژوهش نشان داد تمرین ورزشی ۶ هفته‌ای فاکتور نروژنزی را در هیپوکمپ رت‌های جوان و میانسال افزایش داد و این افزایش در گروه میانسال کمتر از گروه جوان بود. از نتایج همسو با پژوهش حاضر می‌توان به پژوهش وانپراگ و همکاران اشاره کرد. آنها دریافتند که تمرین اختیاری بر روی تردمیل می‌تواند نروژنز را هم در رت‌های جوان و هم رت‌های مسن افزایش دهد (۳۴). همچنین در حمایت از نتایج ما Xiaoxing و همکاران نشان دادند که تمرین دویدن روی تردمیل می‌تواند نروژنز و همچنین سطوح mRNA BDNF هیپوکمپ مایس‌ها را افزایش دهد. تمرین دویدن بر روی تردمیل بدین‌صورت انجام گرفت که در هفته اول و دوم مایس‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و به مدت ۳۰ دقیقه

دویدند و در دو هفته نهایی مدت زمان دویدن به ۴۵ دقیقه افزایش یافت، درحالی که سرعت به صورت ثابت باقی ماند (۳۵).

از طرف دیگر از پژوهش‌های ناهمسو با تحقیق کنونی می‌توان به کار توماس هاوسر و همکاران (۲۰۰۹) اشاره کرد. این محققان گزارش کردند که دویدن اختیاری تأثیری بر نروژنز، تکثیر نورونی و آپوپتوز نداشت. در این مطالعه از موش‌های وحشی استفاده شد. محققان بیان کردند عدم افزایش نروژنز احتمالاً قرار گرفتن در استرس محیط آزمایشگاه بوده است (۳۶). از جمله دلایل این نتایج می‌توان گفت احتمالاً شدت تمرین اختیاری برای افزایش نروژنز کافی نبوده است. همان‌گونه که در روش پژوهش بیان شد، روش تمرینی پژوهش کنونی دویدن مداوم بر روی تردمیل با شدت ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود و عدم همسویی نتایج حاصل از این دو پژوهش احتمالاً مربوط به شدت تمرین است، زیرا در تمرین اختیاری شدت تمرینی علاوه بر غیر قابل کنترل بودن، در مقایسه با دویدن بر روی تردمیل پایین نیز است. پژوهشگران عنوان کردند احتمالاً برای تأثیر گذاشتن بر شاخص‌های رفتاری به تغییرات پیچیده‌تری در مغز نیاز داشته باشیم. محققان متعددی بیان کرده‌اند که برای تأثیر روی نروژنز و افزایش پلاستیسیته و تغییرات رفتاری ممکن است برنامه‌های تمرینی بلندمدت‌تر و شدیدتر نتایج بهتری را نشان دهند (۳۸، ۳۷).

نوکیا و همکاران (۲۰۱۶) به مقایسه تأثیر انواع ورزش بر روی شاخص‌های سلامت مغز پرداختند. این محققان تمرین هوازی، تمرین اینتروال و تمرین مقاومتی ۳ بار در هفته را برای رت‌های اسپراگ داوولی نر بالغ به کار بردند. هر سه نوع تمرین ۸-۶ هفته انجام گرفت و شاخص ki67 که شاخص نروژنز است، در بافت هیپوکمپ رت‌ها اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد تمرین مقاومتی به افزایش سطح پروتئینی ki67 که شاخص تکثیر نورونی است منجر نشد. همچنین بلوغ و بقای نوروون‌های تازه متولدشده در این رت‌ها افزایش نیافت. در مقایسه ۳ نوع تمرین، تمرین دویدن هوازی بهترین نتایج را برای نروژنز در هیپوکمپ القا کرد (۳۹). نتایج این پژوهش با تحقیق حاضر همسوست. تمرین استفاده‌شده پژوهش کنونی تمرین مداوم و هوازی ۶ هفته‌ای بود. بهترین پاسخ نروژنز به تمرین هوازی را می‌توان به مسافت دویدن مربوط دانست. این محققان بیان کردند بین مسافت دویدن و مقدار نروژنز هیپوکمپ بزرگسال همسویی مثبتی وجود دارد. مسافت دویدن در تمرین دویدن هوازی بیشتر از سایر تمرینات بود. نکته جالب توجه اینجاست که این افزایش نروژنز با تمرین هوازی فقط مربوط به هیپوکمپ نبود و SVZ را نیز در برمی‌گرفت.

افزایش سن با افزایش احتمال بروز بیماری‌های مختلفی همراه است و بهترین راه برای کاهش عوارض ناشی از افزایش سن پیشگیری از بروز عوارض است. در این میان ورزش مداوم به‌دلیل ایجاد آسیب‌دیدگی کمتر مورد توجه افراد قرار گرفته است. پژوهش حاضر با بررسی تأثیر تمرین طولانی‌مدت بر روی فاکتورهای نروژنز و نروتروفیک به بررسی این موضوع پرداخت که آیا می‌توان با انجام ورزش از کاهش تعداد نورون‌های مغزی که با افزایش سن رخ می‌دهد (۴۰) پیشگیری کرد؟ نتایج نشان داد ورزش دویدن بر روی تردمیل می‌تواند این تغییر مثبت را در فاکتورها ایجاد کند. احتمالاً افزایش تعداد نورون‌های که از ورزش ناشی می‌شود، می‌تواند در پیشگیری از دامنه وسیعی از بیماری‌های عصبی مفید واقع شود.

همچنین افزایش تعداد نورون‌ها می‌تواند در بهبود فرایندهایی مانند یادگیری و شناخت مفید باشد (۴۱). پژوهش‌های انجام‌گرفته در مورد تأثیر ورزش بر روی اندازه مغز، بیان می‌کنند که ورزش از کاهش اندازه مغز که با افزایش سن رخ می‌دهد، جلوگیری می‌کند. ورزش هوازی با شدت متوسط به‌صورت ۳ روز در هفته و به مدت ۱ سال به افزایش ۲ درصدی در اندازه هیپوکمپ چپ و راست منجر شد. درست برعکس فرایندی که با گذشت یک تا دو سال بر هیپوکمپ می‌افتد. نتایج پژوهشی روی بزرگسالان نشان داد که ورزش هوازی به افزایش حجم بخش قدامی هیپوکامپ، جایی که دندیت‌گیروس در آن قرار دارد، منجر شده و موجب بهبود حافظه فضایی در این افراد شد. اندازه هیپوکمپ با مقدار BDNF سرم رابطه مستقیم دارد (۴۰).

حجم هیپوکمپ و لوب گیجگاهی میانی در افراد بزرگسال دارای آمادگی بدنی مناسب بزرگ‌تر است (۴۲، ۴۳). اندازه بزرگ‌تر هیپوکمپ با بهبود حافظه فضایی رابطه مستقیم دارد (۴۲).

در بیشتر پژوهش‌ها شاخص‌های مربوط به نروژنز و نروتروفیک که برای تولید و ادامه حیات نورون ضروری هستند، جدا بررسی شده‌اند و پژوهش‌هایی که این دو فاکتور وابسته به هم را بررسی کنند، محدودند.

براساس نتایج این پژوهش، تمرین دویدن بر روی تردمیل به کاهش وزن رت‌های میانسال منجر می‌شود، درحالی‌که بر وزن رت‌های جوان تأثیر معناداری ندارد. احتمالاً بتوان از این پروتکل تمرینی برای کاهش وزن در افراد میانسال استفاده کرد. از طرف دیگر احتمالاً تمرین با این شدت برای رت‌های میانسال پرشدت است و شاید بیش‌تر تمرینی رخ داده که به کاهش وزن منجر شده است.

همبستگی مثبت بین فاکتور نروژنز و فاکتور نروتروفیک از نتایج مهم این تحقیق به‌شمار می‌رود. فاکتور نروتروفیک با ایجاد محیطی مناسب برای سلول نرونی جدید از ادامه حیات آن حمایت می‌کند و بقای سلولی را افزایش می‌دهد.

فاکتورهای نروتروپیک نقش اساسی در جلوگیری از مرگ سلولی ایفا کرده و تعداد نوروئین‌های موجود در بافت‌ها را تنظیم می‌کنند. به‌عبارت دیگر نوروئین‌هایی که از محافظت نرونی کافی برخوردارند، به بقای خود ادامه می‌دهند، درحالی‌که نوروئین‌های دیگر می‌میرند. این فاکتورها به آکسون نوروئین‌ها متصل می‌شوند. اتصال لیگاند-گیرنده موجب فعال شدن مسیر بقای نرونی در جسم سلولی می‌شود. فاکتورهای نروتروفیک همچنین نقش مهمی در آنژیوژنز که یکی دیگر از فاکتورهای مهم در ادامه حیات سلول جدید است، ایفا می‌کنند (۴۴).

افزایش فاکتور نروتروفیک در این پژوهش معنادار نبود، ولی همان‌طور که از نمودار مشخص بود، افزایش در گروه‌های تمرینی مشاهده می‌شود. نکته مهم این است که این افزایش با تغییرات نروژنز همسوست. بنابراین طبق نتایج به‌دست‌آمده تولید سلول‌های عصبی جدید در هیپوکمپ هر دو رده سنی مشاهده شد و این نوروئین‌ها توسط تغییرات هرچند غیر معنادار فاکتور نروتروفیک حمایت می‌شوند تا به حیات خود ادامه دهند. پس تمرین ورزشی توانسته با الگویی مشخص سطوح این فاکتورها را در هیپوکمپ رت‌های جوان و همچنین میانسال تغییر دهد. بنابراین احتمالاً می‌توان از این نوع تمرین برای بهبود نروژنز و فاکتور ملزوم آن یعنی فاکتور نروتروفیک در افراد جوان و میانسال استفاده کرد. احتمالاً با این نوع تمرین ورزشی می‌توان از کاهش تعداد نوروئین‌های مغز که با افزایش سن با آن مواجهیم، جلوگیری کرد. همچنین احتمالاً با انجام تمرین دوییدن طولانی مدت احتمال بروز انواع بیماری‌های عصبی کاهش خواهد یافت.

منابع و مآخذ

1. Kargarfard M, Chitsaz A, Azizi SJJ. Effects of an 8-Week Aquatic Exercise Training on Balance in Patients with Parkinson's Disease. 2012;30(178).
2. Finch CE, Cohen DMJ. Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypotheses. 1997;143(1):82-102.
3. Martínez-Cerdeño V, Noctor SC, Espinosa A, Ariza J, Parker P, Oraşji S, et al. Embryonic MGE precursor cells grafted into adult rat striatum integrate and ameliorate motor symptoms in 6-OHDA-lesioned rats. 2010;6(3):238-50.

4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. 2012;380(9859):2197-223.
5. Parkash V, Lindholm P, Peränen J, Kalkkinen N, Oksanen E, Saarma M, et al. The structure of the conserved neurotrophic factors MANF and CDFN explains why they are bifunctional. 2009;22(4):233-41.
6. Ma C-L, Ma X-T, Wang J-J, Liu H, Chen Y-F, Yang YJBbr. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. 2017;317:332-9.
7. Lin R, Iacovitti LJBBr. Classic and novel stem cell niches in brain homeostasis and repair. 2015;1628:327-42.
8. Zhao C, Teng EM, Summers RG, Ming G-l, Gage FHJJoN. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. 2006;26(1):3-11.
9. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FHJJoN. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. 1996;16(6):2027-33.
10. Kee N, Sivalingam S, Boonstra R, Wojtowicz JJonm. The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis. 2002;115(1):97-105.
11. Schinder AF, Poo M-mJTin. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. 2000;23(12):639-45.
12. Johansson BBJS. Brain plasticity and stroke rehabilitation: the Willis lecture. 2000;31(1):223-30.
13. Kadomatsu K, Muramatsu TJCl. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. 2004;204(2):127-43.
14. Fjell AM, Westlye LT, Amlien I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, et al. Minute effects of sex on the aging brain: a multisample magnetic resonance imaging study of healthy aging and Alzheimer's disease. 2009;29(27):8774-83.
15. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. 2003;58(2):M176-M80.
16. Raz NJNr. Decline and compensation in aging brain and cognition: Promises and constraints. 2009;19(4):411.
17. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. 2006;61(11):1166-70.
18. Arcoverde C, Deslandes A, Rangel A, Rangel A, Pavão R, Nigri F, et al. Role of physical activity on the maintenance of cognition and activities of daily living in elderly with Alzheimer's disease. 2008;66(2B):323-7.
19. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. 2008;300(9):1027-37.
20. Rolland Y, van Kan GA, Vellas BJJotAMDA. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. 2008;9(6):390-405.

21. Ploughman M, Austin MW, Glynn L, Corbett DJTsr. The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies. 2015;6(1):13-28.
22. Sim Y-J, Kim S-S, Kim J-Y, Shin M-S, Kim C-JJNL. Treadmill exercise improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of neuronal cells in gerbils. 2004;372(3):256-61.
23. Zhang Y, Zhang P, Shen X, Tian S, Wu Y, Zhu Y, et al. Early exercise protects the blood-brain barrier from ischemic brain injury via the regulation of MMP-9 and occludin in rats. 2013;14(6):11096-112.
24. Song M-K, Seon H-J, Kim I-G, Han J-Y, Choi I-S, Lee S-GJAorm. The effect of combined therapy of exercise and nootropic agent on cognitive function in focal cerebral infarction rat model. 2012;36(3):303-10.
25. Shimada H, Hamakawa M, Ishida A, Tamakoshi K, Nakashima H, Ishida KJBbr. Low-speed treadmill running exercise improves memory function after transient middle cerebral artery occlusion in rats. 2013;243:21-7.
26. Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, Chen J, Kwon C-H, Kernie SG, et al. TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. 2008;59(3):399-412.
27. Saha B, Peron S, Murray K, Jaber M, Gaillard AJScr. Cortical lesion stimulates adult subventricular zone neural progenitor cell proliferation and migration to the site of injury. 2013;11(3):965-77.
28. Borzykh A, Kuzmin I, Mart'ianov A, Borovik A, Sharova A, Tarasova O, et al. Changes of rat respiratory and locomotory muscles during aerobic exercise training in continuous and interval regimens. 2012;57(5):684-9.
29. Siamilis S, Jakus J, Nyakas C, Costa A, Mihalik B, Falus A, et al. The effect of exercise and oxidant-antioxidant intervention on the levels of neurotrophins and free radicals in spinal cord of rats. 2009;47(6):453.
30. Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SOJEJoN. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. 2011;33(7):1264-74.
31. Chilibeck P, Bell G, Farrar R, Martin TJCjop, pharmacology. Higher mitochondrial fatty acid oxidation following intermittent versus continuous endurance exercise training. 1998;76(9):891-4.
32. Shepherd R, Gollnick PJPA. Oxygen uptake of rats at different work intensities. 1976;362(3):219-22.
33. Mathews KJ, Allen KM, Boerrigter D, Ball H, Shannon Weickert C, Double KLJAc. Evidence for reduced neurogenesis in the aging human hippocampus despite stable stem cell markers. 2017;16(5):1195-9.
34. Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FHJPotNAoS. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. 1999;96(23):13427-31.

35. Ma X, Hamadeh MJ, Christie BR, Foster JA, Tarnopolsky MAJ. Impact of treadmill running and sex on hippocampal neurogenesis in the mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. 2012;7(4):e36048.
36. Hauser T, Klaus F, Lipp H-P, Amrein IJB. No effect of running and laboratory housing on adult hippocampal neurogenesis in wild caught long-tailed wood mouse. 2009;10(1):43.
37. Patten AR, Sickmann H, Hryciw BN, Kucharsky T, Parton R, Kernick A, et al. Long-term exercise is needed to enhance synaptic plasticity in the hippocampus. 2013;20(11):642-7.
38. Inoue K, Okamoto M, Shibato J, Lee MC, Matsui T, Rakwal R, et al. Long-term mild, rather than intense, exercise enhances adult hippocampal neurogenesis and greatly changes the transcriptomic profile of the hippocampus. 2015;10(6):e0128720.
39. Nokia MS, Lensu S, Ahtiainen JP, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. 2016;594(7):1855-73.
40. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. 2011;108(7):3017-22.
41. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AFJ. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. 2008;9(1):58.
42. Sherwood CC, Subiaul F, Zawadzki TWJ. A natural history of the human mind: tracing evolutionary changes in brain and cognition. 2008;212(4):426-54.
43. Dunbar RIJA. The social brain: mind, language, and society in evolutionary perspective. 2003;32(1):163-81.
44. Lindholm P. Novel CDF/MANF protein family: molecular structure, expression and neurotrophic activity. 2009.