فیزیولوژی ورزشی دوره ۱۱، شماره ۴۴، زمستان ۱۳۹۸. صص ۱۶۰-۱۴۳

مقالهٔ پژوهشی

اثر پیش‌آماده‌سازی با یک نوع برنامهٔ تمرین شناختی ورزشی بر بیان ژن‌های Ntrk2، نسبت Bcl2/Bax و عوارض ناشی از سکتهٔ مغزی

سارا سرحدی[1]، فرشته شهیدی[2]، زکیه کشاورزی[3]

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران (نویسندهٔ مسئول)
۳. دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

چکیده

یک رویکرد باارزش برای افزایش سطح سلامت و کاهش آسیب‌های مغزی، انجام‌دادن فعالیت ورزشی و فعالیت شناختی است. پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر برنامهٔ تمرین ورزشی شناختی بر عوامل و عوارض دخیل در سکتهٔ مغزی انجام شد. در این مطالعه، ۳۰ سر رت نژاد ویستار (هشت هفته و با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) به‌طور تصادفی به سه گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی، کنترل (سالم و بدون مداخلهٔ ورزشی) و ایسکمی تقسیم شدند. تمرین در گروه شناختی ورزشی شامل شنا در ماز آبی موریس به‌مدت سه هفته و در هر هفته، سه روز و در هر روز، چهار بار با فاصلهٔ ۱۰ دقیقه بود. پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها تحت ایسکمی گلوبال قرار گرفتند. بیان ژن‌های Ntrk2 و Bcl2/Bax بافت مغز با تکنیک Real-Time PCR سنجیده شد و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه‌وتحلیل شد. نتایج، افزایش معناداری را در میزان بیان‌ژن Ntrk2 در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی نسبت به دو گروه کنترل و ایسکمی نشان داد ($P \leq 0.05$). همچنین، بیان‌ژن Bcl2/Bax در گروه کنترل نسبت به دو گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی و ایسکمی به‌طور معنادار بیشتر بود ($P \leq 0.05$). نمرهٔ اختلال نورولوژیک و اختلال حسی-حرکتی در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی نسبت به دو گروه کنترل و ایسکمی کاهش معناداری یافت ($P \leq 0.05$). به‌نظر می‌رسد پیش‌آماده‌سازی با تمرین شناختی ورزشی قادر به افزایش میزان بیان ژن‌های Ntrk2 و Bcl2/Bax و کاهش نمرهٔ اختلال نورولوژیک و اختلال حسی-حرکتی در فرایند ایسکمی است.

واژگان کلیدی: سکتهٔ مغزی، Ntrk2، تمرین شناختی.

1. Email: Sara.sarhaddi@gmail.com
2. Email: fe-shahidi@srttu.edu
3. Email: zakieh_keshavarzi@yahoo.com

مقدمه

سکتهٔ مغزی یکی از مضرترین و خطرناک‌ترین بیماری‌های جهان و یکی از علل اصلی مـرگ‌ومیـر در کشورهای پیشرفته و درحال‌توسعه است که هنوز ماهیت مبهم این بیماری کشف نشده است (۱). در سکته، میزان اکسیژن و به‌دنبال آن میزان برداشـت رادیکال‌های آزاد کاهش می‌یابد و گونه‌های فعال اکسیژن افزایش می‌یابند. تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن و اختلال در دفاع آنتی‌اکسیدانی مکانیسم اصلی تنش اکسیداتیو در سلول است. تنش اکسیداتیو می‌تواند باعث فعال‌شدن انواع پاسخ‌های سلولی مانند بیان غیرطبیعی پروتئین و اختلال در میتوکندری شود که درنهایت به آپوپتوز یا مرگ سلولی منجر مـی‌شود (۲). عناصر کلیدی آپوپتوز که به‌شدت در مغز بیان و تنظیم می‌شوند، توسط خانوادهٔ Bcl2[1] تنظیم می‌شوند که از دو فاکتور پروآپوپتوزی و ضدآپوپتوز تشکیل شده‌اند. فاکتورهای پروآپوپتوز مانند Bax [2] و Bak[3] باعث نفوذپذیری غشای بیرونی میتوکندری و به‌دنبال آن، انتشار سیتوکروم c به داخل سیتوزول می‌شوند؛ درنتیجه، مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپازها فعال می‌شود. ازطرف‌دیگر، Bcl2 به‌عنوان یک عامل ضدآپوپتوزی می‌تواند با مهار فعال‌شدن Bax یا Bak، آپوپتوز را مسدود کند (۴، ۳). امروزه نشان داده شده است که با کمک پیش‌شرطی‌سازی از طریق ورزش می‌توان حفاظت عصبی مؤثر در مغز ایجاد کرد. پیش‌آماده‌سازی[4] پدیده‌ای درون‌زاد است که در اثر ایسکمی‌های آسیب‌زننده، اما در حد زیرکشنده در سلول‌ها به‌وجود می‌آید و باعث القای پاسخ‌های سازشی و حفاظتی در برابر آسیب ایسکمی شدید بعدی می‌شود (۵). فعالیت بدنی با ایجاد تغییرات محافظت‌کنندهٔ عصبی ازجمله یکپارچگی واحد عصبی-عروقی (۶) افزایش نوروژنز مغزی (۷)، کاهش شرایط آپوپتوزی (۱) و افزایش بیان پروتئین‌های نوروتروفینی (۸) تغییرات مهمی را ایجاد می‌کند. نوروتروفین‌ها پروتئین‌های کوچکی هستند که با اتصال به گیرنده‌های نوروتروفیک تیروزین کیناز (Ntrk)[5] موجود در سطح سلول‌ها اعمال گوناگونی ازجمله تشکیل، بقا و نگهداری اتصال‌های عصبی و تنظیم خاصیت انعطاف‌پذیری سیناپسی را در سلول‌های عصبی برعهده دارند (۲). در هنگام انواع فعالیت‌های ورزشی، افزایش موضعی در نوروتروفین-چهار (NT-4)[6] و فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز (BDNF)[7]، دو پروتئین با بیشترین میل اتصال برای گیرندهٔ Ntrk در سلول‌های عصبی مغز روی می‌دهد. اتصال این نوروتروفین‌ها به گیرندهٔ Ntrk2 بـسیاری از مولکـول‌هـای وابـسته

1. B-Cell Lymphoma 2
2. BCL2 Associated X
3. Bcl-2 Homologous Antagonist/Killer
4. Ischemic Precoditioning
5. Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase
6. Neurotrophin-4
7. Brain Derived Neurotrophic Factor

بـه مـسیرهای سیگنالینگ متفاوتی را فعال می‌کند. براساس تعدادی از مطالعات، تغییـرات در سـیگنالیگ مسیر Ntrk2 برای اثرگذاری ورزش بـر مغز ضروری است و می‌توانـد شکل‌پذیری و انتقال سیناپسی را تعدیل کند؛ زیرا، بلوک‌کردن این مسیر سـیگنالینگ، حافظـه و یـادگیری ناشی از ورزش را در جوندگان مهار می‌کند (۹-۱۱). بسیاری از پژوهشگران با استفاده از رویکردها و برنامه‌های تمرینی متفاوت به بررسی اثرهای ورزش و فعالیت بدنی بر دستگاه عصبی پرداخته‌اند، اما سؤالی که امروزه دغدغهٔ بسیاری از پژوهشگران علوم اعصاب و علوم ورزشی در این زمینه است، این است که کدام روش تمرین بهترین و بیشترین حفاظت عصبی را در مغز ایجاد می‌کند. از قدیم این باور وجود داشته است که داشتن زندگی فعال و چالش‌برانگیز می‌تواند از بیماری‌های شناختی جلوگیری کند و عملکرد مغز را بهبود بخشد. دراین‌میان، شواهد و مدارک روبه‌افزایش از مدل‌های تمرینات حیوانی نشان می‌دهند که تمرینات جسمانی-شناختی یعنی ایجاد شرایطی که دربردارندهٔ فرصت برای تمرین بدنی همراه با تجربه‌های یادگیری و تعامل اجتماعی است و می‌تواند پیشرفت و عملکرد مغز را در زندگی بهبود دهد. بسیاری از مطالعات حیوانی تغییرات سلولی، ساختاری و رفتاری را طی تمرینات شناختی و بدنی نشان می‌دهند (۱۲). امروزه، یکی از شیوه‌های نوین تمرینی برای جلوگیری و بهبود نقائص حرکتی و شناختی افراد، تلفیق شیوه‌های تمرینی متفاوت ازجمله تمرینات شناختی و حرکتی است. مداخله‌های شناختی و حرکتی مداخله‌هایی هستند که یک تکلیف شناختی را با تمرین جسمانی ترکیب می‌کنند (۱۳)؛ همچون انجام تمرین در محیط‌های چالش‌برانگیز مانند ماز آبی (۱۴، ۱۲). گومز[1] و همکاران (۱۵) عنوان می‌کنند که با فعال‌شدن گیرندهٔ Ntrk2 در ماز آبی موریس مسیرهای وابسته به تکثیر، تمایز و بقای سلول‌های نـورونی در مغز، تقویت حافظهٔ دراز مدت و نیز افزایش نقـل‌وانتقـال‌های سیناپسی افزایش می‌یابد. این پژوهشگران با استفاده از پروتکل تمرین در ماز آبی نشان دادند که میزان بیان گیرندهٔ Ntrk2 در طی یک دوره تمرین شش و ۲۰ روزه نسبت به گروه شنا و کنترل افزایش معناداری را نشان می‌دهد. آن‌ها بیان کردند که انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند BDNF به احتمال زیاد کاندیداهای واسطهٔ فرایندهای مولکولی مرتبط با تجربه هستند. به‌طور خاص، شواهد روبه‌افزایش نشان‌دهندهٔ دخالت BDNF در یادگیری و وقایع حافظه‌اند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که هرگونه یادگیری بیان mRNA BDNF را در مغز القا می‌کند. اهمیت فیزیولوژیک تغییرات در بیان نوروتروفین‌ها مبتنی‌به دردسترس‌بودن گیرنده‌های انتقال سیگنال مناسب ازجمله Ntrk2 است (۱۵). تأثیر مثبت تمرینات شناختی فقط به مدل‌های حیوانی محدود نیست. در مطالعه‌ای که تین[2] و همکاران (۱۶) انجام دادند، نشان دادند افرادی که شغل‌های قبلی آن‌ها نیازمند مهارت‌های

1. Gomez
2. Then

زبانی بیشتر و ارتباطات بیشتر بوده است، در سنین سالمندی عملکرد بهتری در عملکردهای شناختی داشته‌اند و سرعت زوال قوای شناختی آن‌ها کمتر بوده است. اثرهای شیوه‌های متفاوت تمرین بدنی و شناختی بر بیماری‌های وابسته به مغز به مربیان کمک می‌کند تا راهکارهای مؤثرتری را برای آموزش با هدف پیشگیری و توان‌بخشی افراد ارائه دهند. نتیجهٔ برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که تعامل تمرین بدنی و تمرین شناختی همراه باهم باعث بهبود فعالیت شناختی و فراشناختی در آزمودنی‌های مبتلا به انواع بیماری‌های وابسته به مغز ازجمله آلزایمر و سکته مغزی می‌شود (۱۷). با وجود انجام‌شدن پژوهش‌های گسترده در زمینهٔ اثرهای ورزش بر بیماری‌های عصبی و به‌ویژه آسیب‌های وابسته به بافت مغزی، به‌نظر می‌رسد هنوز پرسش‌های فراوانی دربارهٔ چگونگی مکانیسم‌های وابسته به آن وجود دارد؛ به‌ویژه اینکه در بیشتر این پژوهش‌ها بر تغییرات نوروتروفینی متمرکز شده است و زیربنای مکانیسم‌های سلولی-مولکولی آن ازجمله بیان ژن که توسط تغییرات در گیرنده می‌تواند رخ دهد، به بررسی بیشتری نیاز دارد؛ بنابراین، با آگاهی از اطلاعاتی که تاکنون به‌دست آمده است و کشف ایده‌ها و راه‌های جدید برای حمایت از سلامت و عملکرد مغز ، در پژوهش حاضر بر آن شدیم به بررسی اثر پیش‌آماده‌سازی تمرین ورزشی شناختی بر بیان ژن Ntrk2، اختلالات نورولوژیک و حسی-حرکتی ناشی از ایسکمی مغزی بپردازیم.

روش پژوهش

در این مطالعه که به‌صورت تجربی انجام شد، ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن هشت هفته و با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از حیوانخانهٔ دانشکدهٔ علوم پزشکی دانشگاه فردوسی مشهد خریداری شدند. بعد از خریداری موش‌های صحرایی، به مدت یک هفته در آزمایشگاه برای سازگاری با محیط قرار گرفتند. لازم است ذکر شود پژوهش حاضر در کمیتهٔ ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی به شمارهٔ IR.IAU.BOJNOURD.REC.1398.017 تصویب شد و همهٔ مراحل تمرین و اجرای پژوهش مطابق با دستورالعمل کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی دربارهٔ تغذیه، مراقبت، بهداشت و تشریح موش‌های صحرایی انجام شد. رت‌ها در قفس‌های جدا و در اتاقی با شرایط آرام و با حداقل استرس و چرخهٔ خواب و روشنایی (۱۲:۱۲) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. موش‌ها به‌صورت تصادفی به سه گروه ده‌تایی شامل گروه‌های تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی، کنترل (سالم و بدون مداخلهٔ ورزشی) و ایسکمی تقسیم شدند. پروتکل تمرین در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی شامل شناکردن در ماز آبی موریس بود. ماز آبی موریس یکی از معمول‌ترین تمرین‌ها و

آزمون‌ها در علوم اعصاب شناختی است که در سال ۱۹۸۵ موریس[1] و همکارانش آن را ابداع کردند. در پژوهش حاضر، ماز آبی موریس یک مخزن فلزی حلقوی با دیوارهٔ سیاه رنگ به قطر ۲۰۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر بود که تقریباً نیمی از آن از آب با دمای ۲ ± ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد پر شده بود. ماز به چهار قسمت فرضی تقسیم شد و یک سکوی پلکسی گلاس با قطر ۱۱ سانتی‌متر در فاصلهٔ پنج‌سانتی‌متری زیر سطح آب در مرکز یکی از چهار ربع شمال شرقی، جنوب شرقی، شمال غربی یا جنوب غربی قرار داده شد و از بیرون قابل‌دیدن نبود. دیوارهای اطراف اتاق ماز دارای اجسام و علائم و نشانه‌هایی از قبیل پوستر، قفسه، پنجره و ... بود تا موش بتواند به کمک آن‌ها محل سکو را در آب پیدا کند. لازم است ذکر شود که هم علائم فضایی موجود در محل آزمایش و هم موقعیت سکو در یکی از چهار قسمت ماز در طول تمرینات ثابت بود. در هر بار تمرین، موش به‌طور تصادفی از یکی از هشت نقطهٔ ژئوگرافیک مخزن (شمال، جنوب، شرق، غرب، شمال غربی، شمال شرقی، جنوب غربی و جنوب شرقی) به داخل آب رها می‌شد. حیوان تا زمانی که می‌توانست سکوی زیر آب را پیدا کند و روی آن قرار گیرد، شنا می‌کرد. پس از پیداکردن سکو به موش اجازه داده می‌شد به‌مدت ۱۵ ثانیه روی آن باقی بماند. این مدت زمان به حیوان اجازه می‌داد تا با جست‌وجوی اطراف و دیدن علائم موجود در آزمایشگاه موقعیت خود را شناسایی کند. درصورتی‌که موش قادر به پیداکردن سکو نبود، با دست به‌سمت آن هدایت می‌شد و نیز به‌مدت ۱۵ ثانیه روی آن باقی می‌ماند. پس از هر بار تمرین، حیوان از حوضچه خارج می‌شد، با حوله خشک می‌شد و به قفس خود بازگردانده می‌شد. پس از ۱۰ دقیقه استراحت موش، تمرین دوباره تکرار می‌شد، با این تفاوت که محل رهایی موش در ماز نسبت به مرحلهٔ قبل متفاوت بود. این روند برای هر موش به‌مدت سه هفته و در هر هفته سه روز و در هر روز چهار بار با فاصلهٔ ۱۰ دقیقه تمرین انجام شد (۱۴). رت‌ها در گروه‌های کنترل و ایسکمی بدون انجام‌دادن هیچ تمرینی سه هفته را پشت سر گذاشتند. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی و گروه ایسکمی تحت القای ایسکمی گلوبال قرار گرفتند. برای ایجاد این مدل ایسکمی، ابتدا حیوانات با استفاده از کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن و زایلازین ۱۰میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بیهوش شدند. سپس، در شرایط استریل در قسمت قدامی گردن برشی به اندازهٔ ۱/۵-۱ سانتی‌متر داده شد و پس از مشخص‌کردن شریان کاروتید مشترک و جداکردن دقیق آن از عصب واگ، با استفاده از کلمپ‌های مخصوص شریان‌های راست و چپ به‌مدت ۳۰ دقیقه مسدود شدند. پس از آن، کلمپ‌ها برداشته شدند تا دوباره جریان خون برقرار شود (۱۹، ۱۸). ۲۴ ساعت پس از انجام‌شدن عمل جراحی، رت‌ها با استفاده از کلرفورم بیهوش شدند، جمجمهٔ آن‌ها شکافته و مغز خارج شد. برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های Bcl2/Bax و Ntrk2 در

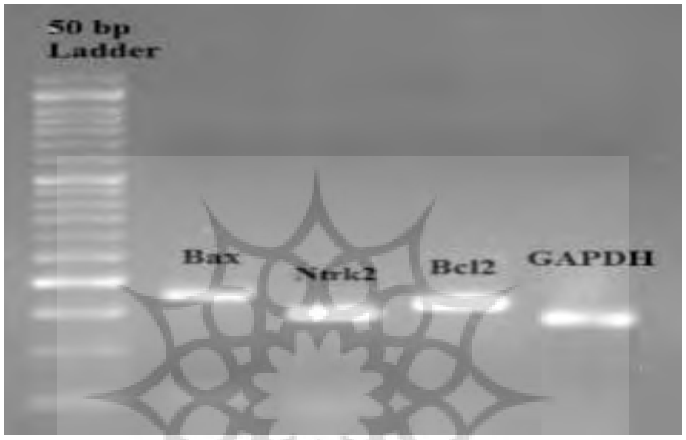
1. Morris

بافت مغز، از روش رونویسی معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز[1] استفاده شد. در ابتدای سنجش، بافت مغزها کوبیده و لیز شد. سپس، با استفاده از پروتکل کیت استخراج RNA (شرکت سیناژن Cat.No:EX6101)، استخراج موردنظر براساس دستورالعمل انجام شد. صحت استخراج RNA از طریق ژل الکتروفورز ارزیابی شد (شکل شمارهٔ یک). پس از استخراج RNA نمونه، از پروتکل کیت سنتز cDNA شرکت یکتاتجهیز آزما (Cat.No: YT4500) مطابق با دستورالعمل استفاده شد. از cDNA موردنظر برای آماده‌سازی پرایمرهای مدنظر استفاده شد. براساس اطلاعات ژن‌ها در بانک ژنی NCBI و IDT، شاخص‌های طراحی آغازگر بین ۲۰ تا ۲۵ نوکلئوتید، نقطهٔ ذوب آغازگر بین ۵۸ تا ۶۵ درجهٔ سانتی‌گراد، درصد جایگاه سیتوزین به گوانین بین ۴۰ تا ۶۰ و طول قطعهٔ قابل‌تکثیر بین ۶۰ تا ۱۵۰ نوکلئوتید درنظر گرفته شد. با رعایت شرایط زیر برای ژن‌ها، آغازگرهای رفت‌وبرگشت و براساس توالی کدکنندهٔ ژن‌ها، آغازگرهای انتخابی طراحی شد. برای ساخت از الیگونوکلئوتید شرکت سیناکلون[2] (Cat.No:PS4131) و از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز برای بیان ژن‌های Bcl2/Bax و Ntrk2 به‌عنوان ژن‌های هدف و GAPDH[3] به‌عنوان ژن ساختمانی[4] برای کنترل داخلی استفاده شد و صحت بررسی-های PCR با استفاده از ژن GAPDH تأیید شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها براساس مقایسهٔ چرخهٔ آستانه[5] (Ct) انجام شد. Cts مربوط به واکنش‌ها توسط نرم‌افزار دستگاه Real-time PCR[6] استخراج شد و درنهایت، میانگین Ctها در سه مرتبه ثبت شد؛ بدین‌ترتیب‌که به‌وسیلهٔ اختلاف Ct به‌دست‌آمده از نمونه‌های موردآزمایش، ΔCT محاسبه شد. سپس، با استفاده از فرمول $^{-\Delta\Delta CT}$ ۲ محاسبه شد. اختلالات نورولوژیک پس از ایسکمی با سیستم رتبه‌بندی بدرسون[7] نمره‌دهی شد که شامل نبود هرگونه اختلال (نمرهٔ صفر)، خم‌شدن اندام جلویی (نمرهٔ یک)، خم‌شدن اندام جلویی به اضافهٔ کنترل مقاومت در هل‌دادن جانبی (نمرهٔ دو)، چرخیدن به یک طرف (نمرهٔ سه)، چرخیدن به یک طرف به اضافهٔ کاهش سطح هوشیاری (نمرهٔ چهار)، مردن یا نبود هوشیاری و نبود تحرک (نمرهٔ پنج) بود (۲۰). برای بررسی اختلال حسی-حرکتی، رت‌ها روزی دو بار و به‌مدت سه روز قبل از ایجاد ایسکمی، به‌منظور انجام‌دادن آزمون جداکردن برچسب کاغذی[1] آموزش داده شد که پس از سکتهٔ مغزی ارزیابی شد. در این آزمون، یک تکه چسب به کف دست رت چسبانده می‌شد. مدت زمانی که طول می‌کشید حیوان برچسب را لمس و جدا کند، میزان فعالیت حسی-حرکتی درنظر گرفته شد. هر چقدر زمان لازم برای جداکردن

1. Real Time Pcr
2. SINACLON
3. Glyceraldehyde Phosphate Dehydrogenase
4. House Keeper
5. threshold Cycle
6. Real-Time Polymerase Chain Reaction
7. Bederson

برچسب افزایش می‌یافت، میزان اختلال بیشتر بود (۲۱). در بخش بیان ژن به‌منظور تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس.[1] نسخهٔ ۲۰ و آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه[2] و آزمون تعقیبی بونفرونی[3] در سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.

نتایج



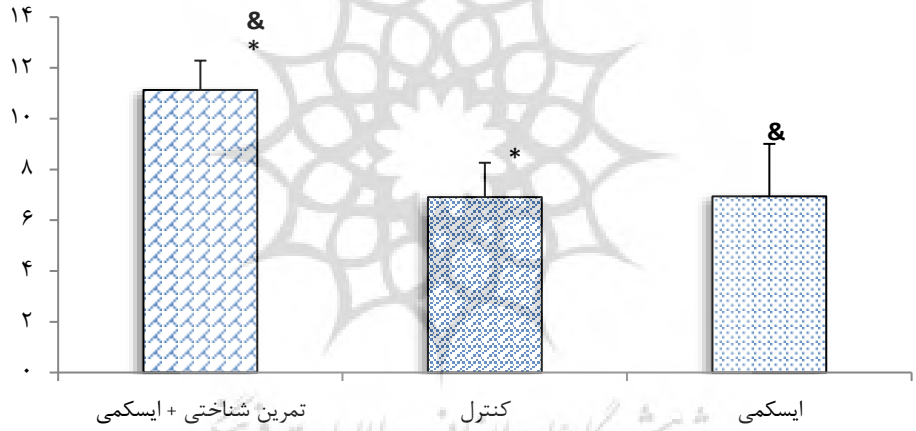
شکل ۱- صحت بررسی‌های ریل تایم با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز

جدول ۱- توالی پرایمرهای استفاده‌شده برای بیان ژن

ژن	ترادف	اندازه (جفت باز)	دمای اتصال (درجه سانتیگراد)
Ntrk2	F:CACTCTTGGCGTAGATTGGC R:TCTTCTCCCTCTAGCACACC	۱۲۸	۵۵
Bcl2	F: CACATCTCAGTTCCCTTGGC R: TCTTCTCCCTCTAGCACACC	۱۳۶	۵۶
Bax	F: GCTACAGGGTTTCATCCAGG R: TTGTTGTCCAGTTCATCGCC	۱۴۱	۵۵
GAPDH	F:CAACTTTGGCATCGTGGAAGG R:AGGGATGATGTTCTGGGCTG	۱۲۷	۵۶

1. SPSS
2. One-Way ANOVA
3. Bonferoni

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در میزان بیان ژن Ntrk2 در گروه‌های موردبررسی تفاوت معنا-داری را نشان می‌دهد؛ یعنی بین سه گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی، کنترل و ایسکمی تفاوت معنادار وجود دارد ($F_{(2,27)} = 23.7$ ، $P = 0.001$). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که بین گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی و گروه کنترل تفاوت معنادار وجود دارد؛ به‌طوری‌که میزان بیان ژن Ntrk2 در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی (11.13 ± 1.15 mRNA) نسبت به گروه کنترل (6.91 ± 1.35 mRNA) افزایش یافته است. همچنین، بین گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی و گروه ایسکمی (6.94 ± 2.06 mRNA) تفاوت معنادار است؛ به‌طوری‌که میزان بیان ژن Ntrk2 در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی نسبت به گروه ایسکمی افزایش یافته است، اما بین دو گروه کنترل و ایسکمی تفاوت معنادار مشاهده نشد (شکل شمارهٔ دو).



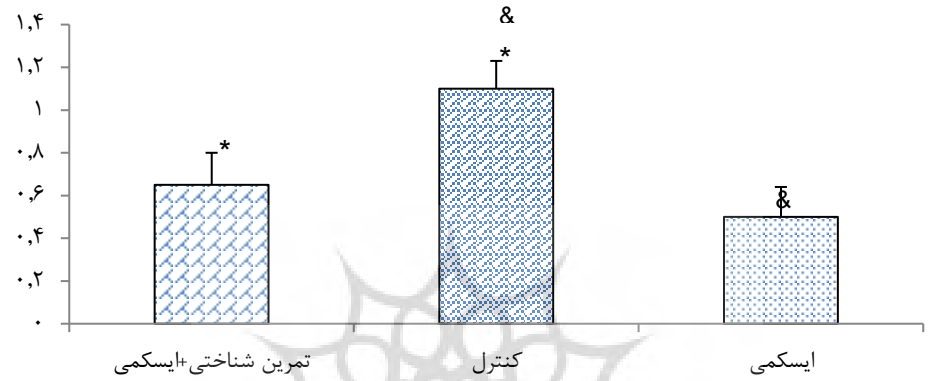
شکل ۲- میانگین و انحراف استاندارد بیان ژن Ntrk2

*: معناداری بین گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی با گروه کنترل،

&: معناداری بین گروه تمرین شناختی + ایسکمی و گروه ایسکمی

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در نسبت بیان ژن Bcl2/Bax در گروه‌های موردبررسی تفاوت معناداری را نشان می‌دهد؛ یعنی بین سه گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی، کنترل و ایسکمی تفاوت معنادار وجود دارد ($F_{(2,27)} = 7.91$، $P = 0.001$). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که بین گروه کنترل و دو گروه تمرین شناختی + ایسکمی و ایسکمی تفاوت معنادار وجود دارد؛ به‌طوری‌که نسبت بیان ژن Bcl2/Bax در گروه کنترل (0.13 ± 1.10 mRNA) نسبت به دو گروه تمرین شناختی

ورزشی + ایسکمی (mRNA 0.65 ± 0.15) و گروه ایسکمی (mRNA 0.50 ± 0.14) افزایش معناداری را نشان می‌دهد. همچنین، با وجود نبود معناداری در میزان بیان ژن Bcl2/Bax در گروه تمرین شناختی + ایسکمی نسبت به گروه کنترل، افزایش وجود دارد (شکل شمارهٔ سه).



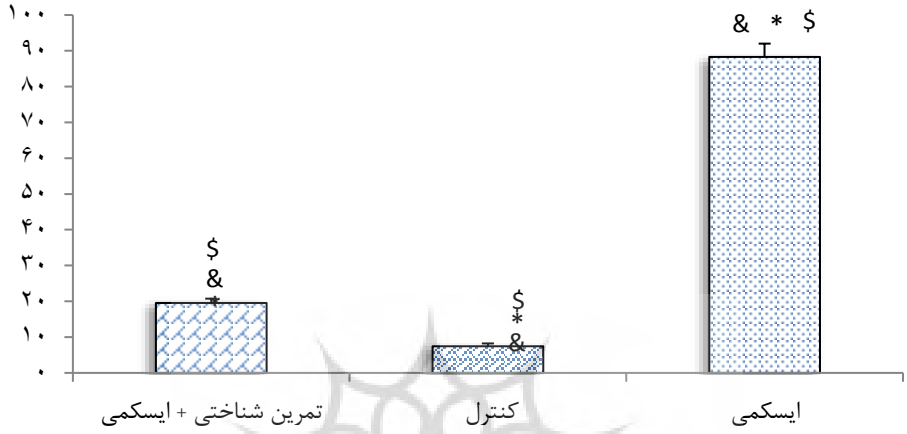
شکل ۳- میانگین و انحراف استاندارد بیان ژن Bcl2/Bax

*: معناداری بین گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی با گروه کنترل،

&: معناداری بین گروه تمرین کنترل و گروه ایسکمی

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در در متغیر اختلال حسی-حرکتی در گروه‌های موردبررسی تفاوت معناداری را نشان می‌دهد؛ یعنی بین سه گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی، کنترل و ایسکمی تفاوت معنادار وجود دارد ($P = 0.001$، $F_{(2,27)} = 3575.30$). با توجه به یافته‌های شکل شمارهٔ چهار، میزان اختلال حسی-حرکتی در گروه تمرین شناختی + ایسکمی (۱/۲۰ ± ۱۹/۵۴ ثانیه) نسبت به گروه کنترل (۰/۷۹ ± ۷/۴۴ ثانیه) نشان‌دهندهٔ افزایش، در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی نسبت به گروه ایسکمی (۳/۷۲ ± ۸۸/۲۸ ثانیه) نشان‌دهندهٔ کاهش و در گروه کنترل نسبت به گروه ایسکمی نشان‌دهندهٔ کاهش است ($P \leq 0.05$). درمورد متغیر اختلال نورولوژیک، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در گروه‌های موردبررسی تفاوت معناداری را نشان می‌دهد؛ یعنی بین سه گروه تمرین شناختی + ایسکمی، کنترل و ایسکمی تفاوت معناداری وجود دارد ($P = 0.001$، $F_{(2,27)} = 183.00$). با توجه به یافته‌های شکل شمارهٔ پنج، میزان اختلال نورولوژیک در گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی (۰/۴۲ ± ۱/۲ امتیاز) نسبت به گروه کنترل (۰/۰ ± ۰/۰ امتیاز) نشان‌دهندهٔ افزایش، در گروه

تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی نسبت به گروه ایسکمی (۰/۵۱ ±۳/۶۰ امتیاز) نشان‌دهندۀ کاهش و در گروه کنترل نسبت به گروه ایسکمی نشان‌دهندۀ کاهش است ($P \leq 0.05$).



شکل ۴- میزان اختلال حسی-حرکتی در گروهای مورد بررسی

*: معناداری بین گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی با گروه های کنترل و ایسکمی،
&: معناداری بین گروه کنترل و گروه‌های تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی و ایسکمی،
$: معناداری بین گروه ایسکمی و گروه‌های کنترل و شناختی ورزشی + ایسکمی

شکل ۵- میزان اختلال نورولوژیک در گروهای مورد بررسی

*: معناداری بین گروه تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی با گروه‌های کنترل و ایسکمی،
&: معناداری بین گروه کنترل و گروه‌های تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی و ایسکمی،
$: معناداری بین گروه ایسکمی و گروه‌های کنترل و تمرین شناختی ورزشی + ایسکمی

بحث و نتیجه‌گیری

سازش‌پذیری ساختاری، متابولیسمی و عملکردی مغـز در پاسخ به تمرین بدنی جالب توجه است. بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که فعالیت‌های بدنی از هر نوع و شدتی باعث تغییرات اندک، اما سازنده‌ای در این اندام می‌شوند (۱). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مدل تمرینی این پژوهش می‌تواند باعث افزایش معنادار بیان ژن Ntrk2 در حیوانات تمرین‌کرده شود. با فعال‌شدن گیرنـدهٔ Ntrk2 و دایمریـزه و فسفوریلاسـیون ایـن گیرنده، بـه‌طـورکلـی سـه نـوع سـیگنال آبشـاری درون‌سـلولی راه‌اندازی می‌شود: ۱- مسـیر PLC-γ[1]، ۲- مسـیر PI_3K[2] و ۳- مسـیر MAPK[3] کـه چندیـن افکتـور پاییـن‌دسـت را فعـال می‌کنـد و درنهایت، هر سـه مسـیر سـبب نسـخه‌بـرداری از فاکتـور CREB[4] (ژن هـدف نروتروفیـن‌هـا) مـی‌شـوند و بـه‌ایـن‌ترتیـب، بیـان ژن نوروتروفینی افزایـش مـی‌یابد (۲۳، ۲۲). دراین‌بین، نقش مسیر PLC-γ به‌دلیل درگیـری دو عامـل PKC[5] و کلـسیم از این نظر کـه ورزش نقـش مهمی در هومئوستاز کلسیم ایفا می‌کند، مـی‌توانـد اهمیت بیشتری داشته باشد. فعـال‌سـازی PLC-γ بـه راه‌اندازی سیگنال‌های وابسته به IP_3[6] منجر می‌شود. IP_3در سلول‌های نورونی مغز به رهاسازی سریع کلـسیم از ذخایر درون‌سلولی منجر می‌شود و PKC را فعال می‌کند که موجب ازدیاد حساسیت دستگاه انقباضی و رهایش کلسیم و درپی آن، رخدادهای درون‌سلولی نظیر تکثیـر، تمـایز و بقـای نورونی می‌شود (۲۲). هم‌راستا با نتایج پژوهش حاضر، گومز[7] و همکاران (۱۵) نشان دادند که سه، شش و ۲۰ روز تمرین در ماز آبی موریس قادر به ایجاد تغییرات معنادار در بیان گیرندهٔ Ntrk2 می‌شود؛ به‌طوری‌که میزان بیان این گیرنده در روز ششم نسبت به سایر روزهای تمرینی افزایش معناداری داشته است. آن‌ها بیان می‌کنند که انجام یک تمرین مانند ماز آبی که به یادگیری همراه با منافع فیزیولوژیک منجر می‌شود، باعث بیان بیشتری از گیرندهٔ Ntrk2 در مغز می‌شود. آلن[8] و همکاران (۹) با اعمال هشت هفته دویدن روی تردمیل برای پنج روز در هفته و به‌مدت ۳۰ دقیقه در روز نشان دادند که بیان ژن Ntrk2 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد. آن‌ها با استفاده از آنتاگونیست ANA-12[9] که مسدودکنندهٔ

1. Phosphoinositide Phospholipase C
2. Phosphoinositide 3-Kinase
3. Mitogen-Activated Protein Kinase
4. cAMP Response Element-Binding Protein
5. Protein Kinase C
6. Inositol Trisphosphate
7. Gomez-Pinilla
8. Alen
9. A TrkB Receptor Antagonist 12

مسیرهای سیگنالینگ وابسته به Ntrk2 است، نشان دادند که در صورت عملکردنداشتن این گیرنده، اثرهای محافظتی ورزش بر اعصاب و شناخت اعمال نخواهد شد. مجتهدی و همکاران (۲۴) با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی بر گیرندۀ Ntrk2 در هیپوکمپ رت‌های نر بالغ نشان دادند که در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، میزان Ntrk2 افزایش یافت و این افزایش باعث فواید شناختی و عملکردی در مغز می‌شود. لی[1] و همکـاران (۲۵) به بررسی اثر تمرینات اختیاری شامل دویدن روی چرخ گردان و تمرین مقاومتی به‌مدت چهار هفته بر مقادیر Ntrk2 در هیپوکامپ رت‌هـای نر ویـستار پرداختند. نتایج نشان داد که هر دوی این مدل‌های تمرینی به بهبود عملکرد شناختی منجر می‌شوند. لیو[2] و همکاران (۲۶) با ایجاد چهار هفته ورزش روی تردمیل در موش‌ها نشان دادند که میزان بیان ژن Ntrk2 در گروه تمرین از گروه کنترل بسیار بیشتر است و سطح بیان آن ارتباط مستقیمی با بهبود عملکرد رفتاری حیوانات دارد. ویدوویلی[3] و همکاران (۱۲) بیان کرده‌اند که اتصال BDNF به Ntrk2 و گیرندۀ نوروتروفینی P75 آبشارهای بیوشیمیایی را فعال می‌کند که می‌تواند به تکثیر سلولی، بقا و پلاستیسیته منجر شود و حداقل تاحدودی اثرهای شرایط تمرینات شناختی بر مغز را توضیح دهد. درمورد Ntrk2، نتایج نشان داد که میزان این متغیر در گروه کنترل نسبت به گروه سکتۀ مغزی تغییر معناداری ایجاد نکرده است. یکی از دلایل نبود معناداری شاید در مقادیر اولیه و پایه باشد؛ چنانکه نتایج پژوهش ماکایاز[4] و همکاران (۲۷) نشان داد که ۲۸ روز راه‌رفتن روی تردمیل باعث افزایش سطح mRNA ژن BDNF می‌شود، اما بر بیان ژن گیرنده Ntrk2 تأثیر نمی‌گذارد. به عقیدۀ آن‌ها، میزان افزایش BDNF تأثیرپذیری بیشتری نسبت به گیرندۀ آن دارد. همچنین، پژوهش جیانگ[5] و همکاران (۲۸) نشان داد که در میزان BDNF در گروه سکته نسبت به گروه کنترل تفاوت معنادار وجود ندارد. از دیگر دلایل نبود معناداری، شاید اندازه‌گیری متغیر موردنظر در ۲۴ ساعت پس از القای ایسکمی مغزی باشد. ذوالبین[6] و همکاران (۲۹) بیان کرده‌اند که ۱۵ دقیقه ایسکمی و ۷۲ ساعت رپرفیوژن بیشترین تأثیر را بر گروه کنترل نسبت به ۳۰ دقیقه ایسکمی به‌همراه ۲۴ ساعت رپرفیوژن ایجاد می‌کند؛ بااین‌حال، اندازه‌گیری میزان پایه و اندازه‌گیری زمان‌های متفاوت پس از القای ایسکمی می‌توانند محدودیت‌های پژوهش حاضر درنظر گرفته شوند. همچنین، از دیگر نتایج پژوهش حاضر افزایش غیرمعنادار نسبت بیان ژن Bcl2/Bax در گروه تمرین شناختی ورزشی +

1. Lee
2. Liu
3. Vedovelli
4. Macias
5. Jiang
6. Zolbin

ایسکمی نسبت به گروه سکته بود که نشان‌دهندهٔ تأثیرگذاری تمرین بر فرایند ایسکمی مغزی است. در بسیاری از بیماری‌های وابسته به مغز به‌ویژه سکتهٔ مغزی، افزایش آپوپتوز محتمل است و از نشانه‌های بارز آن افزایش تعداد نورون‌های Bax و کاهش نورون‌های Bcl2 است که به تشدید آپوپتوز و درنهایت، مرگ نورون‌ها منجر می‌شود (۳۰). هم‌راستا با نتایج پژوهش حاضر، ژانگ و همکاران (۱) نشان دادند که سه هفته تمرین ورزشی روی چرخ مدور می‌تواند باعث افزایش بیان BDNF و کاهش نسبت Bax/Bcl2 شود. به گفتهٔ آن‌ها، با توجه به اینکه بیان پروتئین BDNF پس از انجام تمرین بدنی افزایش یافته است، ممکن است BDNF استرس اکسیداتیو و آپوپتوز را کاهش دهد و باعث ترمیم آسیب شود. براساس پژوهش فانگ و همکاران (۳)، ۱۲ هفته تمرین روی تردمیل باعث افزایش سطوح Bcl2 می‌شود. ابوطالب و همکاران (۱۸) در مطالعهٔ خود به بررسی اثربخشی پیش‌شرطی‌سازی ورزش بر بیان پروتئین Bax/Bcl2 پس از القای ایسکمی مغزی پرداختند. تمرین به‌مدت پنج روز در هفته برای چهار هفته روی تردمیل انجام شد. یافته‌ها نشان داد که در گروه ایسکمی نسبت به Bax/Bcl2 به میزان قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. سانتانا[1] و همکاران (۳۱) در پژوهشی روی رت‌های نر ویستار، پس از اجرای یک دوره تمرین هوازی سیزده هفته‌ای روی تردمیل، افزایش بیان ژن و پروتئین Bcl2 را گزارش کردند؛ بااین‌حال، نتایج برخی از این پژوهش‌ها با نتایج مطالعهٔ حاضر همسو نیست. کیم[2] و همکاران (۳۲) پس از هشت هفته تمرین دویدن به‌مدت ۴۰ دقیقه، تغییرات معناداری را در بیان پروتئین Bax و Bcl2 بین گروه‌های کنترل و تمرین مشاهده نکردند. لیو[3] و همکاران (۷) نیز هیچ تغییری را در میزان بیان Bax، Bcl2 مشاهده نکردند. همچنین، جعفری و همکاران (۳۳) با ارائهٔ یک برنامهٔ تمرین استقامتی کاهش معناداری را در سطح میزان پروتئین Bax نسبت به گروه کنترل گزارش کردند، اما در سطح Bcl2 در گروه‌های تمرین و کنترل تفاوت معناداری وجود نداشت. به‌هرحال، تفاوت در نوع اجرای پروتکل تمرینی و مدت دوره، بافت و روش اندازه‌گیری‌شده و درنهایت روش القای ایسکمی، ممکن است بتوانند تفاوت نتایج را توجیه کنند. درمورد نتایج اختلال نورولوژیک و اختلال حسی-حرکتی نتایج نشان داد که نمرات در گروه تمرین ورزشی شناختی نسبت به دو گروه دیگر کاهش داشت. در تأیید نتایج پژوهش حاضر، ایگان[4] و همکاران (۳۴) در پژوهشی فراتحلیل نشان دادند که ورزش قبل از ایسکمی باعث بهبود نمرهٔ عصبی رفتار می‌شود. در پژوهشی مشابه، چین[5] و همکاران (۳۵) نشان دادند که ورزش قبل از ایسکمی باعث بهبود نتیجهٔ عصبی رفتاری به

1. Santana
2. Kim
3. Liu
4. Egan
5. Chen

میزان ۳۸/۲ درصد می‌شود. آن‌ها معتقد هستند که تمرینات ورزشی می‌توانند اختلال عملکرد و نبود خون‌سازی بعد از سکته را کاهش دهند و آنژیوژنز را در عروق مغزی افزایش دهند و در بیشتر مطالعات نیز تمرین در محیط غنی که به چالش ذهنی منجر می‌شود، باعث بهبود نمرهٔ عصبی رفتار خواهد شد. هی[1] و همکاران (۳۶) نیز نشان دادند که حجم انفارکتوس، نقص عصبی و عملکرد حرکتی در گروه ورزش نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور درخور توجهی بهبود یافته است. آن‌ها اثر عملکرد تمرین را با ترویج آنژیوژنز در عروق مغزی و افزایش میزان بقا پس از سکتهٔ مغزی ایسکمیک می‌دانند.

پیام مقاله: می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی پژوهش حاضر توانسته است از طریق تغییر در بیان ژن‌های موردنظر تأثیرات محافظتی خود را اعمال کند که این مطلب نشان‌دهندهٔ سودمندبودن این‌گونه تمرینات در فرایند سکتهٔ مغزی است؛ البته برای اثبات کامل این ادعا به انجام‌دادن پژوهش‌های بیشتری با بررسی سایر مسیرهای سیگنالینگ و اثرگذار و سایر فاکتورهای دخیل در این زمینه نیاز است.

تشکر و قدردانی

ازآنجاکه مطالعهٔ حاضر از رسالهٔ مقطع دکتری استخراج شده است، بر خود لازم می‌دانیم از راهنمایی‌های دلسوزانهٔ اساتید بزرگوار مدیر گروه تربیت‌بدنی دانشگاه آزاد بجنورد، دکتر مصطفی تیموری خروی، و دکتر رقیه آرزومند در گروه بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی بجنورد کمال تشکر را داشته باشیم. همچنین، از زحمات و راهنمایی جناب آقای وحید دشتی که با سعهٔ صدر در تمامی مراحل ما را همراهی نمودند، قدردانی می‌کنیم.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی

منابع

1. Zhang H, Lee JY, Borlongan CV, Tajiri N. A brief physical activity protects against ischemic stroke. Brain Circ. 2019; 5(3):112-1.
2. Hall J. Guyton & hall physiology review E-book Philadelphia: Elsevier health sciences. 12th ed. : Champaign. IL; 2015. p. 950-8.
3. Fang G, Zhao J, Li P, Li L, Yu T, Yang X, et al. Long-term treadmill exercise inhibits neuronal cell apoptosis and reduces tau phosphorylation in the cerebral cortex and hippocampus of aged rats. Sci Bulletin. 2017;62(11):755-7.
4. Kwak HB. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. J Exerc Rehabil. 2013;9(2):212-9.
5. Naseri F, Ahmad Zadeh AM, Sahab Negah S. Potential roles of neurogenesis in Alzheimer's disease. Malays J Med Sci. 2017;60(3):549-66. (In Persian)

1. He

6. Ah KK, Hohyun S, Jongmin P, Jongmin L, Jae Yong J, Jung KY. The effect of treadmill exercise on ischemic neuronal injury in the stroke animal model: Potentiation of erebral vascular integrity. J Korean Acad Nurs. 2011;41(2):1-45.
7. Liu W, Ru L, Su C, Qi S, Qi X. Serum levels of inflammatory cytokines and expression of BCL2 and BAX mRNA in peripheral blood mononuclear cells and in patients with chronic heart failure. Med Sci Monit. 2019;25:26-33.
8. Samadi A. Exercise preconditioning and neuroprotection: A review of mechanisms. Shefaye Khatam. 2015;3(1):115-30. (In Persian)
9. Allen RS, Hanif AM, Gogniat MA, Prall BC, Haider R, Aung MH, et al. TrkB signalling pathway mediates the protective effects of exercise in the diabetic rat retina. Eur J Neurosci. 2018;47(10):1254-65.
10. Chrysostomou V, Galic S, van Wijngaarden P, Trounce IA, Steinberg GR, Crowston JG. Exercise reverses age-related vulnerability of the retina to injury by preventing complement-mediated synapse elimination via a BDNF-dependent pathway. Aging Cell. 2016;15(6):1082-91.
11. Hanif AM, Lawson EC, Prunty M, Gogniat M, Aung MH, Chakraborty R, et al. Neuroprotective effects of voluntary exercise in an inherited retinal degeneration mouse model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(11):6839-46.
12. Vedovelli K, Silveira E, Velho E, Stertz L, Kapczinski F, Schröder N, et al. Effects of increased opportunity for physical exercise and learning experiences on recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels in brain and serum of rats. Neuroscience. 2011;199:284-91.
13. Hosseinpour S, Behpour N, Tadibi V, Ramezankhani A. Effect of cognitive-motor exercises on physical health and cognitive status in elderly. Iran J Health Educ Health Promot. 2017;5(4):336-44. (In Persian)
14. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nature protocols. 2006;1(2):848-59.
15. Gomez Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. Eur J Neurosci. 2008;28(11):2278-87.
16. Then FS, Luck T, Angermeyer MC, Riedel Heller SG. Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education? Age Ageing. 2016;45(4): 523-8.
17. Abazari Gharebelagh K. Mohammadi Darvish Baghal N. A comparative study of the effectiveness of cognitive rehabilitation intervention with aerobic exercises on the cognition of slow learner children. Child Psychological. 2019;6(3):149-61. (In Persian)
18. Aboutaleb N, Shamsaei N, Rajabi H, Khaksari M, Erfani S, Nikbakht F, et al. Protection of hippocampal CA1 neurons against ischemia/reperfusion injury by exercise preconditioning via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation. Basic Clin Neurosci. 2016;7(1):21. (In Persian)
19. Ebrahimnia P, Abolhasani F, Shiasi M, Marefati N, hedayatpour A. Protective effect examination of exogenous progesterone and melatonin after transient ischemia on

CA1 region of hippocampus in adult male rat. North Khorasan Univ Med Sci. 2016; 8(3): 373-82. (In Persian)
20. Naderi S, Ali Mohammadi R, Shamsi Zadeh A, Mobini M, Amin F ,Allahtavakoli M. The effect of exercise preconditioning on stroke outcome in an experimental mice model. Shefaye Khatam. 2015;3(3):45-53. (In Persian)
21. Tahamtan M, Allahtavakoli M, Abbasnejad M, Roohbakhsh A, Taghipour Z, Taghavi M, et al. Exercise preconditioning improves behavioral functions following transient cerebral ischemia induced by 4-vessel occlusion in rats. Arch Iran Med. 2013;16: 697-704. (In Persian)
22. Alkadhi KA. Exercise as a positive modulator of brain function. Mol Neurobiol. 2018;55(4):80-1.
23. Rezaee Z, Marandi SM, Ghaedi K, Esfarjani F. Molecular Mechanisms of Neurotrophins Actions in Diseases of Nervous System. Genet 3rd Millennium. 2014;12(4): 37-93. (In Persian)
24. Mojtahedi S, Shabkhiz F ,Akbarnejad A, Salehian O. Effect of 8 weeks resistance training on BDNF and TrkB in the hippocampus of adult male rats. Armaghane Danesh. 2014;19(5):380-9. (In Persian)
25. Lee MC, Okamoto M, Liu YF, Inoue K, Matsui T, Nogami H, et al. Voluntary resistance running with short distance enhances spatial memory related to hippocampal BDNF signaling. J Appl Physiol. 2012;113(8):60-12.
26. Liu YF, Chen Hi, Yu L, Kuo YM, Wu FS, Chuang JI, et al. Upregulation of hippocampal TrkB and synaptotagmin is involved in treadmill exercise-enhanced aversive memory in mice. Neurobiol Learn Mem. 2008;90(1):81-9.
27. Macias M, Dwornik A, Ziemlinska E, Fehr S, Schachner M, Czarkowska Bauch J, et al. Locomotor exercise alters expression of pro-brain-derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB in the spinal cord of adult rats. Eur J Neurosci. 2007;25(8):44-24.
28. Jiang Y, Wei N, Zhu J, Lu T, Chen Z, Xu G, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on local inflammation in experimental stroke of rat. Mediators Inflamm. 2010;5:102-35.
29. Majidy Zolbin M, Rezaei L, Azami Tameh A, Rezvani Z, Atlasi MA, Nikzad H, et al. Expression of the apoptotic genes Bax and Bcl-2 in rat hippocampus following transient ischemia. Feyz. 2012;16(5): 454-60. (In Persian)
30. Terashi T, Otsuka S, Takada S, Nakanishi K, Ueda K, Sumizono M, et al. Neuroprotective effects of different frequency preconditioning exercise on neuronal apoptosis after focal brain ischemia in rats. Neurol Res. 2019;41(6):510-8.
31. Santana ET, Serra AJ, Silva Junior JA, Bocalini DS, Barauna VG, Krieger JE, et al. Aerobic exercise training induces an anti-apoptotic milieu in myocardial tissue. Motriz. 2014;20(2):233-8.
32. Kim KB, Kim YA, Park JJ. Effects of 8-week exercise on Bcl-2, Bax, Caspase-8, Caspase-3 and HSP70 in mouse gastrocnemius muscle. Journal of Life Science. 2010;20(9): 1409-14

33. Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of exercise training on Bcl-2 and bax gene expression in the rat heart. Gene Cell Tissue. 2015;2(4):80-1. (In Persian)
34. Egan KJ, Janssen H, Sena ES, Longley L, Speare S, Howells DW, et al. Exercise reduces infarct volume and facilitates neurobehavioral recovery: Results from a systematic review and meta-analysis of exercise in experimental models of focal ischemia. Neurorehabil Neural Repair. 2014;28(8):800-12.
35. Chen BL, Guo JB, Liu MS, Li X, Zou J, Chen X, et al. Effect of traditional Chinese exercise on gait and balance for stroke: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2015;10(8):88-1.
36. He Z, Lu H, Yang X, Zhang L, Wu Y, Niu W, et al. Hypoperfusion induced by preconditioning treadmill training in hyper-early reperfusion after cerebral ischemia: A laser speckle imaging study. IEEE Trans Biomed Eng. 2017;65(1):219-23.

ارجاع‌دهی

سرحدی سارا، شهیدی فرشته، کشاورزی زکیه. اثر پیش‌آماده‌سازی با یک نوع برنامهٔ تمرین شناختی ورزشی بر بیان ژن‌های Ntrk2، نسبت Bcl2/Bax و عوارض ناشی از سکتهٔ مغزی. فیزیولوژی ورزشی. زمستان ۱۳۹۸؛ ۱۱(۴۴): ۶۰-۱۴۳. شناسهٔ دیجیتال: 10.22089/spj.2020.8021.1967

Sarhadi S, Shahidi F, Keshavarzi Z. The Effect of Exercise Cognitive Preconditioning on Ntrk2, Bcl2/Bax Ratio Gene Expression and Complications of Stroke. Sport Physiology. Winter 2020; 11(44): 143-60. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2020.8021.1967

پرتال جامع علوم انسانی

The Effect of Exercise Cognitive Preconditioning on Ntrk2, Bcl2/Bax Ratio Gene Expression and Complications of Stroke

S. Sarhadi[1], F. Shahidi[2], Z. Keshavarzi[3]

1. Ph.D. Student in Exercise Physiology, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran (Corresponding Author)
3. Associate Professor of Physiology, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd

Received: 2019/10/27 **Accepted: 2020/04/19**

Abstract

One valuable approach for increasing health and reducing brain damage is to do exercise and Cognitive Activity. The aim of the present study was to determine the effect of exercise cognitive preconditioning on the factors of stroke. In this study, 30 Wistar rats (eight weeks old and weighing 200 to 250 g) were randomly divided into three groups: Cognitive exercise + ischemia, control (healthy, without exercise intervention) and ischemia. The exercise consisted of swimming in the Morris Water Maze for three weeks, three days per week, and four times per day for 10 minutes. After the last training session, rats underwent global ischemia. Real-time PCR was used to measure Ntrk2 and Bcl2/Bax genes expression and they were analyzed using one-way ANOVA analysis of variance and Benfroni post hoc test. Results showed a significant increase in Ntrk2 gene expression in Cognitive exercise + ischemia group compared to control and ischemic groups ($P \leq 0.05$). Also, the expression of Bcl2/Bax gene in the control group was significantly higher than the two groups of cognitive exercise + ischemia and ischemia ($P \geq 0.05$). Neurological and sensory-motor dysfunction scores were significantly decreased in the Cognitive exercise + ischemia group compared to the control and ischemia groups ($P \leq 0.05$). Exercise cognitive preconditioning seems to be able to increase Ntrk2, Bcl2/Bax genes expression and decrease the score of neurological and sensory-motor impairment in the stroke process.

Keywords: Cognitive Training, Stork, Ntrk2.

1. Email: Sara.sarhaddi@gmail.com
2. Email: fe-shahidi@srttu.edu
3. Email: Email: zakieh_keshavarzi@yahoo.com