University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport Research Paper

Winter 2021, 9(20), 8-16

Received: May 3, 2020 Accepted: Jul 11, 2020

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Effect of running time on cell proliferation in the hippocampus of male adult rats

Shima Mojtahedi[1], Arezu Tabrizi[2], Seyed Ebrahim Hosseini[3*]

1. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Physical Education, Sharif University of Technology, Tehran, Iran.

3. Instructor of Department of Physical Education and Sport Sciences, Sabzevar Branch, Islamic Azad University, Sabzevar, Iran.

Abstract

Background and Aim: Exercise can causes neurogenesis in the brain of adult mammals. Until now few studies investigated how the effect of exercise on neurogenesis. The aim of the present study was examine the effect of the running time on cell proliferation in the hippocampus of adult male rats. **Materials and Methods:** Eighteen adult male rats following one week of familiarization with treadmill were randomly divided into three groups including of control group (n=6), 30-min running group (n=6) and 60-min running group (n=6). The animals in running groups were subjected to daily 30-min and 60-min treadmill exercise sessions with velocity of 12 meter per minute for 14 consecutive days. At the last 10 days, animals received daily injections of bromodeoxyuridine (BrdU) in a specific dose to label dividing cells. After 48 hours of the last session of running, the animals were sacrificed and their brain was removed for immunohistochemichal analysis. The one-way analysis of variance followed by least significant difference (LSD) post hoc test was used to analyze the data at the significant level of $p<0.05$. **Results:** The number of $Brdu^{+}$ cells increased significantly both after running for 30 (p=0.001) and 60 (p=0.001) minutes; so that these changes were significantly higher after the 60-min than to the 30-min running (p=0.001). **Conclusion:** The results of this study showed that running regardless of time traveled per day increases cell proliferation in the hippocampus of adult male rats; so that the longer the time, the greater the rate of cell proliferation.

Keywords: Exercise training, Hippocampus, Cell proliferation, Adult rats.

Cite this article:

Mojtahedi, S., Tabrizi, A., & Hosseini, S. E. (2021). Effect of running time on cell proliferation in the hippocampus of male adult rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 9***(20), 8-16.**

* **Corresponding Author, Address: North Kargar Street, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran; Email: shmojtahedi@ut.ac.ir**

https://doi.org/10.22077/jpsbs.2020.3347.1555

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش مقاله پژوهشی
زمستان ۱۴۰۰، دوره ۹، شماره ۲۰، ص ۱۶-۸
تاریخ دریافت: ۹۹/۰۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۴/۲۱
دانشگاه بیرجند
نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

تاثیر مدت زمان دویدن بر تکثیر سلولی در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر بالغ

شیما مجتهدی[۱]، آرزو تبریزی[۲]، سید ابراهیم حسینی[۳*]

۱. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه تربیت بدنی، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران.
۳. مربی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سبزوار، دانشگاه آزاد اسلامی، سبزوار، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: ورزش می تواند منجر به عصبزایی در مغز پستانداران بالغ شود. تاکنون مطالعات اندکی چگونگی تاثیر نوع ورزش بر عصبزایی را بررسی کرده‌اند. هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر مسافت دویدن در روز بر میزان تکثیر سلولی در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر بالغ بود. **روش تحقیق:** تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر بالغ به دنبال یک هفته آشنا سازی با دستگاه نوارگردان، به طور تصادفی به سه گروه شامل گروه کنترل (۶ سر)، گروه دویدن به مدت ۳۰ دقیقه (۶ سر)، و گروه دویدن به مدت ۶۰ دقیقه (۶ سر) تقسیم شدند. حیوانات گروه های تجربی روزانه در جلسات ۳۰ و ۶۰ دقیقه ای با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه روی نوارگردان برای ۱۴ روز متوالی دویدند. در ۱۰ روز پایانی، به منظور نشاندار کردن سلول‌های پس از تقسیم، دوز مشخصی از برمو دی اکسی یوریدین (Brdu) به طور روزانه به حیوانات تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه فعالیت، حیوانات قربانی شدند و مغز آن‌ها جهت انجام مطالعات ایمونوهیستوشیمی برداشته شد. جهت تجزیه تحلیل داده‌ها از آزمون های تحلیل واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی حداقل اختلاف معنی دار (LSD) در سطح معنی داری $p< ۰/۰۵$ استفاده شد. **یافته‌ها:** تعداد سلول‌های $Brdu^+$ هم پس از دویدن به مدت ۳۰ (p=/۰۰۱) و هم پس از دویدن به مدت ۶۰ (p=/۰۰۱) دقیقه افزایش معنی داری پیدا کرد؛ ضمن آن که این تغییر در گروه دویدن به مدت ۶۰ دقیقه نسبت به گروه دویدن به مدت ۳۰ دقیقه، به طور معنی دار (p=/۰۰۱) بیشتر بود. **نتیجه گیری:** دویدن صرف نظر از زمان طی شده در روز، تکثیر سلولی را در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر بالغ افزایش می دهد؛ این در حالی است که هر چه زمان بیشتر در روز طی شود، میزان تکثیر سلولی بهمان نسبت بیشتر تغییر می کند.

واژه های کلیدی: تمرین ورزشی، هیپوکمپ، تکثیر سلولی، موش صحرایی بالغ.

* نویسنده مسئول، آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی؛
پست الکترونیک: shmojtahedi@ut.ac.ir
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2020.3347.1555

مقدمه

عصب‌زایی در افراد بالغ در دو ناحیه زیرگرانولی[1] و زیربطنی[2] در مغز رخ می دهد. این دو ناحیه، مخزن اصلی سلول‌های بنیادی مغز در افراد بالغ هستند. عصب زایی فرآیندی چندمرحله ای است که تکثیر سلولی، خروج از چرخه سلولی، انتخاب بین بقاء و مرگ سلول، مهاجرت سلول، تمایز سلول، تصمیم گیری در مورد سرنوشت سلول (که همان نورون شدن در برابرگلیا شدن است)، و همچنین تصمیم‌گیری در مورد طبقه‌بندی سلول‌های عصبی را در بر می گیرد (ژائو[3] و دیگران، ۲۰۰۸). در حین بلوغ، نورون های تازه متولد شده به طور متناوب نشانگرهای متفاوتی را بیان می کنند که انعکاسی از مرحله تمایزشان از سلول‌های نیایی عصبی تا نورون‌های بلوغ یافته نهایی است. جهت مطالعه عصب‌زایی بالغ دو دسته از نشانگر را می توان مورد مطالعه قرار داد؛ نشانگر های مرحله تکثیر که خود به دو دسته برون زا و درون زا قابل تقسیم اند. نشانگر فنوتیپیک[4] بروموِ دی اکسی یوریدین[5] (BrdU) که در زمره نشانگرهای برون زای مرحله تکثیر قرار می‌گیرند، آنالوگ تیمیدین است که پس از تزریق به جاندار در DNA سلول‌های تقسیم شده در طی فاز S چرخه سلولی جایگزین شده و جهت کنترل تکثیر سلولی به کاربرده می‌شود. تکنیک ایمونوهیستوشیمی BrdU به عنوان وسیله‌ای جهت مطالعه نمو سیستم عصبی و عصب‌زایی بالغ مورد استفاده قرار می گیرد. در حال حاضر، نشاندار کردن با BrdU رایج ترین تکنیک جهت مطالعه در محیط عصب‌زایی است (انگ[6] و دیگران، ۲۰۰۰).

در حال حاضر به اثبات رسیده است که فعالیت ورزشی بر عملکرد مغز تاثیر مثبت دارد. نشان داده شده است که دامنه وسیعی از مولکول‌ها در داخل بدن بر تکثیر، بقاء و تمایز نورونی در سلول‌های بنیادی عصبی و نیایی در هیپوکمپ بالغ اثر می گذارند. از این رو، اکثر این مولکول‌ها از شرایط فیزیولوژیکی و محیطی تأثیر می‌پذیرند (کو و دومان[7] ، ۲۰۰۸). فعالیت بدنی، یادگیری و حافظه را در انسان و حیوان توسعه می دهد. به علاوه، داشتن سبک زندگی فعال، از دست دادن عملکرد شناختی را در پیری به تعویق می اندازد و یا از وقوع بیماری های تخریب کننده عصبی جلوگیری می نماید. فعالیت ورزشی باعث ایجاد تغییرات متعددی در مغز می گردد که مهم ترین آن‌ها رشد و بازسازی مغز است. دیده شده است که در اثر این فعالیت ها، سلول‌های بنیادی واقع در ناحیه شکنج دندانه‌ای دچار تغییرات ویژه‌ای از حالت بنیادی به حالت تمایزی می گردند. تحقیقاتی که مکانیسم اثرات فعالیت ورزشی بر عملکرد مغز را مورد بررسی قرار داده اند، بر میانجی های شیمیایی عصبی و نوروتروفین‌ها[8] به ویژه عامل مرکزی و مهم نوروتروفیک مشتق مغزی[9] (BDNF) و سیستم عروقی متمرکز شده اند.

هیپوکمپ که در فرآیندهای مربوط به حافظه و یادگیری دارای اهمیت بسیار زیادی است، افزایش چشمگیر و قابل توجهی را در تولید نورون‌های جدید به دنبال فعالیت های ورزشی تجربه می کند. فواید سودمند دویدن بر یادگیری و شناخت، دست کم تا اندازه‌ای می تواند توسط عصب‌زایی افزایش یافته در هیپوکمپ توجیه شود (کاتمن[10] و دیگران، ۲۰۰۷؛ ون پراگ[11]، ۲۰۰۸). تأثیر فعالیت بدنی بر عملکرد و سلامت مغز، با افزایش شکل پذیری[12]، تکثیر و بقای سلول‌های تازه شکل گرفته همراه است. در سطوح سلولی، بیشترین تغییرات در عصب زایی ناشی از فعالیت بدنی، در ناحیه نوروژنیک هیپوکمپ دیده شده است. همچنین در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است که فعالیت ورزشی منجر به بهبود در تکثیر، عصب‌زایی و بقای نورون‌های تازه تولدیافته در هیپوکمپ می شود (ون پراگ و دیگران، ۱۹۹۹؛ ۲۰۰۵؛ کرونبرگ[13] و دیگران، ۲۰۰۸). همسو با این نتایج، تأثیرات مفید نوروژنیکی فعالیت ورزشی در افزایش حافظه بلندمدت در جوندگان، با بهبودی در یادگیری همراه بوده است (فارمر[14] و دیگران، ۲۰۰۴). در مدلی حیوانی نشان داده شده است که ورزش در شرایط محیطی پر استرس، سرکوب ناشی از استرس حافظه بلندمدت را از طریق اثرگذاری بر سطوح افزایش یافته گلوکوکورتیکوئیدها[15] که به نوبه خود برای عصب‌زایی و حافظه زیان آور است، تقلیل می‌دهد (ما[16] و دیگران، ۲۰۰۲). اثرات ضد افسردگی فعالیت ورزشی در مدل جوندگان، دال بر ارتباط آن با عصب‌زایی هیپوکمپی نیز می باشد (بورنبک[17] و دیگران، ۲۰۰۵). به علاوه، فعالیت ورزشی بهبود حافظه فضایی[18] پس از ایسکمی مغزی را اشاعه می دهد (ونگ[19] و دیگران، ۲۰۰۸)؛ تغییری که خود با عصب‌زایی افزایش یافته در هیپوکمپ همراه است. در موش‌هایی که به طور مداوم از سنین جوانی تا میانسالی به فعالیت ورزشی وادار شده

1. Sub-granular zone
2. Sub-ventricular zone
3. Zhao
4. Phenotypic
5. Bromodeoxyuridine
6. Eng
7. Koo & Duman
8. Neurotrophins
9. Brain derived neurotrophic factor
10. Cotman
11. Van Praag
12. Plasticity
13. Kronenberg
14. Farmer
15. Glucocorticoids
16. Ma
17. Bjornebekk
18. Spatial memory
19. Wang

بودند، کاهش وابسته به سن طبیعی در تکثیر سلولی، به طور معنی داری کمتر از همتایان بی تحرک شان بوده است (کروننبرگ و دیگران، ۲۰۰۶). همچنین در موش‌هایی که دویدن اختیاری را در سنین میانسالی (وو[1] و دیگران، ۲۰۰۸) و یا کهنسالی (ون پراگ و دیگران، ۲۰۰۵) آغاز کرده بودند؛ تعداد سلول‌های تکثیر شده و نورون‌های جدید بیشتر بوده است.

در حال حاضر و با توجه به تحقیقات صورت گرفته در دو دهه گذشته، مبرهن است که تولید نورون‌های جدید در شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ پستانداران در طول زندگی به طور مداوم رخ می دهد (اندرسون[2] و دیگران، ۲۰۰۹). به این دلیل که در نظر گرفتن مولفه های فعالیت ورزشی از جمله شدت، مدت، تواتر و نوع آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ در این مطالعه با در نظر گرفتن مطالعات پیشین که بیشتر به بررسی مولفه شدت فعالیت پرداخته اند (لوو[3] و دیگران، ۲۰۰۸؛ اودا[4] و دیگران، ۲۰۰۶)؛ تاثیر دو هفته دویدن در زمان های متفاوت ۳۰ و ۶۰ دقیقه به مدت ۱۴ روز متوالی در شدتی پایین مورد بررسی قرار گرفت. اکثریت قریب به اتفاق گزارش ها بر اثرگذاری بیشتر دویدن در شدت پایین تاکید دارند، لذا در این مطالعه، متغیر شدت ثابت و پایین نگه داشته شد و به تاثیر زمان‌های متفاوت بر میزان تکثیر سلولی در شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ موش‌های صحرایی بالغ مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق

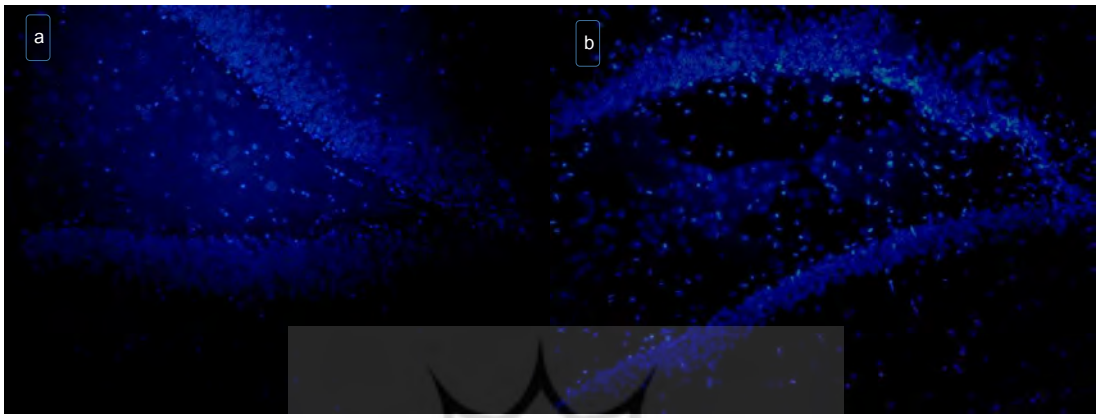
این مطالعه از نوع تحقیقات تجربی است که با مدل حیوانی انجام گرفت. تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار[5] ۸ هفته ای در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به عنوان آزمودنی استفاده شدند. حیوانات در شرایط دمایی ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه تاریکی- روشنایی ۱۲:۱۲ و بدون هیچ گونه محدودیت در دسترسی به غذا و آب در قفس‌های پلی اتیلن قرار گرفتند. حیوانات به دو گروه تجربی هر کدام شامل ۶ سر موش و یک گروه کنترل با همان تعداد تقسیم شدند. جهت کم کردن استرس وارده به حیوانات و آشنایی آن‌ها با شرایط تمرین، گروه های تجربی به منظور آشنایی، به مدت یک هفته، ۱۰ دقیقه در هر روز روی دستگاه نوارگردان (ساخت ایران) با سرعت ۹ متر بر دقیقه دویدند. در این تحقیق از یک شوک دهنده[6] به عنوان تحریک الکتریکی استفاده شد. در گروه تجربی با ۳۰ دقیقه فعالیت دویدن، حیوانات به مدت دو هفته، ۱۴ روز متوالی و روزانه به مدت ۳۰ دقیقه روی دستگاه نوار گردان دویدند. در هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه اول با سرعت ۶ متر بر دقیقه، ۵ دقیقه دوم با سرعت ۹ متر بر دقیقه، و ۲۰ دقیقه پایانی با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه فعالیت دویدن به اجرا درآمد. در گروه تجربی با ۶۰ دقیقه فعالیت دویدن، حیوانات ۱۴ روز متوالی، روزانه به مدت ۶۰ دقیقه دویدند؛ بدین صورت که در هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه اول با سرعت ۶ متر بر دقیقه، ۱۰ دقیقه دوم با سرعت ۹ متر بر دقیقه، و ۴۵ دقیقه پایانی با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه (لو و دیگران، ۲۰۰۸؛ مجتهدی و دیگران، ۲۰۱۳) به اجرا درآمد. شرایط زیستی حیوانات در گروه کنترل به جز انجام تمرینات روزانه، در سایر اوقات مشابه گروه‌های تمرین بود و حتی جهت شبیه سازی بیشتر گروه کنترل در بازه زمانی تمرین روزانه، در مدت زمان برابر با گروه تمرین، روی دستگاه نوارگردان خاموش قرار گرفتند.

به منظور نشاندار کردن سلول‌های پس از تقسیم، حیوانات BrdU را در دوزی معادل ۵۰ میلی گرم در هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت درون صفاقی دریافت کردند. این مقدار روزانه در ۱۰ روز پایانی تمرین یک ساعت قبل از شروع تمرین تزریق شد (لو و دیگران، ۲۰۰۸؛ ون پراگ و دیگران، ۱۹۹۹). در پایان هفته دوم و پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین (جهت رفع اثر آخرین جلسه)، حیوانات با نسبت سه به یک از محلول‌های کتامین[7] و زایلازین[8] به بیهوشی عمیق فرورفته و از طریق قلب ابتدا با سالین بافرشده با فسفات[9] یا PBS (جهت شستوی کامل و پاک شدن از خون موجود در مغز) و سپس با فرمالدهید[10] چهار درصد (جهت ثابت کردن بافت مغزی)؛ خونیاری[11] شدند. بافت مغزی به طور کامل و با دقت از داخل جمجمه حیوانات برداشته و به مدت ۲۴ ساعت در فرم آلدهید چهار درصد در دمای چهار درجه سانتیگراد نگهداری شد. سپس از این بافت (مغز) بلوک پارافینی تهیه شد و با استفاده از دستگاه میکروتوم، از بافت‌ها برش‌هایی به ضخامت ۲ تا ۵ میکرون بر روی لام تهیه گردید برش‌ها تا زمان آغاز آزمایش ایمونوهیستوشیمی، در دمای پنج درجه سانتیگراد محفوظ ماندند.

به منظور ارزیابی تکثیر سلولی در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ موش‌های صحرایی، از روش ایمونوهیستوشیمی[12] استفاده شد. آنتی بادی‌های اولیه و ثانویه استفاده شده به

1. Wu
2. Anderson
3. Lou
4. Uda
5. Wistar
6. Shocker
7. Ketamine
8. Xylazine
9. Phosphate-buffered saline
10. Formaldehyde
11. Perfusion
12. Immunohistochemistry

ترتیب شامل آنتی Brdu (ابکم[1]، ۱۸۹۳) و دانکی آنتی‌شیپ (میلیپور، ای پی ۱۸۴ اف)[2] بودند. پس از شستشو در محلول ۰/۱ درصد تریتون[3] و بافر مسدود کننده ۰/۱ درصد، گلایسین[4] یک مولار و NGS[5] پنج درصد، آزمایش ایمنی بافت شیمی انجام شد (لو و دیگران، ۲۰۰۸).
شمارش سلول‌ها با استفاده از یک دوربین دیجیتال نصب شده بر روی میکروسکوپ فلورسنت[6] و متصل به یک دستگاه کامپیوتر اتصال صورت گرفت. تعداد سلول‌های نشاندار شده در شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ به این صورت شمارش شد که از بین برش‌های سریالی انجام شده، در حدود چهار تا پنج برش برای هر حیوان شمرده شد و سپس میانگین این شمارش‌ها به عنوان تعداد نهایی سلول‌های نشاندار شده ($BrdU^+$) منظور گردید (شکل ۱).



شکل ۱. سلول‌های $BrdU^+$ a : کنترل، b : تمرین

بعد از اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرهای پژوهش و همگن بودن واریانس‌ها با استفاده از آزمون های کولموگروف-اسمیرنوف[7] و لون[8]، از آزمون تحلیل واریانس یک سویه[9] به منظور مقایسه میانگین متغیرهای وابسته در گروه‌های مختلف استفاده شد. در ادامه، برای مقایسه‌های زوجی، از آزمون تعقیبی حداقل اختلاف معنی دار[10] (LSD) بهره برداری گردید. پردازش داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد و سطح معنی‌داری $p \leq ۰/۰۵$ منظور گردید.

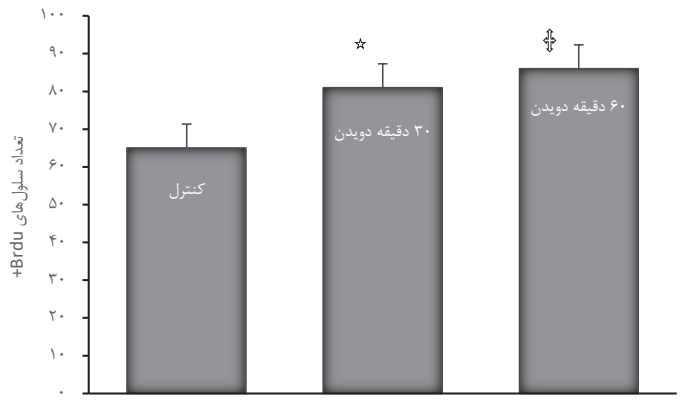
یافته‌ها

بر اساس نتایج پژوهش حاضر ۱۴ روز دویدن با مدت‌های متفاوت ۳۰ و ۶۰ دقیقه ای در روز، میزان تکثیر سلولی را به طور معنی‌داری در شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر بالغ افزایش می دهد (شکل ۱). تعداد سلول های $Brdu^+$ پس از ۳۰ دقیقه دویدن در روز ($p=۰/۰۰۱$) و همچنین پس از ۶۰ دقیقه دویدن در روز ($p=۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت؛ ضمن آن که تعداد این سلول‌ها پس از ۶۰ دقیقه دویدن در روز به طور معنی دار بیشتر از ۳۰ دقیقه دویدن در روز ($p=۰/۰۰۱$) بود (شکل ۲).

بحث

در مطالعه حاضر مشاهده شد که دویدن منجر به افزایش معنی‌دار تکثیر در شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ در موش‌های صحرایی می شود و در صورت افزایش مدت دویدن در روز، تغییرات معنی دار بیشتری ایجاد می گردد. را[11] و دیگران (۲۰۰۲) گزارش کرده اند که دویدن در شدت‌های مختلف روی نوارگردان منجر به افزایش تعداد سلول‌های $BrdU^+$ در موش های صحرایی می شود؛ به گونه ای که پس از تمرین سبک، متوسط و شدید به مدت ۳ روز متوالی با شدت های ۸، ۱۰ و ۲۰ متر بر دقیقه؛ به مدت ۳۰ دقیقه در روز؛ بیشترین افزایش در گروه تمرینی سبک مشاهده شد. همچنین موش هایی که با تزریق نالوکزون[12] (ماده افیونی) معتاد شده بودند، پس از دویدن با شدت ۱۳ متر بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در ۳ روز متوالی، نسبت به همتایان کنترل، افزایش بیشتری را در سلول‌های $BrdU^+$ نشان دادند. لو و دیگران (۲۰۰۸) در پژوهشی با هدف بررسی تاثیر شدت تمرین بر عصب‌زایی هیپوکمپی و بیان ژن در موش‌های صحرایی، نشان داده اند که یک هفته

1. Abcam
2. Dankey anti-sheep IgG FITC (Millipore; AP184F)
3. Triton
4.Glycine
5. Normal goat saline (NGS)
6. Fluorescence microscope
7. Kolmogorov–Smeirnov
8. Levene
9. One-way analysis of variance
10. Least significant difference
11. Ra
12. Naloxone



شکل ۲. مقایسه سلول های $BrdU^+$ شمارش شده از ۵ برش برای هر حیوان. * نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل در سطح p<۰/۰۵.
† نشانه تفاوت معنی دار با سایر گروه ها در سطح p<۰/۰۵.

تمرین روی نوارگردان با شدت‌های پایین (با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه) و متوسط (با سرعت ۱۴ متر بر دقیقه)، افزایش در عصب زایی و بر عکس، تمرین شدید (با سرعت ۲۲ متر بر دقیقه)، کاهش در عصب‌زایی شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ را باعث می شود. این در حالی بود که الگوی دویدن با شدت پایین، موجب افزایش بیشتری در شمار سلول‌های $BrdU^+$ (به عنوان شاخص تکثیر سلولی)، شاخص $NeuN^+$ [1] (شاخص نورون‌های بالغ)، و سطوح پروتئینی $BrdU^+$ در هیپوکمپ شد. همسو با نتایج این دو محقق، یافته‌های ما نیز نشان داد که هر دو مدل تمرینی انجام شده با شدت پایین، منجر به افزایش در شمار سلول‌های $BrdU^+$ می شود. همسو با نتایج مطالعه حاضر؛ در تحقیقی بر روی موش‌های میانسال، محققان دریافته اند که ۵ هفته تمرین روی نوارگردان، با شدت ۱۰ متر بر دقیقه، برای ۲۰ دقیقه در روز (در روز اول تمرین) و سپس افزایش تدریجی زمان تمرین تا ۶۰ دقیقه در روز؛ تمایز سلول های بنیادی عصبی، رشد عصبی و بقای سلول‌های نیایی را در شکنج دندانه‌ای افزایش می دهد (وو و دیگران، ۲۰۰۸). بریونس[2] و دیگران (۲۰۰۵) نشان داده اند که دویدن روی نوارگردان ۵ دقیقه در روز، در طول ۲ هفته و با سرعتی که در نهایت به ۱۰ متر بر دقیقه رسید؛ تمایز نورونی را تسهیل می‌کند (افزایش تعداد سلول‌های $NeuN^+$) و بلوغ نورون‌های تازه تولد یافته در موش‌های صحرایی سالم را افزایش می‌دهد. به علاوه، موش هایی که دچار ایسکمی شده بودند نیز بدون تداخل ورزشی این افزایش‌ها را پس از ضایعه نشان دادند؛ اما این تغییر در حیوانات دچار ایسکمی تمرین کرده، مشاهده نشد. این محققان اظهار داشته‌اند که مغز دارای ظرفیتی ذاتی جهت بازتوانی پس از ضایعه است و فعالیت بدنی تأثیری در بازتوانی آن ندارد. کیم[3] و دیگران (۲۰۰۴) ضمن بررسی اثر همزمان سن و دویدن بر عصب‌زایی هیپوکمپ، نشان داده اند که دویدن باعث بهبود کاهش وابسته به سن عصب‌زایی می شود. پروتکل تمرین به اجرا درآمده در مطالعه فوق، ۳۰ دقیقه فعالیت روی نوارگردان برای ۵ روز متوالی بوده است. در هر جلسه تمرین؛ حیوانات ۵ دقیقه با سرعت ۳ متر بر دقیقه، ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه و ۲۰ دقیقه پایانی را با سرعت ۸ متر بر دقیقه طی کرده اند. نتایج این تحقیق نشان داد که سن عامل مهمی در تنظیم تکثیر سلولی در شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ بشمار می رود (کیم و دیگران، ۲۰۰۴).

از سوی دیگر، ناهمسو با نتایج تحقیق بریونس و دیگران (۲۰۰۵)، ایتوه[4] و دیگران (۲۰۱۱) نشان داده اند که فعالیت ورزشی تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و همچنین عصب‌زایی را در نواحی از مغز موش‌های صحرایی نر ویستار مبتلا به تومای مغزی، افزایش می‌دهد. بدین منظور حیوانات به دو گروه آسیب مغزی با فعالیت ورزشی و آسیب مغزی بدون مداخله ورزشی تقسیم شدند. موش ها ۳۰ دقیقه در روز با شدت ۲۲ متر بر دقیقه و برای ۷ روز متوالی روی دستگاه نوارگردان دویدند. نتایج آزمایشات ایمونوهیستوشیمی نشان داد که حیوانات گروه فعالیت ورزشی، به طور معنی‌داری افزایش بیشتری در تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی دارند. اسپیسمن[5] و دیگران (۲۰۱۳) ثابت کرده اند که فعالیت ورزشی روزانه حافظه را بهبود می بخشد، عصب‌زایی هیپوکمپی را تحریک

1. Neuronal nuclei
2. Beriones
3. Kim
4. Itoh
5. Spiesman

می‌کنند و سایتوکاین‌های[1] مربوط به ایمنی و نوروایمنی[2] را در موش‌های صحرایی پیر تعدیل می‌نماید. به اثبات رسیده است که میزان بیان ژن BDNF هیپوکمپی و نخاعی؛ عامل موثر در بقاء، تمایز، ارتباطات و شکل پذیری نورونی؛ در موش‌ها متناسب با افزایش فعالیت (دویدن) روی چرخ گردان، بالا می رود و همبستگی مثبت (نه چندان قوی) بین مقدار دویدن و افزایش BDNF وجود دارد (یوهانسون[3] و دیگران، ۲۰۰۳). عظیمی دخت و دیگران (۲۰۱۷) نتیجه گرفتند که دویدن روی نوارگردان با شدت کم، احتمالاً از مسیر پیام دهی وابسته به PGC-1α[4] منجر به افزایش بیان FNDC5[5] و در نتیجه افزایش بیان BDNF می‌گردد. همچنین افزایش بیان BDNF در آزمودنی انسانی در پی برخی ورزش ها نظیر پیلاتس مشاهده شده است (تقی‌زاده و دیگران، ۲۰۲۱). هولمز[6] و دیگران (۲۰۰۴) نشان داده اند که دویدن اختیاری در موش‌ها وابسته به مقدار فعالیت است. این محققان به طور روزانه در مدت‌های صفر، یک و سه ساعته موش‌ها را در معرض دسترسی آزادانه به چرخ‌گردان قرار داده و به این مهم دست یافتند که تنها زمانی که موش‌ها به مدت سه ساعت به چرخ دسترسی داشتند؛ افزایش معنی‌دار تکثیر سلولی، بقاء و تعداد نورون‌های تازه تولد یافته قابل مشاهده بود. آن‌ها همچنین به این نتیجه رسیدند که میزان تکثیر و عصب‌زایی به مقدار دویدن در روز وابسته است (هولمز و دیگران، ۲۰۰۴). نتایج دو مطالعه اخیر همسو با یافته‌های مطالعه حاضر می باشد؛ هرچند ما تنها اثر تمرین اجباری بر میزان تکثیر سلولی در هیپوکمپ جوندگان را بررسی کرده ایم. بیشتر نتایج حاصله تا به امروز از این یافته حمایت می کنند که فعالیت ورزشی منجر به افزایش در میزان تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و تمایز این سلول‌ها به نورون‌های بالغ در مغز می شود. با توجه به هدف مطالعه حاضر مبنی بر بررسی تاثیر زمان دویدن اجباری بر میزان تکثیر سلولی؛ می توان گفت که تاکنون نتایج کافی در این خصوص منتشر نشده است و یافته های ما جزو معدود گزارش هایی است که اظهار می دارد با طی کردن زمان بیشتر در روز (به صورت دویدن) روی نوارگردان، تکثیر بیشتری در سلول‌های عصبی جدید در هیپوکمپ موش های صحرایی رخ می دهد. لذا جهت تایید یا رد نتایج بدست آمده، نیاز به تحقیقات بیشتری در این خصوص وجود دارد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده، دویدن روی نوارگردان ممکن است نتایج مثبتی در مغز موش های صحرایی نر بالغ داشته باشد. نکته مهم، فعالیت در زمان بیشتر است که ممکن است بر فعالیت عصبی و تحریک عصب زایی اثر مضاعف داشته باشد.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می دانند که از زحمات پرسنل محترم مرکز تحقیقات بن یاخته کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورند.

منابع

Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss. T., & O'Keefe. J. (2009). *The Hippocampus Book*. **Oxford University Press.**

Azimidokht, S. M. A., Gharakhanlou, R., Naghdi, N., Khodadadi, D., & Zarezadehmehrizi, A. A. (2019). The effect of the treadmill running on genes expression ofthePGC-1α, FNDC5 and BDNF in hippocampus of male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 7***(14), 91-101. [Persian]**

Bjornebekk, A., Mathe A. A., & Brene, S. (2005). The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *International Journal of Neuropsychopharmacol, 8*, **357-368.**

Briones, T. L., Suh, E., Hattar, H., & Wadowska, M. (2005). Dentate gyrus neurogenesis after cerebral ischemia and behavioral training. *Biology Research for Nursing*, 6, **167-169.**

1. Cytokines
2. Neuroimmune
3. Johanson
4. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma co-activator -1alpha
5. Fibronectin type III domain containing 5
6. Holmes

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciense*, *30***(9)**, **464-72.**

Eng, L. F., Ghirnikar, R. S., & Lee, Y. L. (2000). Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochemical Research*, 25, **1439–1451.**

Farmer, J., Zhao, X., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, *124*, **71-79.**

Holmes, M. M., Galea, L. A., Mistlberger, R. E., & Kempermann, G. (2004). Adult hippocampal neurogenesis and voluntary running activity: Circadian and dose-dependent effects. *Journal of Neuroscience Research, 76***(2), 216-222.**

Itoh, T., Imano, M., Nishida, S., Tsubaki, M., Hashimoto, S., Ito, A., & Satou, T. (2011). Exercise increases neural stem cell proliferation surrounding the area of damage following rat traumatic brain injury. *Journal of Neural Transmition*, *118***(2), 193-202.**

Johanson, R. A., Rhodes, J. S., Jeffery, S. L., Garland, T., & Mitchell, G. S. (2003). Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases more in mice selected for increased voluntary wheel running. *Neuroscience, 121*, **1–7.**

Kim, Y. P., Kim, H., Shin, M. S., Chang, H. K., Jang, M. H., Shin, M. C., … & Kim, C. J. (2004). Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Neuroscience Letters*, *355*, **152–154.**

Koo, J. W., & Duman, R. S. (2008). IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105***(2), 751-756.**

Kronenberg, G., Bick-Sander, A., Bunka, E., Wolf, C., Ehninger, D., & Kempermann. G. (2008). Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiology of Aging*, *27*, **1505–1513.**

Lou, S., Liu, J., Chang, H., & Chen, P. (2008). Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Research, 1210*, **48-55.**

Ma, Q., Wang, J., Liu, H. T., & Chao, F. H. (2002). Attenuation of chronic stress-induced hippocampal damages following physical exercise. *Sheng Li Xue Bao, 54*, **427-430.**

Mojtahedi, S., Kordi, M. R., Hosseini, S. E., Omran, S. F., & Soleimani, M. (2012). Effect of treadmill running on the expression of genes that are involved in neuronal differentiation in the hippocampus of adult male rats. *Cell Biology International, 37*, **276/a–283/a.**

Nicolò, A., & Girardi, M. (2016). The physiology of interval training: A new target to HIIT. *The Journal of Physiology, 594***(24), 7169–7170.**

Ra, S. M., Kim, H., Jang, M. H., Shin, M. C., Lee, T. H., Lim, B. V., ... & Kim, S. S. (2002). Treadmill running and swimming increase cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of rats. *Neuroscience Letters, 333***(2), 123-126.**

Speisman, R. B., Kumar, A., Rani, A., Foster, T. C., & Ormerod. B. K. (2013). Daily exercise improves memory stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune andneuroimmune cytokines in aging rats. *Brain Behavour Immunology, 28,* **25-43.**

Taghizadeh, V., Hakakdokht, E., & Ghahramanimoghadam, M. (2021). Effect of eight weeks of Pilates on serum level of BDNF and dynamic balance in men with multiple sclerosis. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 9***(18), 58-71. [Persian]**

Uda, M., Ishido, M., Kami, K., & Masuhara, M. (2006). Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Research, 1104,* **64 – 72.**

Van Praag, H. (2008). Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Medicine, 10,* **128–140.**

Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Neuroscience, 25***(38), 8680–8685.**

VanPraag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neurosciense, 2,* **266 –270.**

Wang, J. W., David, D. J., Monckton, J. E., Battaglia, F., & Hen. R. (2008). Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *Journal of Neurosciense. 28,* **1374-1384.**

Wu, C., Chang, Y., Yu, L., Chen, H., Jen, C., Wu, S., … & Kuo, Y. (2008). Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *Journal of Applied Physiology, 105,* **1585–1594.**

Zhao, C., Deng, W., & Gage, F. H. (2008). Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. *Cell. 132***(4), 645-60.**

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی