مطالعات نوین در متابولیسم ورزش و فعالیت بدنی
سال ۱، شماره ۱، دوره ۱، بهار ۱۴۰۲
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۴

تاثیر پیش شرطی سازی تمرین استقامتی بر سطوح TrkB و برخی عملکردهای رفتاری رت های نر به دنبال ایجاد سکته مغزی

میثم فهیم[۱]، مصطفی تیموری خروی[۲]

Doi: 10.30495/NSSEM.2022.697104

چکیده:

مقدمه: یک رویکرد با ارزش در افزایش سطح سلامت و کاهش آسیب های مغزی استفاده از ورزش و تمرین بدنی به عنوان پیش آماده سازی می باشد. بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر پیش شرطی سازی تمرین استقامتی بر سطوح TrkB و برخی عملکردهای رفتاری رت های نر به دنبال ایجاد سکته مغزی بود.

روش ها: در این مطالعه نیمه تجربی، حیوانات به صورت تصادفی در سه گروه مساوی ۱۰ سری، شامل گروه های تمرین استقامتی، سکته مغزی و کنترل تقسیم شدند. پروتکل تمرینی در گروه استقامتی شامل شنا در آب برای مدت سه هفته و هر هفته پنج روز و هر روز به مدت ۳۰ دقیقه بود. رت ها درگروه کنترل و گروه سکته بدون هیچ تمرین سه هفته را پشت سر گذاشتند. برای ایجاد مدل ایسکمی شریان کاروتید مشترک (CCA) و بـا گیره های آنوریسم به مدت ۳۰ دقیقه مسدود شد. ۲۴ ساعت پس از ایسکمی سطح آنزیم TrkB با استفاده از روش Real Time Pcr و عملکردهای رفتاری مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: تفاوت معنی داری در متغیر TrkBبین گروه استقامتی با دو گروه سکته و کنترل به نفع گروه استقامتی مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). همچنین بین گروه سکته و گروه کنترل نیز تفاوت معنی داری یافت شد (P=۰/۰۰۱). در ارتباط با اختلال نرولوژیک نیز بین گروه استقامتی با دو گروه سکته و کنترل تفاوت معنی داری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: تمرین هوازی می تواند از طریق تغییر در بیان ژن TrkB تاثیرات محافظتی عصبی مثبتی را در ارتباط با نوروژنز ایجاد کند که این سودمندی در عملکردهای رفتاری نیز قابل مشاهده است.

کلمات کلیدی: سکته مغزی، تمرین استقامتی، TrkB، نوتروفین ها، BDNF

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

New Studies in Sport and Exercise Metabolism

Vol1, No1

Received: 2023/02/22 Accepted: 2023/06/14

The Effect of endurance training pre-conditioning on TrkB and some behavioral functions in rats after brain stroke

Meysam Fahim[1], Mostafa Teymuri-Kharvi[2]

Doi: 10.30495/NSSEM.2022.697104

Abstract:

Background: A valuable approach to increasing health and reducing brain damage is to use exercise and physical training as a pre-conditioning. therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of endurance training pre-conditioning on TrkB and somebehavioral functions in rats after brain stroke.

Methods: In this quasi-experimental study, animals were randomly divided into three equal groups of 10, including endurance training, stroke and control.The training protocol in the endurance group included swimming in water for three weeks and five days a week for 30 minutes/day.Rats in the control group and the stroke group spent three weeks without any training.To create the ischemia model, the common carotid artery (CCA) was blocked for 30 minutes with aneurysm clamps.24 hours after ischemia, TrkB enzyme levels were assessed using Real Time PCR and behavioral functions.

Findings: There was a significant difference in the TrkB variable between the endurance group and the stroke and control groups in favor of the endurance group (P = 0.001).Also, a significant difference was found between the stroke group and the control group (P = 0.001).In relation to neurological disorder, a significant difference was observed between the endurance group and the two groups of stroke and control (P = 0.001).

Conclusion: Endurance training can produce positive neuroprotective effects in relation to neurogenesis by altering TrkB gene expression, which can also be seen in behavioral functions.

Keywords: Stroke, Endurance Training, TrkB, Neurotrophins, BDNF

1. Ph.D Student of Exercise Physiology, Department of PhysicalEducation and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd,

مقدمه

حفاظت مؤثر از سیستم عصبی در مقابل ایسکمی از مهم ترین اهداف تحقیق در زمینۀعلوم اعصاب است. در این میان برای جلوگیری از ابتلا به سکته مغزی و کاهش عوارض ناشی از آن بسیاری از محققین به پیش شرطی سازی روی آورده اند(۱).

بسیاری از محققان از فعالیت ورزشی به عنوان رویکردی برای پیش شرطی سازی استفاده کرده اند و گزارش کرده اند که پیش شرطی سازی با فعالیت ورزشی مزایای قابل توجهی در برابر آسیب ایسکمیک مغزدارد و می تواند به کاهش آسیب مغزی در مدل های حیوانی منجر شود (۲) ودر نهایت منجر به بهبود عملکرد دستگاه عصبی مرکزی و محیطی حافظه، یادگیری و عملکردهای شناختی و حرکتی شود (۳). با این وجود، هنوز اطلاعات دقیقی در مورد نوع فعالیت ورزشی، شدت، مدت و زیر بنای سلولی مولکولی که بتواند به ایجاد بیشترین میزان حفاظت عصبی با توجه به شرایط پیش آماده سازی منجر شود، موجود نیست.

به تازگی شواهدی به دست آمده که نشان می دهد فعالیت ورزشی موجب شکل پذیری نورونی مغز (۴) و افزایش موضعی در نوروتروفین هایی مانند (NT-4)[1] فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز(BDNF)[2]می شود که بیشترین میل اتصال به گیرنده TrkBو فعال شدن مسیر های با ارزشی در سلول های عصبی مغز را دارند. سه مسیر اصلی سیگنالینگ وابسته به TrkB شامل؛ مسیر MAP کیناز، مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز[3](PI3K)و مسیر فسفولیپاز C گاما[4](PLC-γ).هر سه این مسیرها پس از باند شدن لیگاند با گیرنده فعال شده، و در نهایت منجر به تکثیر، تمایز و بقای نرونی می شوند (۷-۵). در این بین نقش مسیر سوم به دلیل درگیری دو عامل پروتئین کیناز C[5](PKC)و کلسیم از آن جهت که ورزش نقش مهمی را بر هموستاز کلسیم ایفا می کند، می تواند دارای اهمیت بیشتری باشد. ماروسی و همکاران معتقدند فعالسازی PLC-γمنجر به راه اندازی سیگنال های وابسته به IP_3 و دی آسیل گلیسرول[6](DAG)می شود. IP_3منجر به رهاسازی سریع کلسیم از ذخایر درون سلولی می شود و PKC، DAG را فعال کرده که منجر به ازدیاد حساسیت دستگاه انقباضی و رهایش کلسیم و در پی آن رخدادهای درون سلولی نظیر، تکثیر و مهاجرت در عضلات می شود(۸)، و آنچه که در سلول های نرونی اهمیت دارد، همان مسیر IP_3 می باشد که علاوه بر تکثیر، تمایز و بقای سلول های نرونی، منجر به تقویت بلند مدت[7](LTP) که بحث مهمی در تمرینات شناختی است و همچنین افزایش نقل و انتقالات سیناپسی نیز می شود (۹). LTP یک افزایش در انتقال پیام بین دو نرون می باشد که در اثر تحریک همزمان آن ها ایجاد می شود و یکی از مهمترین پدیده های پلاستیسیته سیناپسی است و بنابراین در تغییر توان سیناپس های شیمیایی نقش

[1]Neurotrophin-4
[2] Brain Derived Neurotrophic Factor
[3] Phosphatidylinositol-3 kinase
[4] phospholipase C-γ
[5] protein kinase C
[6] diacylglycerol
[7]Long Term Potentiation (LTP)

دارد (۱۰). همچنین پژوهش های انجام گرفته روی رت ها نشان می دهد، تغییرات آناتومیکی را پس از فعالیت ورزشی شامل افزایش نورون‌زایی در نتیجهٔ افزایش تعداد نورون ها و افزایش بقای نورونی و افزایش تعداد و طول دندریت ها رخ می دهد. به دلیل نقش دندریت ها در تشکیل سیناپس ها وارتباطات بین سلول های عصبی، این تغییرات ساختاری به پتانسیل قوی‌تری جهت پردازش اطلاعات منجر می شود. به علاوه باتوجه به این تغییرات ساختاری، فعالیت ورزشی موجب بروز تغییرات نوروشیمیایی در مناطق مشخصی از مغز می شود که به افزایش ترشح میانجی های عصبی (نوروترنسمیترها) مانند استیل کولین، سروتونین و نورآدرنالین می انجامد که این میانجی های عصبی موجب ایجاد تغییرات در فعالیت الکتروفیزیولوژیکی مغز می شود ((۱۱). امروزه ثابت شده است که این اثرات محافظت کننده عصبی می توانند متعاقب ورزش مشاهده شوند (۹). اما سوالی که امروزه دغدغه بسیاری از محققان علوم اعصاب می باشد این است که کدام نوع و روش تمرینی بهترین و بالاترین حفاظت عصبی را در مغز ایجاد می کند.سازمان بهداشت جهانی فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط به مدت دست کم ۳۰ دقیقه در پنج روز هفته یا ۲۰ دقیقه فعالیت شدید در سه روز هفته را به منظور حفظ سلامت توصیه می کند (۱۲). تحقیقات نشان داده که دویدن به نورون‌زایی، افزایش شکل پذیری عصبی و رگ های خونی مغز منجر می شود(۱۳).در زمینه تاثیر انواع فعالیت های ورزشی استقامتی بر مقادیر گیرنده TrkB، اطلاعات ضد و نقیض است. تحقیقات قبلی مشخص کرده اند که بیان TrkB به سرعت تحت تأثیر فعالیت بدنی قرار می گیرد، به طوری که سطوح آن به طور معنی داری حتی پس از شش ساعت فعالیت ورزشی اختیاری در موش ها افزایش نشان داد که این افزایش با ازدیاد سلول های عصبی و نورون‌زایی در ارتباط بود. برخی محققین عنوان می کنند تمرین استقامتی می تواند بیان mRNA گیرنده TrkB را به سرعت تحت تأثیر قرار دهد، این محققین ابراز می دارند که محدودیت هایی در نورون‌زایی ناشی از فعالیت ورزشی در برنامه های تمرینی وجود دارد و فعالیت ورزشی با شدت متوسط منجر به افزایشTrkB می شود (۱۴). پلیک[1] و همکاران (۲۰۱۰) با انجام پنج هفته فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط، افزایش معنی داری بر مقادیر سطوح پایه TrkB مشاهده کردند (۱۵). در مقابل اسچیفر[2] و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند سه ماه تمرین استقامتی مقادیر سطوح پایه TrkB پس از فعالیت ورزشی را افزایش نداد (۱۶). از مطالعه پژوهش های پیشین میتوان اینگونه استنباط کرد که در برخی موارد فعالیت ورزشی می تواند موجب تغییرات در سطوح عوامل نوروتروفیکی شود، با این حال نسبت به نوع فعالیت ورزشی توافق نظر و وحدت رویه وجود ندارد. همچنین در بسیاری از پژوهش ها جای بسیاری از تمرینات اثر گذار از جمله رایج ترین آن ها مانند استقامتی، خالی می باشد. از این رو پژوهش حاضر به تاثیر پیش شرطی سازی تمرین استقامتی بر سطوح TrkB در رت های نر به دنبال ایجاد سکته مغزی می پردازد.

[1] Pilc
[2] Schiffer

روش ها

پژوهش حاضر به لحاظ هدف توسعه ای، به لحاظ روش تجربی و به لحاظ شیوه اجرا آزمایشگاهی و با مدل حیوانی اجراشد. نمونه آماری این پژوهش شامل ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۴۲/۲۸±۲۳۰/۵۹ گرم و جوان با دامنه سنی۶ تا ۸ هفته بودند که از حیوانکده دانشکده علوم پزشکی دانشگاه فردوسی مشهد خریداری شد. پس از آشنا سازی حیوانات با محیط و پروتکل تمرینی، حیوانات به صورت تصادفی در سه گروه مساوی ۱۰سری، شامل گروه های تمرین استقامتی، سکته مغزی و کنترل تقسیم شدند. همه رت ها نر بودند و در شرایط یکسان شامل دمای ۳±۲۳ درجه سانتیگراد، رطوبت نسبی ۵±۵۵٪، چرخه روشنایی-تاریکی یکسان ۱۲:۱۲و تغذیه یکسان بود و همچنین محدودیت آب و غذا برای هیچ یک از رت ها وجود نداشت.

کلیه مراحل تمرین و اجرای تحقیق مطابق با دستورالعمل کمیتهٔ ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی به شماره IR.IAU.BOJNOURD.REC.1398.017 تصویب شد. بعد از یک هفته سازگاری با محیط در هفته دوم رت‌ها به استخر شنا برای گروه استقامتی منتقل شدند و برای ۵جلسه متوالی در یک هفته و هربار به مدت ۱۰ دقیقه به تمرین پرداختند. در شروع هفته سوم رت ها برای مدت ۳ هفته و هر هفته ۵ روز و هر روز به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آب ۲±۳۲ درجه سانتیگراد به تمرین اصلی استقامتی شنا در آب پرداختند (۱۷). رت‌ها درگروه کنترل و گروه سکته بدون هیچ تمرین ۵ هفته را پشت سر گذاشتند. در جدول ۱ جزئیات پروتکل تمرین شنا ارائه شده است. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی ایسکمی ایجاد شد و ۲۴ ساعت پس از آن اختلال نرولوژیک[1] و بیان ژن TrkB دربافت مغز موردارزیابی قرار گرفت.

جدول۱. پروتکل تمرین شنا

هفته ها	شنبه	یک شنبه	دو شنبه	سه شنبه	چهار شنبه
اول	آشناسازی	آشناسازی	آشناسازی	آشناسازی	آشناسازی
دوم	۱ دقیقه	۳ دقیقه	۶ دقیقه	۱۰ دقیقه	۱۰ دقیقه
سوم	۱۵ دقیقه	۲۰ دقیقه	۲۵ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه
چهارم	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه
پنجم	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه

ایجاد ایسکمی: ابتدا حیوانات با استفاده از مخلوط کتامین ۱۰۰ میلیگرم برای هرکیلوگرم وزن و زایلازین ۱۰میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بیهوش شدند. سپس تحت شرایط استریل در قسمت قدامی گردن برشی به اندازه ۱-۱/۵

[1]Neurological Deficit Scoring

سانتیمتر داده شده و پس از مشخص کردن شریان کاروتید مشترک(CCA)[1] و جدا سازی دقیق آن از عصب واگ، با استفاده از کلمپ شریان‌های راست و چپ به مدت ۳۰ دقیقه مسدود شد و پس از آن کلمپ‌ها برداشته شد تا مجددا جریان خون برقرار گردد (۲۱-۱۸).

اختلالات نورولوژیک: پس از ایسکمی با سیستم رتبه بندی بدرسون[2] نمره‌دهی شد که شامل عدم هرگونه اختلالی (نمره ۰)، خم شدن اندام جلویی (نمره ۱)، خم شدن اندام جلویی به اضافه کنترل مقاومت در هل دادن جانبی (نمره ۲)، چرخیدن به یک طرف (نمره ۳)، چرخیدن به یک طرف به اضافه کاهش سطح هوشیاری (نمره ۴)، مردن و یا عدم هوشیاری و تحرک (نمره ۵) بود (۲۲, ۲۳). رت هایی که امتیاز بین ۱ تا ۳ را نشان دادند مدل های موفقی برای ایسکمی در نظر گرفته شدند(۲۴).

اندازه گیری بیان ژن TrkB: در ابتدا سنجش، بافت مغزها کوبیده و لیز شدند. سپس با استفاده از پروتکل کیت استخراج RNA (شرکت سیناژن Cat.No:EX6101)، استخراج مورد نظر براساس دستورالعمل انجام شد. سنجش صحت استخراج RNA از طریق الکتروفورز مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱). پس از استخراج RNA نمونه، از پروتکل کیت سنتز cDNA (شرکت یکتا تجهیز آزما CatNo:YT4500) به قرار دستورالعمل استفاده شد. از cDNA مورد نظر برای آماده سازی پرایمر های مورد نظر استفاده شد. طراحی پرایمر ها توسط محققین و براساس اطلاعات ژن‌ها در بانک ژنی NCBI و IDT انجام شد و برای ساخت از الیگونوکلئوتید شرکت SINACLON (Cat.No:PS4131) استفاده شد(جدول ۲). از واکنش زنجیرهای پلیمراز برای بیان ژن TrkB به عنوان ژن هدف و GAPDH[3] به عنوان ژن ساختمانی[4] جهت کنترل داخلی استفاده شد و صحت بررسی های PCR با استفاده از ژن GAPDH تایید گردید (۲۵, ۲۶). در این تحقیق از روش کمیت سنجی نسبی برای بررسی تغییرات بیان ژن استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. Cts مربوط به واکنش‌ها توسط نرم افزار دستگاه Real-time PCR استخراج و در نهایت Ctmean سهم رتبه ثبت شد. بدین ترتیب که به وسیله اختلاف CT به دست آمده از نمونه های مورد آزمایش، ΔCT محاسبه شد. سپس با استفاده از فرمول ΔΔCT، نسبت ژن هدف به ژن کنترل داخلی GAPDH محاسبه و با استفاده از فرمول 2-ΔΔCT میزان بیان ژن محاسبه شد (۲۷).

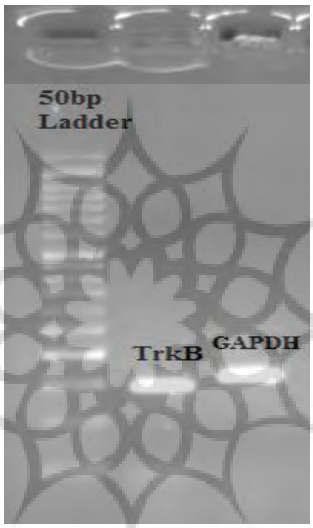
روش‌های آماری: در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. سپس از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و شاپیروویلک، برای تعیین طبیعی بودن توزیع متغیرهای پژوهش استفاده شد. در مورد متغیر اختلال نورولوژیک و اختلال حسی حرکتی با توجه به توزیع غیر طبیعی که داشتند، آزمون کروسکال والیس[5] مورد استفاده قرار گرفت. در مورد

[1] Both common carotid arteries
[2] Bederson
[3] Glyceraldehyde phosphate dehydrogenase
[4] House keeper
[5] Kruskal-Wallis

TrkB از آزمون تحلیل واریانس یک راهه[1]استفاده شد.تعیین محل معنی داری با آزمون تعقیبی بونفرونی[2]و یو من-ویتنی[3] در سطح معنی داری P≤۰/۰۵ با استفاده از نرم افزار SPSS[4] ویرایش ۲۲ انجام شد.

جدول۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده

ژن	توالی('3->'5)	طول محصول
TrkB	F:CACTCTTGGCTTAGATTGGC R:AAGTAAAGTCTCGGGGTGGG	۱۲۸
GAPDH	F: CAACTTTGGCATCGCGGAAGG R: AGGGATGAGCTTCTGGGCTG	۱۲۷



شکل ۱. صحت استخراج RNA از طریق الکتروفورز

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

یافته ها

با توجه به برقرار بودن پیش فرض های مربوط به آمار پارامتریک در متغیر TrkB برای تحلیل استنباطی داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک راهه استفاده شد، درحالی که با توجه به عدم رعایت پیش فرض های آمار پارامتریک در دو متغیر اختلال حسی-حرکتی و اختلال نرولوژیک از آزمون کروسکال والیس برای تحلیل داده استفاده شد.

[1]Analysis of Variance
[2]Bonferroni Post Hoc
[3]Mann Whitney U Test
[4]Statistical Package for Social Science

یافته های مربوط به تغییرات سطح TrkB

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در جدول شماره ۳، تفاوت معنی داری بین گروه ها مشاهده می شود و آزمون تعقیبی بونفرونی این تفاوت را بین گروه استقامتی با دو گروه سکته و کنترل نشان داد (P=۰/۰۰۱). همچنین بین گروه سکته و گروه کنترل نیز تفاوت معنی داری یافت شد (P=۰/۰۰۱). با مراجعه به نمودار شماره ۱ می‌توان مشاهده کرد میزان بیان ژن TrkBدر گروه استقامتی نسبت به گروه‌های دیگر افزایش معنی داری یافته است که به معنای تاثیر پیش شرطی سازی تمرین استقامتی بر بیان ژن TrkBمی باشد.

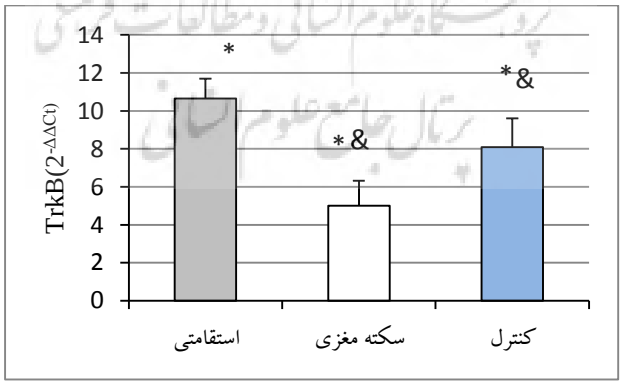
یافته‌های مربوط به اختلال نرولوژیک

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در جدول شماره ۴، تفاوت معنی داری بین گروه ها مشاهده می شود و آزمون تعقیبی بونفرونی این تفاوت را بین گروه استقامتی با دو گروه سکته و کنترل نشان داد (P=۰/۰۰۱). همچنین بین گروه سکته و گروه کنترل نیز تفاوت معنی داری یافت شد (P=۰/۰۰۱).با مراجعه به نمودار شماره ۲ می‌توان مشاهده کرد میزان اختلال نرولوژی کدر گروه استقامتی نسبت به گروه‌های دیگر افزایش معنی داری یافته است که به معنای تاثیر پیش شرطی سازی تمرین استقامتی بر اختلال نرولوژیک می باشد.

جدول۳. مقادیر توصیفی و اطلاعات استنباطی مربوط به نتایج بین گروه ها در مورد متغیر TrkB

متغیر	گروه	نتایج توصیفی (M±SD)	آزمون تحلیل واریانس یک راهه		آزمون بونفرونی	
			F	P	محل دقیق تفاوت	P
TrkB (2-ΔΔCt)	استقامتی	۱۰/۶۵±۱/۰۵	۱۲/۰۲	*۰/۰۰۰	استقامتی- سکته مغزی	*۰/۰۰۱
	سکته مغزی	۵/۰۱±۱/۳۱			استقامتی- کنترل	*۰/۰۰۱
	کنترل	۸/۰۹±۱/۵۱			سکته- کنترل	*۰/۰۰۱

*وجود تفاوت معنی دار(P≤۰/۰۵)

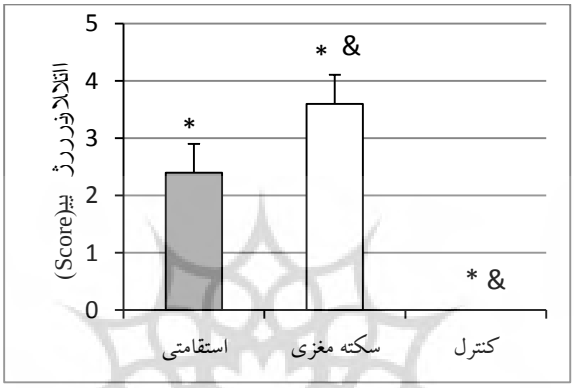


نمودار۱. تغییرات بین گروهی متغیر TrkB. * نشان دهنده معنی داری تفاوت بین گروه ها

جدول۴. مقادیر توصیفی و اطلاعات استنباطی مربوط به نتایج بین گروه ها در مورد نسبت اختلال نرولوژیک

متغیر	گروه	نتایج توصیفی (M±SD)	آزمون کروسکال والیس		آزمون یومن ویتنی	
			Chi-square	P	محل دقیق تفاوت	P
اختلال نرولوژیک (score)	استقامتی	۲/۴۰±۰/۵۰	۳۶/۱۴	*۰/۰۰۰	استقامتی- سکته مغزی	*۰/۰۰۱
	سکته مغزی	۳/۶۰±۰/۵۱			استقامتی- کنترل	*۰/۰۰۱
	کنترل	۰/۰۰±۰/۰۰			کنترل- سکته مغزی	*۰/۰۰۱

*وجود تفاوت معنی داری($P\leq$۰/۰۵)



نمودار۲. تغییرات بین گروهی اختلال نرولوژیک. * نشان دهنده معنی داری تفاوت بین گروه‌ها

بحث

سازش پذیری ساختاری،متابولیسمی وعملکردی مغز در پاسخ بهترین بدنی جالب توجه است. بسیاری از مطالعات گزارش می‌کنند که فعالیت‌های بدنی از هر نوع و شدتی باعث تغییرات هرچند اندک اما سازنده‌ای در این اندام می‌گردند (۲۴). نتایج پژوهش ما نشان داد که تمرین استقامتی می‌تواند باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن TrkBدر حیوانات تمرین کرده نسبت به گروه کنترل و گروه سکته شود.تصورمی‌شود که ورزش می‌تواند، سبب تسهیل و هدایت مکانیسم‌های درگیر در بهبود برخی بیماری‌ها و یادگیری شود، اما مکانیسم‌هایی که باعث به وجود آمدن این تغییرات می‌شوند به طور کامل شناخته نشده‌اند. پژوهشگران زیادی مسیر سیگنالینگ TrkBرا مسیر اصلی اثر حفاظتی ورزش می دانند (۸-۶, ۲۸, ۲۹). سیگنالینگ TrkB در پایانه‌های قبل یا بعد از سیناپسی منجر به تنظیم چندین ژن پایین دست می‌شود. با فعال شدن گیرنده TrkBو دایمریزه و فسفوریلاسیون این گیرنده به طور کلی سه نوع سیگنال آبشاری درون سلولی راه اندازی می شود. ۱) مسیر،γ-2PLC) مسیر PI_3Kو ۳) مسیر MAPK که چندین افکتور پائین دست را فعال می‌کند که در نهایت هر سه مسیر سبب نسخه برداری ازفاکتور CREB (ژن هدف نوروتروفین ها)، می‌شوند و به اینترتیب بیان ژن نوروتروفینی افزایش می‌یابد (۳۰, ۳۱) اما در این بین نقش مسیر γ-PLC به دلیل درگیری دو عامل PKC و کلسیم از آن جهت که

ورزش نقش مهمی را بر هومئوستاز کلسیم ایفا می‌کند، می‌تواند دارای اهمیت بیشتری باشد. فعال‌سازی PLC-γ همچنین منجر به راه‌اندازی سیگنال‌های وابسته به IP_3می‌شود. IP_3در سلول‌های نورونی مغز منجر به رهاسازی سریع کلسیم از ذخایر درون سلولی شده و PKC را فعال کرده که منجر به ازدیاد حساسیت دستگاه انقباضی و رهایش کلسیم و در پی آن رخدادهای درون سلولی نظیر تکثیر، تمایز و بقای نورونی می‌شود (۳۰). هم راستا با نتایج ما گومز[1]و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که ۳، ۶ و ۲۰ روز تمرین در ماز آبی موریس قادر است تغییرات معنی‌داری در بیان گیرنده TrkBایجاد کند. به طوری که میزان بیان این گیرنده در روز ششم نسبت به سایر روزهای تمرینی افزایش معنی‌داری داشت. این محققین عنوان می‌کنند که انجام یک تمرین مانند ماز آبی که منجر به یادگیری همراه با منافع فیزیولوژیک می‌باشد، باعث بیان بالایی از گیرنده TrkBو سیناپسین-۱ در مغز می‌شود. سیناپسین-۱ مسیری مؤثر در پایین دست گیرنده آبشار عملکردی TrkBاست که نقش مهمی در ترمیم و عملکرد سیناپسی دارد. همچنین این محققین معتقدند تنظیم رفتاری نوروتروفین‌ها ممکن است مبنای مولکولی برای عملکرد شناختی پیشرفته مرتبط با شیوه های زندگی فعال را فراهم کند و توسعه راهکارها را برای ترویج بهبودی عصبی پس از آسیب یا بیماری CNS فراهم کند (۱۱). آلن[2]و همکاران (۲۰۱۸) با اعمال هشت هفته دویدن روی تردمیل برای پنج روز در هفته و به مدت ۳۰ دقیقه در روز نشان دادند که بیان ژن TrkBدر گروه تمرین نسبت به کنترل افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد. این محققین با استفاده از آنتاگونیست[3]ANA-12 که مسدود کننده مسیرهای سیگنالینگ وابسته به TrkBمی‌باشد نشان دادند که در صورت عدم عملکرد این گیرنده اثرات محافظتی ورزش بر اعصاب و شناخت اعمال نخواهد شد (۵).مجتهدی و همکاران (۱۳۹۳) با هدف اثر هشت هفته تمرین مقاومتی بر گیرنده TrkB در هیپوکمپ رت‌های نر بالغ نشان دادند که در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، میزان TrkBافزایش یافت و این افزایش باعث فواید شناختی و عملکردی در مغزمی‌شود (۳۲). لی[4]و همکاران (۲۰۱۲) به بررسی اثر تمرینات اختیاری شامل دویدن روی چرخ گردان و تمرین مقاومتی به مدت چهار هفته بر مقادیر TrkBدر رت‌های نر ویستار پرداختند. نتایج نشان داد هر دوی این مدل‌های تمرینی منجر به بهبود عملکرد شناختی می‌شود. با این حال تمرین هوازی مقادیر TrkBو CREB را در مقایسه با تمرین قدرتی بیشتر افزایش می‌دهد. این محققان اذعان داشتند که مقادیر بیشتر این فاکتورها به دلیل سطوح کمتر کورتیزول در گروه مقاومتی در برابر هوازی بود. چرا که ثابت شده است که کورتیزول می‌تواند بیان BDNF را سرکوب کند (۳۳). لیو[5]و همکاران (۲۰۰۸) با ایجاد چهار هفته ورزش بر روی تردمیل در موش‌ها نشان دادند که میزان بیان ژن TrkB در گروه تمرین بسیار بالاتر از گروه کنترل می‌باشد و سطح بیان آن ارتباط مستقیمی با بهبود عملکرد رفتاری حیوانات دارد (۳۴). ویدوویلی[6]و همکاران بیان می‌کنند که اتصال BDNF به

[6]-Gomez-Pinilla
[2]Alen
[3]A TrkB receptor antagonist
[4]Lee
[5]Liu
[6]Vedovelli

TrkB وگیرنده نوروتروفینی P75 آبشارهای بیوشیمیایی را فعال می‌کند که می‌تواند منجر به تکثیر سلولی، بقا و پلاستیسیته شود و حداقل تا حدودی اثرات شرایط تمرینات شناختی را بر مغز توضیح دهد. این محققین نشان دادند با انجام ۱۰ هفته فعالیت بدنی به همراه تمرین شناختی میزان BDNF افزایش پیدا کرده و این افزایش با بهبود عملکرد حافظه همراه بوده است (۳۵)سویجو[1]و همکاران (۲۰۱۳) افزایش معنی‌داری در مقادیر پروتئین و ژن BDNF طی تمرینات دویدن و مقاومتی مشاهده کردند. این افزایش در گروه تمرین هوازی نسبت به مقاومتی بیشتر بود. یافته جالب توجه این مطالعه این بود که محققان همبستگی مثبت معنی‌داری را بین مقادیر BDNF و حجم کار در گروه دویدن هوازی مشاهده کردند. این در حالی بود که هیچ همبستگی بین BDNF و تمرین مقاومتی فزاینده مشاهده نشد. این یافته نشان می‌دهد که افزایش BDNF در هر دو مدل تمرینی احتمالاً مکانیزم های متفاوتی را در بر می‌گیرد(۳۶).در بررسی التاماوی[2]و همکاران (۲۰۱۴) نقش تمرین هوازی بر فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در ۳۰ بیمار سکته مغزی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که عملکرد شناختی و متعاقبا سطوح BDNF در بیمارانی که تمرین هوازی انجام داده بودند بهبود یافت (۳۷). با این حال نتایج پژوهش ما با پژوهش های زیر ناهمسو بود. چنانچه نتایج تحقیق گوکینت[3]و همکاران(۲۰۱۰) در کاری با عنوان تاثیر ۱۰ هفته فعالیت ورزشی بر سطوح سرمی BDNF، تفاوت معنی‌داری در طول دورهٔ تمرینی بین گروه کنترل و تجربی مشاهده نکردند (۳۸). نتایج تحقیق ماکایاز[4]و همکاران (۲۰۰۷) نیز نشان داد که ۲۸ روز راه رفتن بر روی تردمیل باعث افزایش سطح mRNA ژنBDNF می‌شود، اما بر بیان ژن گیرنده TrkB تأثیر نمی‌گذارد. این محققین بیان می‌کنند که میزان افزایش BDNF تاثیر پذیری بیشتری نسبت به گیرنده آن دارد (۳۹). همچنین تحقیق جیانگ[5]و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که در میزان BDNF در گروه سکته نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری وجود ندارد (۴۰). از دلایل عدم معنی‌داری شاید اندازه‌گیری متغیر مورد نظر در ۲۴ ساعت پس از القا ایسکمی مغزی باشد. ذوالبین و همکاران (۲۰۱۲) عنوان می‌کنند که ۱۵ دقیقه ایسکمی و ۷۲ ساعت رپرفیوژن بیشترین تاثیر را در گروه کنترل نسبت به ۳۰ دقیقه ایسکمی به همراه ۲۴ ساعت رپرفیوژن ایجاد می‌کند (۴۱). با این حال اندازه گیری میزان پایه و اندازه گیری در زمان های متفاوت پس القا ایسکمی می‌تواند به عنوان محدودیت های تحقیق حاضر در نظر گرفته شود.

در رابطه با اختلال نورولوژیک نتایج نشان داد که میزان اختلال در گروه تمرین نسبت به گروه سکته کاهش معنی‌داری داشته است. ورزش می‌تواند باعث بازسازی آکسون، کاهش مرگ عصبی سلول و تقویت نوروژنز در سیستم عصبی مرکزی (۴۱) بهبود عملکرد شناختی (۴۲, ۴۳) و حرکتی در بیماری سکته مغزی (۴۴) شود. شواهد زیادی از مطالعات انسانی و نیز حیوانی مبنی بر تأثیرات سودمند ورزش بر سیستم عصبی مرکزی و شناخت وجود دارد. تحقیق روی موش‌ها نشان داد که دویدن به نورون‌زایی، افزایش شکل‌پذیری عصبی و رگ‌های خونی مغز و به‌ویژه هیپوکمپ منجر می‌شود. بنابراین به نظر

[1]Suijo
[2]El-Tamawy
[3]Goekint
[4]Macias
[5]Jiang

می‌رسد فعالیت ورزشی، از جمله نوع استقامتی، اثری مثبت بر عملکردهای شناختی افراد داشته باشد. هرچند سازوکار دقیق فیزیولوژیک و روانشناختی چگونگی تأثیر فعالیت ورزشی بر عملکرد مغزی، توجه و کنترل اجرایی هنوز مشخص نشده است، سه فرضیه در این زمینه مطرح شده است که عبارتند از: ۱.افزایش اشباع اکسیژن و آنژیوژنزدر سطوح مغزی مرتبط با عملکرد حرکتی؛ ۲. افزایش نوروترانسمیترهای مغزی مانند سروتونین که فرایند تحلیل اطلاعات را تسهیل می‌کنند؛ ۳. تنظیم نوروتروفین‌های درگیر در حفظ حیات نورونی، تمایز نورونی مغز در حال توسعه، و شاخه‌های دندریتی و دستگاه سیناپسی مغز بزرگسالان. براساس فرضیه سوم اخیراً توجه محققان به تأثیر فعالیت بدنی بر عملکرد مغز، به‌ویژه تأثیر آن بر نوروتروفین-ها متمرکز شده است (۴۵). پژوهش‌های متعدد به‌خوبی ثابت کرده‌اند عوامل نروتروفیک در شکل‌پذیری سیناپسی نقش بسزایی ایفا می‌کنند. در این مطالعات گزارش شده است هر عاملی که موجب افزایش سطح عوامل نروتروفیک در بدن انسان شود، می‌تواند به تغییراتی در یادگیری، حافظه، عملکردهای شناختی و اختلالات عصبی- شناختی بیانجامد. تمرین بدنی با افزایش بیان ژن BDNF و به دنبال اتصال آن و فعال سازی گیرنده TrkBدسترسی برخی از مولکول‌های کلیدی مانند CaMKII و CREBدر سیگنال‌دهی فرآیند هایی مانند یادگیری و حافظه افزایش می‌دهد (۳۰). فعالیت بدنی باعث کاهش حافظه و افت شناختی در ارتباط با شرایط پاتولوژیک مانند سکته می شود. همچنین اخیراً نشان داده شده است که ورزش باعث افزایش حجم مغز در افراد سالم می شود. در یک مطالعه با استفاده از تصویر برداری رزونانس مغناطیسی[1](MRI) برای بررسی حجم مغز، ۵۹ نفر از افراد ۶۰ تا ۷۹ سال به طور تصادفی در گروه های تمرینی هوازی (۱ ساعت سه بار در هفته به مدت ۶ ماه) و کنترل تقسیم شدند. نتایج نشان داد در گروه تمرین، حجم مغز در مناطق لوب فرونتال که مسئول پردازش، کنترل توجه و حافظه است، افزایش یافت. همچنین در یک مدل سکته مغزی جوندگان، ۲ هفته دویدن (۵ کیلومتر در روز) قبل از سکته مغزی منجر به بقا و صرفه جویی در نورون‌ها در نواحی مختلف مغز شد (۴۶). هم راستا با نتایج ما کارو[2]و همکاران (۲۰۰۱) نشان داده اند که ورزش متوسط (۱ کیلومتر در روز) عملکرد نورون‌ها را در تعدادی از مدل‌های آسیب جوندگان بهبود می بخشد. این محققین دژنراسیون هیپوکامپ (در بیماری آلزایمر)، آسیب دیدگی مغز و دژنراسیون مخچه ارثی را بررسی کردند. ورزش به صورت پیش‌آماده سازی توانست تا حدود ۹۰٪ باعث بهبود عملکرد عصبی و حسی حرکتی در حیوانات شود. این محققین علت این امر را تاثیر ورزش بر سلول‌های پورکینژ در مخچه و کاهش بروز آتاکسی در تخریب نورون های مخچه می دانند (۴۷). لی[3]و همکاران (۲۰۱۲) معتقدند چندین نوع مسیر سیگنالینگ مولکولی زیربنای عملکردهای شناختی ناشی شده از ورزش هستند. بررسی اثر تمرینات دویدن روی چرخ گردان بر مقادیر TrkBدر هیپوکامپ رت‌های نر توسط این محققین نشان داد که سیگنالینگ TrkB نقش مهمی در انعطاف پذیری مغز به عنوان یک مولکول اصلی درگیر در رشد، تمایز، تکثیر، تحرک و بقا نورون دارد و مهار مسیر TrkB باعث اختلال در LTP یا تقویت بلند مدت که بحث مهمی در تمرینات شناختی است و از بین رفتن اثرات مفید ورزش بر یادگیری مکانی و

[1] Magnetic resonance imaging
[2]Carro
[3]Lee

حافظه مکانی می شود (۳۳). در تائید نتایج ما ایگان[1]و همکاران (۲۰۱۴) در تحقیقی متاآنالایز نشان دادند که ورزش قبل از ایسکمی باعث بهبود نمره عصبی رفتار می‌شود (۴۸) در تحقیقی مشابه چین[2] همکاران (۲۰۱۵) و وانگ[3]وهمکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که ورزش قبل از ایسکمی باعث بهبود نتیجه عصبی رفتاری به میزان ۳۸/۲٪ می‌شود. این محققین معتقدند که ورزش اجباری با کاهش قابل ملاحظه‌ای در عوارض سکته نسبت به ورزش داوطلبانه همراه است که این کاهش به علت افزایش مسیرهای سیگنالینگ مفید و سد شدن مسیرهای سیگنالینگ مضر می‌باشد. بنابراین تمرینات ورزشی می‌تواند اختلال عملکرد وعدم خون سازی بعد از سکته را کاهش داده و آنژیوژنز را در عروق مغزی افزایش دهد و در اکثر تحقیقات تمرین در محیط غنی که منجر به چالش ذهنی می‌شود باعث بهبود نمره عصبی رفتار خواهد شد (۴۹, ۵۰). هی[4]و همکاران (۲۰۱۷) و اوتسوکا[5] همکاران (۲۰۱۶) نیز، نشان دادند که حجم انفارکتوس، نقص عصبی و عملکرد حرکتی در گروه ورزش نسبت به سایر گروه ها به طور قابل توجهی بهبود یافته است. وانگ[6]و همکاران (۲۰۱۴) عنوان می‌کنند ورزش می‌تواند اثرات محافظت عصبی را هم در نمونه‌های انسانی و هم در نمونه‌های حیوانی افزایش دهد. این محققین اثر عملکرد تمرین را با ترویج آنژیوژنز در عروق مغزی و افزایش میزان بقا پس از سکته مغزی ایسکمیک می‌دانند (۵۱).

نتیجه گیری

در مجموع با توجه به یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت فعالیت ورزشی پژوهش حاضر توانسته از طریق تغییر در بیان ژن مورد نظر تاثیرات محافظتی خود را اعمال کند. چنانچه که تمرین بهطورمعنی داریقادربهایجادافزایشنوروژنز در گروه‌های تمرینیشود که نشان دهنده سودمند بودن اینگونه تمرینات در فرایند سکته مغزی است. اگرچه جهت اثبات کامل این ادعا نیاز به تحقیقات بیشتر با بررسی سایر مسیرهای سیگنالینگ و اثرگذار و نیز سایر فاکتورهای دخیل در این زمینه می‌باشد.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

[1]Egan
[2]Chen
[3]Wang
[4]He
[5]Otsuka
[6]Wang

References

1. Bigdeli M. The threshold assessment of ischemic tolerance induced by normobaric hyperoxia in rat stroke model. Research in Medicine. 2008;32(2):95-103.
2. Khuram H. Effect of Aerobic Physical Training on Stroke Survivors: Umeå International School of Public Health; 2011.
3. Barari A R, Bashiri J, Rahimi A R, E. M. The effect of endurance and circuit resistance training on serum brain-derived neurotrophic factor and cortisol in inactive male students: A randomized clinical trial. J Shahrekord Univ Med Sci. 2015;17 (2):43-53.
4. Ravasi AA, Pournemati P, Kordi MR, Hedayati M. The effects of resistance and endurance training on BDNF and cortisol levels in young male rats. Journal of sport biosciences. 2013;1(16):49-78.
5. 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. European Journal of Neuroscience. 2018;47(10):1254-65.
6. 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. Investigative ophthalmology & visual science. 2015;56(11):6839-46.
7. 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.
8. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2014;25(2):89-98.
9. 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, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ). 2013;19(5):380-9.
10. Ghadiri T, Mousavi SMM, Alipour F, Sadeghi SM. Cellular and Molecular Pathways of Learning and Memory. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2014;2(2):81-8.
11. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. European Journal of Neuroscience. 2008;28(11):2278-87.
12. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Circulation. 2007;116(9):1081.
13. Van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. Trends in neurosciences. 2009;32(5):283-90.
14. ali asghar ravasi, parisa pournemati, Mohammad reza kordi, mehdi Hedayati. The Effects of Resistance and Endurance Training on BDNF and Cortisol Levels in Young Male Rats. Journal of Sport BioSciences. 2013;1(16):49-78.
15. Pilc J. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. Journal of Physiology and Pharmacology. 2010;61(5):533-41.
16. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Strüder H. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. Hormone and metabolic research. 2009;41(03):250-4.

17. Sigwalt A, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. Neuroscience. 2011;192:661-74.
18. Ko IG, Shin MS, Kim BK, Kim SE, Sung YH, TS. K. Tadalafil improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of hippocampal neuronal cells in gerbils. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2009;91(4):629-35.
19. Sim Y-J, Kim H, Kim J-Y, Yoon S-J, Kim S-S, Chang H-K, et al. Long-term treadmill exercise overcomes ischemia-induced apoptotic neuronal cell death in gerbils. Physiology & behavior. 2005;84(5):733-8.
20. Seo TB, Kim TW, Shin MS, Ji ES, Cho HS, Lee JM, et al. Aerobic exercise alleviates ischemia-induced memory impairment by enhancing cell proliferation and suppressing neuronal apoptosis in hippocampus. International neurourology journal. 2014; 18(4):187.
21. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. stroke. 1989;20(1):84-91.
22. Shahedi A, eftekhar vaghefi SH, Sheibani V, R Ma. Effect of Acetyl salicylic acid on CA1 hippocampal neurons and spatial learning following transient middle cerebral artery occlusion in male rats. Cell & Tissue Journal. 2014;5(2):139-47.
23. Naderi S, Ali MR, Shamsi ZA, Mobini M, Amin F, Allahtavakoli M. The Effect Of Exercise Preconditioning On Stroke Outcome In An Experimental Mice Model. The Neuroscience Journal Of Shefaye Khatam. 2015;3(3):45-55.
24. Zhang Z, Li R, Zhang X, Wei Y, Ma H, Zhu L, et al. Voluntary exercise promotes neurotrophic factor and suppresses apoptosis in hippocampal ischemia. Journal of integrative neuroscience. 2019;18(1):65-70.
25. Souri R, Alahyar A, Shabkhiz F, Eskandari A. The Effect of Aerobic Training on Apoptosis and Growth Factors in Old Rats' Hearts. Journal of Sport Biosciences. 2019;10(4):435-47.
26. 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 Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2012;16(5).
27. Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. European Journal of Neuroscience. 2002;16(6):1107-16.
28. Lawson EC, Han MK, Sellers JT, Chrenek MA, Hanif A, Gogniat MA, et al. Aerobic exercise protects retinal function and structure from light-induced retinal degeneration. Journal of Neuroscience. 2014;34(7):2406-12.
29. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. Brain, behavior, and immunity. 2013;28:90-9.
30. Alkadhi KA. Exercise as a positive modulator of brain function. Molecular neurobiology. 2018;55(4):3112-30.
31. Rezaee Zeinab, Marandi Sayed Mohammad, Ghaedi Kamran , Fahimeh E. Molecular Mechanisms of Neurotrophins Actions in Diseases of Nervous System. Genetics in the Third Millennium. 2014;12(4): 3778-93.
32. 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.

33. 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. Journal of applied physiology. 2012;113(8):1260-6.
34. Liu Y-F, Chen H-i, Yu L, Kuo Y-M, Wu F-S, Chuang J-I, et al. Upregulation of hippocampal TrkB and synaptotagmin is involved in treadmill exercise-enhanced aversive memory in mice. Neurobiology of learning and memory. 2008;90(1):81-9.
35. 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.
36. Suijo K, Inoue S, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Ishibashi H, et al. Resistance exercise enhances cognitive function in mouse. International journal of sports medicine. 2013;34(04):368-75.
37. El-Tamawy MS, Abd-Allah F, Ahmed SM, Darwish MH, Khalifa HA. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. NeuroRehabilitation. 2014;34(1):209-13.
38. Goekint M, Roelands B, De Pauw K, Knaepen K, Bos I, Meeusen R. Does a period of detraining cause a decrease in serum brain-derived neurotrophic factor? Neuroscience letters. 2010;486(3):146-9.
39. 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. European Journal of Neuroscience. 2007;25(8):2425-44.
40. 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 of inflammation. 2010;2010.
41. Wood K, Wilhelm JC, Sabatier MJ, Liu K, Gu J, English AW. Sex differences in the effectiveness of treadmill training in enhancing axon regeneration in injured peripheral nerves. Developmental neurobiology. 2012;72(5):688-98.
42. Groot C, Hooghiemstra A, Raijmakers P, Van Berckel B, Scheltens P, Scherder E, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: a meta-analysis of randomized control trials. Ageing research reviews. 2016;25:13-23.
43. Vreugdenhil A, Cannell J, Davies A, Razay G. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. Scandinavian journal of caring sciences. 2012;26(1):12-9.
44. Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, Boyd LA. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. Physical therapy. 2013;93(12):1707-16.
45. Ploughman M. Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. Developmental neurorehabilitation. 2008; 11(3): 236-40.
46. Shepherd GM, Grillner S. Handbook of brain microcircuits: Oxford University Press; 2018.
47. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. Journal of Neuroscience. 2001;21(15):5678-84.

48. 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. Neurorehabilitation and neural repair. 2014;28(8):800-12.
49. Wang Y, Li M, Dong F, Zhang J, Zhang F. Physical exercise-induced protection on ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(11):19859.
50. Chen B-L, Guo J-B, Liu M-S, 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):e0135932.
51. Wang X, Zhang M, Feng R, Li W-B, Ren S-Q, Zhang J, et al. Physical exercise training and neurovascular unit in ischemic stroke. Neuroscience. 2014;271:99-107.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی