Archive of SID

Journal of North Khorasan Medical Sciences
No 45, Volume 12, Issue 1

Research Article

The Effect of Pre-Conditioning Endurance Training on Neurogenic and Anti-Neurogenic Factor in Hippocampus of Male Rats Following Ischemic Reperfusion

Mohammad Reza Jalilvand [1], Ziya Fallah Mohammadi [2,*], Ali Yaghoubi [3]

[1] Ph.D Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, Iran
[2] University of Mazandaran, Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise Physiology, Mazandaran, Iran
[3] Department of Physical Education and Sport Science, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, Iran
*** Corresponding author:** Ziya Fallah Mohammadi, University of Mazandaran, Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise Physiology, Mazandaran, Iran. E-mail: ziafalm@yahoo.com

DOI: 10.29252/nkjmd-120112

How to Cite this Article:
Jalilvand MR, FallahMohammadi Z, Yaghoubi A. The Effect of Pre-Conditioning Endurance Training on Neurogenic and Anti-Neurogenic Factor in Hippocampus of Male Rats Following Ischemic Reperfusion. *J North Khorasan Univ Med Sci*. 2020;**12**(1):89-97. DOI: 10.29252/nkjms-120112

Received: 03 Mar 2019
Accepted: 29 Dec 2019
Keywords:
Pre-Conditioning Endurance Training
Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
Tyrosine Kinase B (TrkB)
proBDNF
P75
Ischemia

© 2020 North Khorasan Medical Sciences

Abstract

Introduction: Binding of mature brain derived neurotrophic factor (BDNF) to tyrosine kinase B (TrkB) receptor leads to cell survival, while proBDNF binding to p75 receptor leads to cell death. Thus the aim of the present study was to investigate the effects of eight weeks pre-conditioning endurance training on BDNF, TrkB, proBDNF and p75 levels in the hippocampus male rats following ischemic reperfusion.

Methods: 40 male wistar rats (12 weeks old and 236.56 ± 16.98g) were divided into four groups, including: ischemic control, ischemic training, healthy control, healthy training. Training groups (healthy and ischemic), trained with 30m/min (70% VO2max), 30min/day, and 5 days/week for 8 weeks on the treadmill. To induce ischemia (in ischemic groups), carotid artery is clamped with microsurgery clamp for 45 minutes. For data analysis, one-way ANOVA and post hoc Tukey tests were performed at a significance level of $P < 0.05$.

Results: The results showed that BDNF levels in hippocampus of ischemic control group were significantly lower than healthy control group ($P = 0.001$). Also BDNF levels in hippocampus of ischemic training group were higher than ischemic control group ($P = 0.002$). TrkB levels in control group were significantly lower than healthy control group ($P = 0.026$). But despite increasing in TrkB levels of ischemic training group than ischemic control group wasn't significant ($P = 0.556$). proBDNF levels in ischemic control group were significantly higher than healthy control group ($P = 0.001$). No significant difference were found in proBDNF levels of ischemic training group than ischemic control ($P = 0.418$). No significant difference were found in p75 levels in difference were found in different group ($P = 0.071$).

Conclusions: Based on these results, it seems that pre-conditioning endurance training can have neuroprotective effect through improving BDNF, TrkB and proBDNF levels in hippocampus and can prevent apoptosis and neuronal death following ischemic reperfusion and can be studied as a complementary therapy in ischemic disease.

Copyright *© 2020 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

www.SID.ir

Archive of SID

مجله علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۲، شماره ۱، بهار ۱۳۹۹

مقاله پژوهشی

تأثیر پیش درمانی تمرین استقامتی بر عوامل نوروژنیک و آنتی نوروژنیک در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر به دنبال ایسکمی ریپرفیوژن مغزی

محمدرضا جلیلوند [۱]، ضیاء فلاح محمدی [۲*]، علی یعقوبی [۳]

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بجنورد، بجنورد، ایران
[۲] دانشیار دانشگاه مازندران، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، ایران
[۳] گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بجنورد، بجنورد، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** ضیاء فلاح محمدی، دانشیار دانشگاه مازندران، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، ایران. ایمیل: ziafalm@yahoo.com

DOI: 10.29252/nkjms-120112

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۰۸
واژگان کلیدی:
تمرین استقامتی
عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)
تیروزین کیناز B (TrkB)
proBDNF
p۷۵
ایسکمی

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی محفوظ است.

چکیده

مقدمه: اتصال فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) بالغ بـا گیرنده تیروزین کیناز B (TrkB) به بقای سلولی منجر می‌شود، در حالی که اتصال proBDNF به گیرنده p۷۵ به مرگ سلولی منتهی می‌گردد. هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر حفاظتی تمرین استقامتی بر BDNF، TrkB، proBDNF و p۷۵ در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر به دنبال ایسکمی ریپرفیوژن مغزی بود.

روش کار: ۴۰ سر موش صحرایی نر (با سن ۱۲ هفته و میانگین وزنی ۱۶/۹۸ ± ۲۳۶/۵۶ گرم)، در ۴ گروه سالم کنترل، سالم تمرین، ایسکمی کنترل و ایسکمی تمرین قرار گرفتند. گروه‌های تمرین (سالم و ایسکمی) با سرعت ۳۰ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته روی نوار گردان تمرین کردند. سپس در گروه‌های ایسکمی، شریان کاروتید با استفاده از گیره‌های میکروسرجری به مدت ۴۵ دقیقه مسدود شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که سطح BDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معناداری پایین‌تر بود (P = ۰/۰۰۱). همچنین سطح BDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل به طور معنادار بالاتر بود (P = ۰/۰۰۲). از طرفی سطح TrkB هیپوکامپ در گروه ایسکمی کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معناداری پایین‌تر بود (P = ۰/۰۲۶) ولی با وجود افزایش سطح TrkB در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (P =۰/۵۵۶). سطح proBDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معناداری بالاتر بود (P = ۰/۰۰۱) ولی بین سطح proBDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد (P = ۰/۴۱۸).

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی از طریق بهبود سطح BDNF، TrkB و proBDNF هیپوکامپ می‌تواند از آپوپتوز و مرگ نورونی پیشگیری کند. بنابراین می‌توان بیان داشت تمرین استقامتی به عنوان یک روش محافظتی در پیشگیری از عوارض جانبی ایسکمی مورد مطالعه قرار گیرد.

مقدمه

سکته مغزی آسیب حاد ناشی از اختلال در خون رسانی به قسمتی از بافت مغز ناشی از انسداد رگ‌های خونی مغز به وسیله یک لخته خونی و یا پارگی یکی از شریان‌های تغذیه کننده آن قسمت از بافت مغز است که دیگر نمی‌تواند عملکرد طبیعی خود را داشته باشد [۱]. در طی ایسکمی مغزی جریان خون مغزی و میزان اکسیژن بافتی کاهش یافته و بعد از آن برقراری مجدد جریان خون مغزی، باعث بازگشت ناگهانی اکسیژن در سلول‌ها و آسیب‌های ناشی از تولید و تهاجم رادیکال‌های سوپر اکسید می‌شود. این وضعیت می‌تواند روی سیگنالینگ سلول‌ها تأثیر گذاشته و باعث نکروز (Necrosis) و آپوپتوز (Apoptosis) بافتی شود [۲]. ایسکمی مغزی موجب تغییرات فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی در سلول‌های عصبی می‌شود که در نهایت منجر به مرگ سلولی خواهد شد [۳]. آسیب‌های مغزی به وسیله تعامل فرایندهای پیچیده پاتولوژیک مانند سمیت تحریکی، التهاب و مرگ سلولی ایجاد می‌شود [۴].

هیپوکامپ نقش مهمی در یادگیری و حافظه فضایی و احترازی غیرفعال دارد. مشخص شده است که هیپوکامپ نسبت به حملات ایسکمیک از دیگر مناطق مغز حساس‌تر است. آسیب نورون‌های هرمی هیپوکامپ منجر به نقص در حافظه و یادگیری می‌شود [۵]. مطالعات نشان داده‌اند که ایسکمی گلوبال (Global Ischemia) موقت به مدت ۱۵ دقیقه موجب آسیب به سلول‌های عصبی ناحیه هیپوکامپ خواهد شد [۶]. عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (brain derived neurotrophic factor) عامل تغذیه عصبی مهمی است که تأثیر مستقیمی در حفظ

Copyright *© 2020 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

www.SID.ir

Archive of SID

و فراخوانی عناصر شکل دهنده مغز دارد و نیز در تنظیم و بقای نورون‌ها و افزایش عملکرد سیناپسی نقش مهمی دارد [۷]. عامل نوروتروفیک مشتق از مغز به عنوان مهم‌ترین عامل تنظیم کننده تفکیک نورون‌ها، شکل پذیری سیناپسی و روند مرگ سلولی معرفی شده است [۸, ۹] و همچنین نقش مهمی در یادگیری و حافظه بر عهده دارد [۱۰, ۱۱]. این عامل به عنوان مهم‌ترین عامل رشدی شناخته شده در سیستم عصبی می‌باشد [۱۲, ۱۳]. پژوهشگران، BDNF را یک عامل نوروژنیک می‌دانند که موجب انتقال اثرات ضد آپوپتوزی و افزایش بازیابی حسی و تحریک نورونی پس از سکته مغزی می‌شود [۱۴]. اصولاً BDNF اثرات خود را از طریق اتصال به دو دسته گیرنده‌های غشایی شامل گیرنده تیروزین کیناز B) B [tyrosine receptor kinase و p۷۵ اعمال می‌کند [۱۵]. توزیع BDNF در مناطق مختلف مغزی و در سطح بالایی در هیپوکامپ که قطب اصلی تشکیلات حافظه و یادگیری است، گزارش شده است. از آنجا که به طور کلی BDNF در مغز حضور دارد پردازش‌های متناوب خود و گیرنده‌اش [TrkB] باعث تثبیت و تقویت اعمال سیناپسی و فرآیندهای شناختی می‌شود. باند شدن BDNF با گیرنده اختصاصی‌اش، برای نشان دادن مسیرهای سیگنالینگ شکل پذیری سیناپسی در نواحی مختلف هیپوکامپ مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷]. نشان داده شده است که BDNF، از طریق اتصال به TrkB، یک نقش کلیدی در حمایت از نورون‌های نجات یافته و بازسازی بافت‌ها، بعد از آسیب‌های ناشی از ایسکمی بر عهده دارد [۱۶, ۱۷].

همانند سایر پروتئین‌های ترشحی، BDNF نیز از پیش سازه proBDNF تشکیل شده است که پروتئولیز این پیش سازه به تولید پروتئین بالغ BDNF منجر می‌شود [۱۸]. نتایج مطالعه هانگ و همکارانش [۲۰۰۵]، نشان می‌دهد که این پیش سازه تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده p۷۵ دارد. در حالی که BDNF بالغ ترجیحاً به گیرنده TrkB متصل می‌شود. نتیجه اتصال BDNF بالغ با گیرنده TrkB بقای سلولی است، در حالی که اتصال proBDNF به گیرنده p۷۵ به مرگ سلولی یا آپوپتوز منجر می‌گردد [۱۹].

شدت و میزان آسیب اولیه به هنگام آسیب ایسکمیک مغز، عامل اصلی و تعیین کننده نتایج پس از آسیب می‌باشد. به علاوه آسیب ثانویه پس از مراحل حاد آسیب از جمله در مرحله خون رسانی مجدد، به طور معمول موجب تشدید آسیب اولیه می‌شود. ترکیب این دو عامل، تعیین کننده شدت آسیب و نتایج پس از بروز آسیب مغزی ایسکمیک می باشد [۲۰]. لذا راهبردهایی که بتوانند به افزایش مقاومت نورون‌ها در برابر ایسکمی و آسیب‌های تحلیل برنده عصبی ناشی از آن منجر شوند، به طور بالقوه می‌توانند خطر حوادث و اختلالات عصبی را کاهش دهند. در این راستا بیان شده است که سکته مغزی را یکی از علل عمده مرگ می‌باشد و بنابراین یک استراتژی جدید برای به حداقل رساندن آسیب مربوط ایسکمیک مورد نیاز است [۲۱].

مطالعات گذشته اثرات مفید تمرینات ورزشی قبل از القای ایسکمی بر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن را در مدل حیوانی سکته مغزی نشان داده‌اند [۲۲]. برای مثال اتسوکا و همکاران [۲۰۱۶]، با بررسی تأثیرات محافظت کننده عصبی تمرینات ورزشی بر فاکتورهای نوروتروفیک BDNF و میدکین (Midkine) بعد از ایسکمی مغزی به این نتیجه رسیدند که تمرین ورزشی پیش از القای ایسکمی از طریق بهبود سطح MK و BDNF به کاهش آپوپتوز و میزان ضایعه و در نتیجه بهبود عملکرد حرکتی ختم می‌شود [۲۳]. کیم و همکاران (۲۰۰۵)، پس از بررسی تأثیر فعالیت ورزشی روی موش‌های دچار ایسکمی شده نتیجه گرفتند که تمرین هوازی مکانیزم های حفاظتی عصبی ناشی از ورزش بعد از ایسکمی را درگیر نمی‌کند [۲۴]. بطور کلی می‌توان گفت با توجه به پیشینه تحقیقات ذکر شده، مطالعه‌ای که اثر فعالیت‌های ورزشی کم خطر استقامتی بر عوامل حفاظت کننده عصبی و پروتئین‌های مسیر سیگنالینگ این عوامل حفاظت کننده عصبی پیش از ایجاد ایسکمی مغزی را بررسی کرده باشد، مشاهده نشده است. بنابراین با توجه به محدود بودن مطالعات در زمینه بررسی اثرات حفاظتی فعالیت‌های ورزشی به ویژه در شرایط آسیب ایسکمی طولانی مدت در پیشگیری از عوارض ناشی از ایسکمی در بافت مغز، مطالعه حاضر به دنبال پاسخ به این سؤال است: که آیا ۸ هفته دویدن استقامتی بر روی نوارگردان بر عوامل حفاظت کننده عصب در جهت پیشگیری عوارض ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن مغزی در موش‌های نر ویستار اثر دارد؟

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۱۰۰ تا ۱۵۰ گرم و سن ۱۲ هفته استفاده شد. موش‌ها در محیطی با دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی کربنات (۵ موش در هر قفس) نگهداری شدند. سپس موش‌های به طور تصادفی به در چهار گروه سالم کنترل، سالم تمرین، ایسکمی کنترل و ایسکمی تمرین، تقسیم شدند. موش‌های گروه‌های تمرینی (سالم و ایسکمی) در برنامه تمرینی شرکت داده شدند.

پروتکل تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته و در ۳ مرحله آشنایی، اضافه بار و تثبیت بار اجرا شد. در مرحله آشنایی (هفته اول)، موش‌ها هر روز به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)، به تدریج در طی ۳ هفته، به شدت و مدت فعالیت افزوده شد تا به میزان نهایی ۵۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر در دقیقه با شیب ۱۰ درجه رسید. در مرحله حفظ یا تثبیت (هفته پنجم تا هشتم)، تمرین با همین شدت ادامه یافت تا ۸ هفته به پایان رسید. بر اساس تحقیق بد فورد این شدت معادل ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی ارزیابی شده است [۲۵].

پس از به اتمام رسیدن دوره تمرینی، موش‌های گروه‌های ایسکمی با تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. با توجه به پایلوت انجام شده (بر اساس تحقیق عرفانی و همکاران (۲۰۱۵))، ابتدا و قبل از انجام جراحی و القای ایسکمی ریپرفیوژن، اقدامات بهداشتی و ایمنی و رفتاری (حرکت طبیعی اندام‌ها)، اجرا شد سپس موش‌ها با استفاده از ترکیبی از زایلازین و کتامین بیهوش شده و سپس با یک برش کوچک در ناحیه گردن، عروق کاروتید مشخص شد و سپس شریان کاروتید مشترک به دقت از ورید کاروتید و عصب واگ جدا شد [۲۶]. شریان کاروتید مشترک به مدت ۴۵ دقیقه با استفاده از گیره میکروسرجری مسدود

www.SID.ir

Archive of SID

شد و در پایان ۴۵ دقیقه، جریان خون شریان مشترک، با باز کردن گیره‌ها مجدداً برقرار شد [۲۷]. به منظور بررسی میزان آسیب دیدگی ناشی از ایسکمی، از آزمون حسی-حرکتی و شناختی راه رفتن بر روی نردبان افقی لدر [۲۸]، ۲۴ ساعت پس از القای ایسکمی استفاده شد. لازم به ذکر است که در طول اجرای پژوهش، ۸ سر موش به علت مرگ و یا ناتوانی از مراحل تحقیق حذف شدند.

تمامی موش‌ها، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و یا القای ایسکمی، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین [۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین [۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. برای جمع‌آوری نمونه‌های هیپوکامپ، سر آزمودنی‌ها با قیچی مخصوص از ناحیه گردن جدا شد. ابتدا، جمجمه با استفاده از تیغ جراحی شکافته شد و مغز با احتیاط خارج گردید. مغز سالم با استفاده از تیغ جراحی دقیقاً از وسط به دو نیم تقسیم شد و با توجه به مختصات هیپوکامپ به کمک اطلس پاکسینوس، هیپوکامپ از سیستم لمبیک جدا شد. نمونه‌های هیپوکامپ جمع‌آوری شده برای اندازه‌گیری‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

برای اندازه‌گیری سطح BDNF و TrkB، ابتدا ۵۰ میلی‌گرم از بافت هیپوکامپ در محلول بافر سیترات-سالین سرد قرار داده شد. سپس بافت مذکور به مدت ۱۰ دقیقه از طریق میکروهموژنایزر هوموژن شد. بافت هوموژن شده سانتریفوژ گردید و مایع رویی به داخل اپندورف منتقل شد. از این محلول برای اندازه‌گیری BDNF و TrkB در بافت هیپوکامپ استفاده گردید. سطح BDNF هیپوکامپ به روش الایزا با استفاده از کیت تحقیقاتی مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت کازابیو چین) طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت ۷/۸۱ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ضریب تغییرات ۷/۹ درصد بود. سطح TrkB هیپوکامپ به روش الایزا با استفاده از کیت تحقیقاتی مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت کازابیو چین) طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد. حساسیت کیت ۷/۸ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ضریب تغییرات کمتر از ۸/۲ درصد بود. همچنین سطح proBDNF هیپوکامپ نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت تحقیقاتی مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت سان لانگ چین) و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد. حساسیت روش اندازه گیری ۰/۶۰ پیکوگرم در میلی لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی ۷/۴۰ درصد بود. سطح p۷۵ هیپوکامپ نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت تحقیقاتی مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت کازابیو چین) و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. حساسیت روش اندازه گیری ۱۱/۷۵ پیکوگرم در میلی لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی ۸/۷۰ درصد بود.

به منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. پس از مشخص شدن نرمال بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه درون گروهی از آزمون t وابسته و برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی با سطح معناداری $P < ۰/۰۵$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ صورت گرفت.

یافته‌ها

در جدول ۱ مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به وزن و داده‌های حاصل از آزمون حسی-حرکتی و شناختی راه رفتن بر روی نردبان افقی لدر قبل و بعد از القای ایسکمی در گروه‌های تحقیق ارائه شده است.

جدول ۱. مقادیر وزن موش‌ها قبل و بعد از ۸ هفته تمرین و امتیاز حاصل از آزمون لدر پیش و پس از القای ایسکمی

شاخص	سالم کنترل (۹ سر)	سالم تمرین (۹ سر)	ایسکمی کنترل (۷ سر)	ایسکمی تمرین (۸ سر)
وزن (گرم)				
پیش آزمون	۲۱۹/۴۴ ± ۱۴/۲۴	۲۱۴/۴۴ ± ۷/۹۰	۲۲۱/۳۳ ± ۱۱/۶۹	۲۲۴/۷۵ ± ۱۲/۳۰
پس آزمون	۳۰۳/۸۹ ± ۲۴/۵۹	۳۳۲/۷۸ ± ۲۴/۷۳	۲۹۱/۳۳ ± ۴۴/۹۹	۳۰۸/۳۸ ± ۳۲/۰۱
آزمون لدر (امتیاز)				
پیش از ایسکمی	-	-	۵/۳۱ ±۰/۳۲	۵/۲۲ ±۰/۴۹
پس از ایسکمی	-	-	۱/۵۰±۰/۱۵	۱/۲۴ ±۰/۴۸

نتایج حاصل از آزمون t وابسته نشان داد که وزن موش‌ها در پس آزمون در گروه‌های تحقیق نسبت به پیش آزمون به طور معناداری بالاتر بود ($P < ۰/۰۵$). همچنین نتایج حاصل آزمون t وابسته نشان داد که بین امتیازات کسب شده موش‌ها از آزمون آزمون حسی-حرکتی و شناختی راه رفتن بر روی نردبان افقی لدر تفاوت معناداری وجود دارد ($P = ۰/۰۰۱$). یافته‌های حاصل از آزمون تعقیبی در مورد مقایسه جفتی نشان داد که القای ایسکمی باعث کاهش معنادار امتیازات کسب شده از آزمون لدر در گروه ایسکمی کنترل و تمرین شده است ($P = ۰/۰۰۱$).

سطح BDNF هیپوکامپ گروه‌های تحقیق

نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین میانگین سطوح BDNF هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود دارد ($P = ۰/۰۰۱$). همچنین نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی (در شکل ۱ ارائه شده است) نشان داد که سطح BDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی کنترل نسبت به گروه سالم کنترل و سالم تمرین به طور معناداری پایین‌تر بود ($P = ۰/۰۰۱$). سطح این شاخص در گروه سالم تمرین به طور معناداری بالاتر از گروه سالم کنترل بود ($P = ۰/۰۳۰$) همچنین سطح BDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل به طور معنادار بالاتر بود ($P = ۰/۰۰۲$) ولی سطح این شاخص در گروه ایسکمی تمرین نسبت به سالم کنترل تفاوت معناداری دیده نشد ($P = ۰/۱۱۲$).

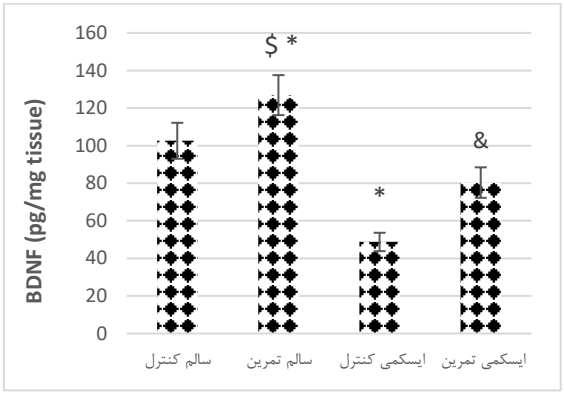
سطح TrkB هیپوکامپ گروه‌های تحقیق

نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین میانگین سطوح TrkB هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود دارد ($P = ۰/۰۰۱$). همچنین نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی

www.SID.ir

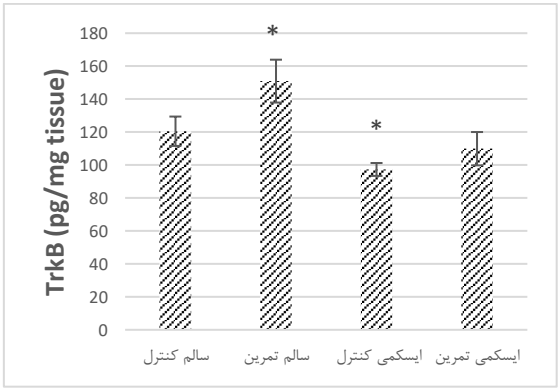
Archive of SID

(در شکل ۲ ارائه شده است) نشان داد که سطح TrkB هیپوکامپ در گروه ایسکمی کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معناداری پایین‌تر بود (P = ۰/۰۲۶) همچنین سطح این شاخص در گروه سالم تمرین به طور معناداری از گروه سالم کنترل بالاتر بود (P = ۰/۰۰۱). ولی با وجود افزایش سطح TrkB هیپوکامپ در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (P = ۰/۵۵۶).



شکل ۱. مقایسه سطح BDNF هیپوکامپ گروه‌های تحقیق متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی و القای ایسکمی.

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه سالم کنترل، $ نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه ایسکمی تمرین و & نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه ایسکمی کنترل در سطح ۰/۰۵ > P

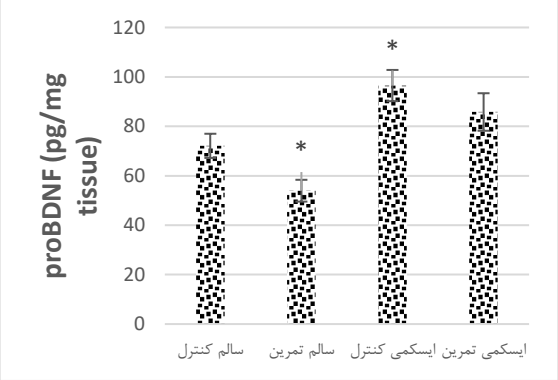


شکل ۲. مقایسه سطح TrkB هیپوکامپ گروه‌های تحقیق متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی و القای ایسکمی.

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه ایسکمی کنترل در سطح ۰/۰۵ > P.

سطح proBDNF هیپوکامپ گروه‌های تحقیق

نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین میانگین سطوح proBDNF هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود دارد (P = ۰/۰۰۱). همچنین نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی (در شکل ۳ ارائه شده است) نشان داد که سطح proBDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معناداری بالاتر بود (P = ۰/۰۰۱). همچنین سطح این شاخص در گروه سالم تمرین نسبت به سالم کنترل به طور معناداری پایین‌تر بود (P = ۰/۰۲۰). ولی بین سطح proBDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد (P = ۰/۴۱۸).

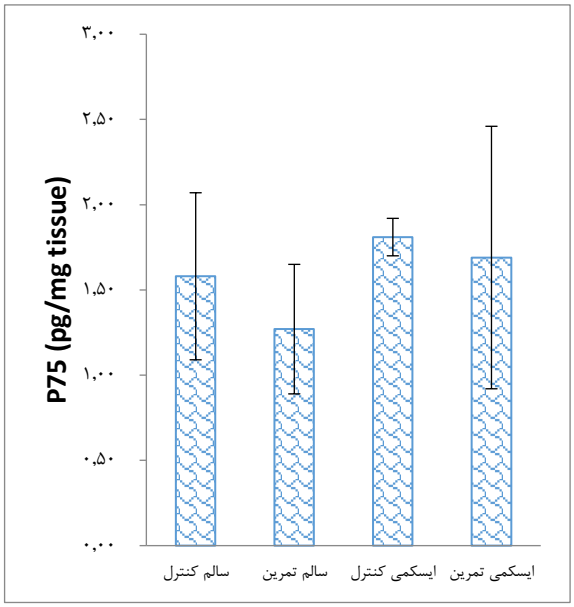


شکل ۳. مقایسه سطح proBDNF هیپوکامپ گروه‌های تحقیق متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی و القای ایسکمی.

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه ایسکمی کنترل در سطح ۰/۰۵ > P.

سطح p۷۵ هیپوکامپ گروه‌های تحقیق

نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک طرف نشان داد که بین میانگین سطوح p۷۵ هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۰۷۱). شکل ۴، سطح p۷۵ هیپوکامپ گروه‌های تحقیق متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی و القای ایسکمی را خلاصه کرده است.



شکل ۴. مقایسه سطح p۷۵ هیپوکامپ گروه‌های تحقیق متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی و القای ایسکمی.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد القای ایسکمی باعث کاهش سطح BDNF و TrkB هیپوکامپ موش‌ها در گروه ایسکمی کنترل در مقایسه با گروه سالم کنترل شد. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطح BDNF هیپوکامپ در گروه سالم تمرین نسبت به سالم

www.SID.ir

Archive of SID

کنترل و همچنین ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل به طور معناداری بالاتر بود ولی با وجود افزایش سطح TrkB هیپوکامپ در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. نتایج حاضر نشان داد که سطح proBDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معناداری بالاتر بود. همچنین سطح proBDNF در گروه سالم تمرین نسبت به سالم کنترل به طور معناداری پایین‌تر بود. ولی بین سطح proBDNF هیپوکامپ در گروه ایسکمی تمرین نسبت به ایسکمی کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد. همچنین بین سطح p۷۵ هیپوکامپ گروه‌های تحقیق تفاوت معناداری مشاهده نشد.

عوامل نوروتروفیک یا نوروتروفین ها مولکول‌هایی پروتئینی‌اند که نقش مهمی در حفظ حیات، رشد، تمایز و پلاستیسینه نورون‌ها دارند [۲۹]. این عوامل تروفیک از جمله BDNF، NGF و NT-۳ به میزان زیادی در هیپوکامپ و نواحی مغزی یافت می‌شوند و نشان داده شده است که BDNF از طریق اتصال به گیرنده تخصصی‌اش TrkB موجب گسترش شبکه‌های عصبی، سیناپسی و افزایش نورونزایی، سیناپس زایی و در نهایت افزایش یکپارچگی مغزی می‌شوند [۳۰, ۳۱]. BDNF یک پروتئین بالغ می‌باشد که از طریق فعالیت آنزیم MMP9 بر proBDNF که به عنوان پیش ساز پروتئین BDNF معرفی می‌شود، تولید می‌گردد. در بررسی عملکرد BDNF، proBDNF و گیرنده p۷۵، نشان داده شده است که عملکرد منفی proBDNF در سیستم عصبی از طریق فعال سازی مجموعه proBDNF-p۷۵ صورت می گیرد و به مرگ نورونی، آپوپتوز، افسردگی طولانی مدت و انحطاط عصبی منجر شود [۳۲]. چندین تحقیق ثابت کرده‌اند که تمرینات منظم ورزشی پیش و پس از القای ایسکمی مغزی می‌تواند در برابر ایجاد آسیب عصبی، از طریق افزایش سطح BDNF مغزی در موش‌ها، محافظت ایجاد کند [۲۳, ۲۴, ۳۳, ۳۴]. برای مثال اتسوکا و همکاران (۲۰۱۶)، با بررسی اثرات محافظت کننده عصبی پیش درمان تمرینات بر آسیب مغزی و عوامل نوروتروفیک بعد از القای ایسکمی مغزی در موش‌ها، به این نتیجه رسیدند که حجم آنفارکت، عملکرد حرکتی، اختلالات عصبی و بیان سلولی BDNF بعد از القای ایسکمی به مدت ۶۰ دقیقه، در موش‌های تمرین کرده بیشتر از موش‌های تمرین نکرده بود و همچنین سطح کسپاز ۳ به عنوان عامل آپوپتوز، بعد از القای ایسکمی در مغز موش‌های تمرین کرده کمتر از موش‌های تمرین نکرده بود [۲۳]. همچنین دینگ و همکاران (۲۰۰۴)، در پژوهشی با هدف تعیین اثر تمرین ورزش بر کاهش آسیب‌های مغزی در موش از طریق انسداد عروق میانی مغز (Middle Cerebral Artery)، از طریق رگ زایی و همچنین بیان سلولی NGF و BDNF، به این نتیجه رسیدند که تمرین ورزشی باعث افزایش NGF وBDNF در قشر و جسم مخطط موش‌های ایسکمی شده می‌گردد که با افزایش قابل توجهی در تراکم عروق در جسم مخطط همراه است. آن‌ها در پایان نتیجه گیری کردند که فعالیت بدنی آسیب ناشی از سکته مغزی را کاهش می‌دهد. کاهش آسیب‌های مغزی می‌تواند ناشی از رگ زایی و بیان نوروتروفین در مناطق مختلف مغز باشد [۳۴].

مدت‌هاست مشخص شده است که انواع فعالیت ورزشی نقش پیشگیرانه و محافظتی در برابر انواع بیماری‌ها ایفا می‌کند. با توجه به اثرات مفید فعالیت بدنی و ورزش بر کنترل وزن، فشار خون بالا، پروفایل لیپیدی و دیابت، گزارش شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند به کاهش بروز سکته مغزی ایسکمیک و نتایج بهتر پس از بروز سکته مغزی منجر می شود [۳۵]. در این راستا نوفوجی و همکاران (۲۰۰۸)، پیشنهاد نمودند که فعالیت‌های بدنی روزانه بر سطوح BDNF سرم مؤثر است و رابطه معکوسی بین غلظت BDNF سرم و فعالیت روزانه وجود دارد [۳۶]. همچنین کوریه و همکاران (۲۰۰۹)، نشان دادند که ارتباط معکوس معناداری بین BDNF سرم و VO_{2max} وجود دارد و افزایش سطح آمادگی قلبی-تنفسی و فعالیت ورزشی روزمره با سطح پایین‌تر BDNF سرم در افراد سالم ارتباط دارد [۳۷]. BDNF به طور گسترده‌ای در سرتاسر مغز افراد بزرگسال بیان می‌شود، در حالی که به طور قابل توجهی در مغز نمونه‌های ایسکمی شده کاهش می‌یابد [۳۸]. تحقیقات متعدد نشان داده‌اند نوروتروفین ها احتمالاً مهم‌ترین عوامل قابل انتشاری هستند که عصب زایی را تنظیم می‌کنند [۳۹]. تحقیقات متعدد به‌خوبی ثابت کرده‌اند، نوروتروفین ها در شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ نقش بسزایی ایفا می‌کنند و از طرفی هیپوکامپ، در یادگیری، حافظه و عملکردهای شناختی تأثیرگذار است. در این مطالعات گزارش شده است هر عاملی که موجب افزایش سطح نوروتروفین ها در بدن انسان شود، می‌تواند به تغییراتی در یادگیری، حافظه، عملکردهای شناختی و اختلالات عصبی- شناختی منجر شود [۴۰, ۴۱]. این عامل نوروتروفیکی (BDNF) فعالیت‌های منحصر به فردی روی سلول‌های عصبی هدف و انواع دیگر سلول‌ها در سیستم عصبی، از طریق گیرنده TrkB میانجی گری می‌کند و به طور معکوس proBDNF از طریق اتصال به گیرنده p۷۵ به مرگ سلولی و آپوپتوز منتهی می‌گردد [۴۲]. BDNF می‌توانند از بافت‌های هدف ترشح شده و از مرگ سلول‌های عصبی جلوگیری کنند؛ از این رو موجب بقاء سلول‌های عصبی می‌شوند. بنابراین نقش قابل توجهی در پاسخ‌های آسیبی و بیماری‌های فیزیولوژیکی سیستم عصبی دارد [۴۳]. همچنین بیان شده است که BDNF نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی ایسکمی مغزی دارد و به طور مؤثری از مرگ سلولی ناشی از ضربات مغزی و سکته ایسکمی پیشگیری می‌کند [۴۴]. در این راستا شبیتز و همکاران (۲۰۰۷)، BDNF را یک عامل نوروژنیک می‌دانند که موجب انتقال اثرات ضد آپوپتوزی و افزایش بازیابی حسی و تحریک نورونی پس از سکته مغزی می‌شود [۴۵]. همچنین بلاک کردن ژن BDNF درونزاد و همچنین محدود کردن اتصال BDNF برونزاد، با کاهش رشد و تمایز نورونی در شکنج دندانه‌ای قدامی در موش‌های ایسکمی شده همراه بود [۴۶, ۴۷]. افزایش سطح BDNF بلافاصله بعد از ایسکمی و در مرحله خون رسانی مجدد می‌تواند باعث ایجاد نقش ترمیمی و حفظ و یکپارچگی نورونی این پروتئین با اهمیت در تعامل با گیرنده‌اش باشد [۴۵, ۴۸]. بنابراین کاهش سطح این نوروتروفین و همچنین گیرنده آن در اثر ایسکمی می‌تواند با آپوپتوز و مرگ سلولی و همچنین تخریب سیناپسی در مغز موش‌ها همراه باشد و بیشتر بودن سطح آن در موش‌های تمرین کرده بعد از ایسکمی می‌تواند نشان دهنده اثرات مثبت تمرین ورزشی در پیشگیری از اثرات منفی ایسکمی ریپرفیوژن باشد.

یک مکانیزم احتمالی در توجیه کاهش سطح proBDNF و افزایش سطح BDNF در هیپوکامپ موش‌های گروه کنترل می‌تواند به آنزیم MMP9 مربوط باشد زیرا آنزیم MMP۹ ، یک نقش کلیدی در تبدیل

www.SID.ir

Archive of SID

proBDNF به BDNF بر عهده دارد. در این ارتباط میزوگوچی و همکاران (۲۰۱۱)، بیان داشتند که افزایش MMP۹ در افزایش تبدیل proBDNF به BDNF درگیر می‌باشد [۴۹]. همچنین کائو و همکاران (۲۰۱۴)، عنوان داشتند که قرار دادن موش‌ها در محیط غنی شده (Enriched Environment)، با افزایش سطح MMP۹ و BDNF و کاهش proBDNF در موش‌ها همراه بود [۵۰]. مکانیزم‌های دقیق و اساسی که بتواند اثرات مفید ورزش بر عملکرد و ساختار مغز را نشان دهد، هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما می‌توان آن را به کاهش استرس اکسایشی و التهاب، افزایش رگ‌زایی، ترشح نوروتروفین‌ها و کاتکولامین‌ها و نورون‌زایی به خصوص در ساختار هیپوکامپ نسبت داد [۵۱]. بر اساس گزارش برخی مطالعات، فعالیت بدنی عملکرد شناختی را در انسان و جوندگان بهبود می‌بخشد که احتمالاً مکانیسم آن، از طریق سطح پروتئین BDNF و گیرنده TrkB تنظیم می‌شود [۴۱]. فعالیت بدنی با افزایش سطح پروتئین BDNF و نوروتروفین‌های ضروری اثر مثبتی بر عملکرد شناختی دارد [۵۲]. پروتئین BDNF از طریق ایفای نقش به وسیله گیرنده TrkB، موجب افزایش بیان و فعالیت آنزیم‌های ضد اکسایشی، افزایش عوامل ضد آپوپتوزی و افزایش ساختارهای درگیر در سیناپس می‌شود و از این طریق، نقش مهمی در تعدادی از فرایندها از جمله رشد سلول‌های عصبی و تنظیم عملکردهای آن ایفا می‌کند و باعث رشد و حفظ سیستم عصبی، فعالیت سیناپسی و به طور کلی، بهبود عملکرد شناختی می گردد [۵۳]. همچنین عامل نوروتروفیکی مشتق از مغز از طریق ایفای نقش به وسیله گیرنده TrkB، همچنین در شکل‌گیری حافظه، از جمله یادگیری و رفتار، شکل‌پذیری سیناپسی، کارآمدی سیناپسی و اتصالات سلول عصبی درگیر می‌شود. علاوه بر این، رشد سلول‌های عصبی نابالغ را ارتقاء می‌بخشد و موجب بقا سلول‌های عصبی بالغ می‌شود [۴۰].

نتیجه گیری

در مجموع به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی از طریق بهبود سطح BDNF، TrkB و proBDNF هیپوکامپ می‌تواند از آپوپتوز و مرگ نورونی پیشگیری کند. بنابراین می‌توان بیان داشت تمرین استقامتی نجات نورون‌های عصبی را در پی دارد و می‌تواند به عنوان یک روش محافظتی در پیشگیری از عوارض جانبی ایسکمی مورد مطالعه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری تخصصی رشته فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد با کد ۱۸۲۲۱۴۲۳۹۶۲۰۰۱ می‌باشد. بدین وسیله از مسئولان محترم دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی و مرکز تحقیقات شهید میرغنی-گرگان جهت همکاری در مراحل اجرایی این پروژه، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. J Neurosurg. 1992;77(2):169-84. **doi:** 10.3171/jns.1992.77.2.0169 **pmid:** 1625004
2. Benchoua A, Guegan C, Couriaud C, Hosseini H, Sampaio N, Morin D, et al. Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. J Neurosci. 2001;21(18):7127-34. **pmid:** 11549723
3. Wang Y, Qin ZH. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. Apoptosis. 2010;15(11):1382-402. **doi:** 10.1007/s10495-010-0481-0 **pmid:** 20213199
4. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trend Neurosci. 1999;22(9):391-7. **doi:** 10.1016/S0166-2236(99)01401-0
5. Albasser MM, Amin E, Lin TC, Iordanova MD, Aggleton JP. Evidence that the rat hippocampus has contrasting roles in object recognition memory and object recency memory. Behav Neurosci. 2012;126(5):659-69. **doi:** 10.1037/a0029754 **pmid:** 23025831
6. Netto C, Hodges H, Sinden J. Effects of fetal hippocampal field grafts on ischaemic-induced deficits in spatial navigation in the water maze. Neurosci. 1993;54(1):69-92. **doi:** 10.1016/0306-4522(93)90384-R
7. Aoki C, Wu K, Elste A. Localization of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors to postsynaptic densities of adult rat cerebral cortex. J Neurosci Res. 2000;59(3):454-63. **doi:** 10.1002/(SICI)1097-4547(20000201)59:3<454::AID-JNR21>3.0.CO;2-H
8. Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. Brain Res. 2008;1210:48-55. **doi:** 10.1016/j.brainres.2008.02.080 **pmid:** 18423578
9. Mirzaei S, Falah MZ, Hajizadeh MA, Fathi R, Alizadeh R, Ranjbar R. Effect of 8 weeks of endurance training at different durations on serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in male rats. Exercise Physiol. 2011;3(10):115-28.
10. Babaei P, Azali Alamdari K. Effects of endurance training and detraining on serum BDNF and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. Iran J Endocrinol Metabol. 2013;15(2):132-42.
11. 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. **doi:** 10.1111/j.1460-9568.2008.06524.x **pmid:** 19046371
12. Ploughman M. Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. Dev Neurorehabil. 2008;11(3):236-40. **doi:** 10.1080/17518420801997007 **pmid:** 18781504
13. Vosadi E, Ravasi AA, Choobine S, Barzegar H, Borjianfard M. Effect of endurance training and omega-3 supplementation in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in male adult rat hippocampus. Razi J Med Sci. 2013;20(111):50-7.
14. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. Nature. 2000;407(6805):802-9. **doi:** 10.1038/35037739 **pmid:** 11048732
15. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. Eur J Neurosci. 2004;20(10):2580-90. **doi:** 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x **pmid:** 15548201
16. Almli CR, Levy TJ, Han BH, Shah AR, Gidday JM, Holtzman DM. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia. Exp Neurol. 2000;166(1):99-114. **doi:** 10.1006/exnr.2000.7492 **pmid:** 11031087
17. Chavez-Valdez R, Martin LJ, Razdan S, Gauda EB, Northington FJ. Sexual dimorphism in BDNF signaling after neonatal hypoxia-ischemia and treatment with necrostatin-1. Neurosci. 2014;260:106-19. **doi:** 10.1016/j.neuroscience.2013.12.023 **pmid:** 24361177
18. Ilchibaeva TV, Kondaurova EM, Tsybko AS, Kozhemyakina RV, Popova NK, Naumenko VS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression. Behav Brain Res. 2015;290:45-50. **doi:** 10.1016/j.bbr.2015.04.041 **pmid:** 25934485
19. Hwang JJ, Park MH, Choi SY, Koh JY. Activation of the Trk signaling pathway by extracellular zinc. Role of

www.SID.ir

Archive of SID

metalloproteinases. J Biol Chem. 2005;280(12):11995-2001. doi: 10.1074/jbc.M403172200 pmid: 15659400
20. Yokobori S, Mazzeo AT, Hosein K, Gajavelli S, Dietrich WD, Bullock MR. Preconditioning for traumatic brain injury. Transl Stroke Res. 2013;4(1):25-39. doi: 10.1007/s12975-012-0226-1 pmid: 24323189
21. Yamashita T, Abe K. Endogenous neurogenesis, oligodendrogenesis and angiogenesis after ischemic brain injury. J Neurol Neurophysiol S. 2012;8. doi: 10.4172/2155-9562.S8-003
22. Chaudhry K, Rogers R, Guo M, Lai Q, Goel G, Liebelt B, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) activation in exercise-reduced neuronal apoptosis after stroke. Neurosci Lett. 2010;474(2):109-14. doi: 10.1016/j.neulet.2010.03.020 pmid: 20298757
23. Otsuka S, Sakakima H, Sumizono M, Takada S, Terashi T, Yoshida Y. The neuroprotective effects of preconditioning exercise on brain damage and neurotrophic factors after focal brain ischemia in rats. Behav Brain Res. 2016;303:9-18. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.049 pmid: 26808606
24. Kim MW, Bang MS, Han TR. Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain. Brain Res. 2005;1052(1):16-21. doi: 10.1016/j.brainres.2006.01.010
25. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1979;47(6):1278-83. doi: 10.1152/jappl.1979.47.6.1278 pmid: 536299
26. Erfani S, Khaksari M, Oryan S, Shamsaei N, Aboutaleb N, Nikbakht F. Nampt/PBEF/visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation. J Mol Neurosci. 2015;56(1):237-43. doi: 10.1007/s12031-014-0486-1 pmid: 25603815
27. Brint S, Jacewicz M, Kiessling M, Tanabe J, Pulsinelli W. Focal brain ischemia in the rat: methods for reproducible neocortical infarction using tandem occlusion of the distal middle cerebral and ipsilateral common carotid arteries. J Cereb Blood Flow Metab. 1988;8(4):474-85. doi: 10.1038/jcbfm.1988.88 pmid: 3392112
28. Metz GA, Whishaw IQ. The ladder rung walking task: a scoring system and its practical application. J Vis Exp. 2009(28). doi: 10.3791/1204 pmid: 19525918
29. Deister C, Schmidt CE. Optimizing neurotrophic factor combinations for neurite outgrowth. J Neural Eng. 2006;3(2):172-9. doi: 10.1088/1741-2560/3/2/011 pmid: 16705273
30. Kochanski R, Dornbos D, Ding Y. Neuroprotection and physical preconditioning: Exercise, Hypothermia, and hyperthermia. Innate Tolerance in the CNS: Springer; 2013.
31. Dornbos ID, Ding Y. Mechanisms of neuroprotection underlying physical exercise in ischemia-reperfusion injury. Brain injury-pathogenesis, monitoring, recovery and management: Intech. 2012. doi: 10.5772/32119 pmid: 22405281
32. Sun Y, Lim Y, Li F, Liu S, Lu JJ, Haberberger R, et al. ProBDNF collapses neurite outgrowth of primary neurons by activating RhoA. PLoS One. 2012;7(4):e35883. doi: 10.1371/journal.pone.0035883 pmid: 22558255
33. Sakakima H, Khan M, Dhammu TS, Shunmugavel A, Yoshida Y, Singh I, et al. Stimulation of functional recovery via the mechanisms of neurorepair by S-nitrosoglutathione and motor exercise in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. Restor Neurol Neurosci. 2012;30(5):383-96. doi: 10.3233/RNN-2012-110209 pmid: 22717646
34. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. Neurosci. 2004;124(3):583-91. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.12.029 pmid: 14980729
35. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. Hypertension. 2004;43(1):25-30. doi: 10.1161/01.HYP.0000107400.72456.19 pmid: 14656958
36. Nofuji Y, Suwa M, Moriyama Y, Nakano H, Ichimiya A, Nishichi R, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men. Neurosci Lett. 2008;437(1):29-32. doi: 10.1016/j.neulet.2008.03.057 pmid: 18420345
37. Currie J, Ramsbottom R, Ludlow H, Nevill A, Gilder M. Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. Neurosci Lett. 2009;451(2):152-5. doi: 10.1016/j.neulet.2008.12.043 pmid: 19133315
38. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC, editors. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. Mayo Clinic Proceedings; 2011: Elsevier.
39. Lu B, Chang JH. Regulation of neurogenesis by neurotrophins: implications in hippocampus-dependent memory. Neuron Glia Biol. 2004;1(4):377-84. doi: 10.1017/S1740925X05000232 pmid: 18634594
40. Zolads JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. J physiol pharmacol. 2010;61(5):533-41.
41. Griffin EW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. Physiol Behav. 2011;104(5):934-41. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.06.005 pmid: 21722657
42. Borodinova A, Salozhin S. Diversity of proBDNF and mBDNF functions in the central nervous system. Zh Vyssh Nerv Deiat im IP Pavlova. 2016;66(1):3-23.
43. Twiss JL, Chang JH, Schanen NC. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins. Brain Pathol. 2006;16(4):320-32. doi: 10.1111/j.1750-3639.2006.00039.x pmid: 17107602
44. Schabitz WR, Sommer C, Zoder W, Kiessling M, Schwaninger M, Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. Stroke. 2000;31(9):2212-7. doi: 10.1161/01.str.31.9.2212 pmid: 10978054
45. Schabitz WR, Steigleder T, Cooper-Kuhn CM, Schwab S, Sommer C, Schneider A, et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. Stroke. 2007;38(7):2165-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477331 pmid: 17510456
46. Gustafsson E, Lindvall O, Kokaia Z. Intraventricular infusion of TrkB-Fc fusion protein promotes ischemia-induced neurogenesis in adult rat dentate gyrus. Stroke. 2003;34(11):2710-5. doi: 10.1161/01.STR.0000096025.35225.36 pmid: 14563966
47. Larsson E, Mandel RJ, Klein RL, Muzyczka N, Lindvall O, Kokaia Z. Suppression of insult-induced neurogenesis in adult rat brain by brain-derived neurotrophic factor. Exp Neurol. 2002;177(1):1-8. doi: 10.1006/exnr.2002.7992 pmid: 12429205
48. Schabitz WR, Schwab S, Spranger M, Hacke W. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17(5):500-6. doi: 10.1097/00004647-199705000-00003 pmid: 9183287
49. Mizoguchi H, Nakade J, Tachibana M, Ibi D, Someya E, Koike H, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylenetetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. J Neurosci. 2011;31(36):12963-71. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3118-11.2011 pmid: 21900575
50. Cao W, Duan J, Wang X, Zhong X, Hu Z, Huang F, et al. Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat's hippocampus. Behav Brain Res. 2014;265:76-83. doi: 10.1016/j.bbr.2014.02.022 pmid: 24569010
51. Ruscheweyh R, Willemer C, Kruger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an

www.SID.ir

Archive of SID

interventional study. Neurobiol Aging. 2011;32(7):1304-19. **doi:** 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001 **pmid:** 19716631

52. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. Sports Med. 2014;44 Suppl 1:S47-56. **doi:** 10.1007/s40279-014-0150-5 **pmid:** 24791916

53. Zuccato C, Cattaneo E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. Prog Neurobiol. 2007;81(5-6):294-330. **doi:** 10.1016/j.pneurobio.2007.01.003 **pmid:** 17379385

www.SID.ir