



Effects of two types of continues and interval endurance training on protein levels of brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor in the hippocampus of adult male rats

Fatemeh Shabkhiz¹, Shima Mojtahedi^{2*}, Ali Akbarnejad Gharehlou¹, Farahnaz Amirshaghghi³

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

Abstract

Background and Aim: Running causes increments in synaptic plasticity in the adult brain. However, the effect of types of running on plasticity-related molecular changes are not well documented. The purpose of this study was to determine the effect of two types of endurance training on brain derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase B receptor (TrkB), in the hippocampus of adult male rat. **Materials and Methods:** In this experimental study 18 adult male wistar rats, 8 weeks of age were randomly and equally (n=6) divided into 3 groups of control, continuous running and interval running. Animals in training groups were allowed to run on treadmill with intensity of 12-23 meter per min and 3 days a week for 8 weeks. Changes in protein levels of variables were determined by ELISA technique. In order to extract of the results, the one-way analysis of variance and LSD post hoc test were used at a significant level of $p \leq 0.05$. **Results:** The values of BDNF ($p=0.01$) and TrkB ($p=0.0001$) in the continuous running group showed a significant increase compared to the control. Also, in the interval running group, a significant increase was observed in both variables, BDNF ($p=0.003$) and TrkB ($p=0.0001$), but no significant difference was observed between the two training groups. **Conclusion:** Endurance training (as running) leads to increases in the BDNF and TrkB in hippocampus regardless of its type. Since these two biomarkers are the main factors in hippocampal plasticity, memory and learning processes; increasing their protein levels after endurance running shows the positive effect of these factors on the mentioned processes in adults.

Key words: Aerobic running, Brain derived neurotrophic factor, Tyrosine kinase B receptor, Hippocampus.

Cite this article:

Shabkhiz, F., Mojtahedi, Sh., Akbarnejad Gharehlou, A., & Amirshaghghi, F. (2021). Effects of two types of continues and interval endurance training on protein levels of brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor in the hippocampus of adult male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 9(18), 48-57.

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



تاثیر دو نوع تمرین استقامتی تداومی و تناوبی بر سطوح پروتئینی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و گیرنده تیروزین کیناز B در هیپوکمپ رت های نر بالغ

فاطمه شب خیز^۱، شیما مجتهدی^{۲*}، علی اکبر نژاد قره لوی^۳، فرحناز امیر شقاقی^۳

۱. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
۲. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: دوییدن منجر به افزایش شکل پذیری سیناپسی در مغز می شود. با این حال هنوز اثر نوع دوییدن بر تغییر مولکول های وابسته به شکل پذیری، به خوبی مشخص نشده است. هدف از این مطالعه تعیین تاثیر دو نوع تمرین استقامتی بر عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و گیرنده تیروزین کیناز B (TrkB) در هیپوکمپ رت های نر بالغ بود. **روش تحقیق:** در این تحقیق تجربی ۱۸ سر رت ویستار نر بالغ ۸ هفته به صورت تصادفی و مساوی (n = ۶) به سه گروه کنترل، دوییدن تداومی و دوییدن تناوبی تقسیم شدند. گروه های تمرینی به مدت ۸ هفته با شدت ۱۲ تا ۲۳ متر بر دقیقه و تکرار ۳ روز در هفته روی دستگاه نوارگردان دویدند. سطوح پروتئینی متغیرها با روش الایزا مورد اندازه گیری قرار گرفت. به منظور استخراج نتایج از روش تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی داری ۰/۰۵ p بهره برداری گردید. **یافته ها:** مقادیر BDNF (p=۰/۰۱) و TrkB (p=۰/۰۰۱) در گروه دوییدن تداومی در مقایسه با کنترل، افزایش معنی دار داشتند. همچنین، در گروه تناوبی نیز افزایش معنی دار هر دو متغیر BDNF (p=۰/۰۰۳) و TrkB (p=۰/۰۰۱) مشاهده شد؛ اما بین تاثیر دو گروه تمرینی تفاوت معنی دار وجود نداشت (p>۰/۰۵). **نتیجه گیری:** تمرین استقامتی (دوییدن) صرف نظر از نوع تناوبی یا تداومی آن، منجر به افزایش BDNF و TrkB در هیپوکمپ رت های سالم بالغ شد. از آنجا که این دو عامل زیستی از اصلی ترین عوامل فرآیندهای شکل پذیری هیپوکمپی، حافظه و یادگیری هستند، افزایش سطوح پروتئینی آن ها متعاقب دوییدن استقامتی، نشان از اثرگذاری مثبت این عوامل بر فرآیندهای ذکر شده در افراد بالغ دارد.

واژه های کلیدی: دوییدن هوازی، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز، تیروزین کیناز B، هیپوکمپ.

مقدمه

چندین سیستم سلولی و مولکولی جهت حفظ شکل پذیری و عملکرد نورونی مهم هستند، از جمله نوروتروفین‌ها که می‌توانند به عنوان واسطه ایجاد اعمال اثرات مفید ورزش بر مغز قلمداد شوند. از این میان، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز^۱ (BDNF) به دلیل نقش مهمی که در شکل‌پذیری سیناپسی (اندرو^۲ و دیگران، ۲۰۱۴)، حافظه (فایلا^۳ و دیگران، ۲۰۱۵) و نورون‌زایی (کریر^۴ و دیگران، ۲۰۰۵) ایفا می‌کند؛ بسیار مورد توجه بوده است و به عنوان مهم‌ترین عاملی که در این رخدادها در اثر ورزش مقادیر آن افزایش می‌یابد، شناخته می‌شود (کاتمن^۵ و دیگران، ۲۰۰۵). توزیع BDNF در مناطق مختلف مغزی و در سطح بالایی در هیپوکمپ که قطب اصلی تشکیلات حافظه و یادگیری است، گزارش شده است. از میان تمام نوروتروفین‌های مغزی، باند شدن BDNF با گیرنده اختصاصی اش؛ تیروزین کیناز^۶ B (TrkB) که میل‌پوندی بالایی با BDNF دارد، تنها مسیر پیام‌رسان شایع در نواحی مختلف محسوب می‌شود (چن^۷ و دیگران، ۲۰۱۲). BDNF به وسیله باند شدن با TrkB بسیاری از مولکول‌های وابسته به مسیر پیام‌رسانی اش را فعال می‌کند (هوو^۸ و دیگران، ۲۰۱۳؛ گالو^۹ و دیگران، ۲۰۱۳؛ جیانگ^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۵). شواهد نشان می‌دهند که تغییرات در پیام‌رسانی BDNF در پی ورزش، در شکل‌پذیری هیپوکمپ موثر است و می‌تواند شکل‌پذیری و انتقال سیناپسی را تعدیل کند (اندرو و دیگران، ۲۰۱۴). بر اساس شواهد، هم ورزش و هم BDNF در افزایش عصب‌زایی نقش دارند. تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت بر روی نوارگردان در موش‌ها و ورزش‌های هوازی در انسان، باعث افزایش بیان BDNF از طریق تنظیم بیان ژنی این نوروتروفین در هیپوکمپ می‌شوند (کیم^{۱۱} و دیگران، ۲۰۱۵). بچارا^{۱۲} و دیگران (۲۰۱۳) نتیجه گرفته‌اند که افزایش BDNF ناشی از ورزش در شکنج دندان‌ه‌ای رت‌ها، به تنهایی جهت بهبود حافظه فضایی حیوانات از طریق راه‌اندازی آبشارهای پیام‌رسانی که منجر به ارتقای انتقال سیناپسی در هیپوکمپ می‌شوند، کافی است. همچنین نشان داده شده است که دوییدن، کاهش ناشی از هیپوکسی در BDNF هیپوکمپ را جبران می‌کند. در چنین رخدادی، احتمالاً فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی

BDNF اثرات حفاظتی ورزش را برجسته می‌کند (لین^{۱۳} و دیگران، ۲۰۱۳).

افزایش شکل‌پذیری هیپوکمپ و فواید متعاقب آن از جمله بهبود حافظه و یادگیری، در نتیجه فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی BDNF از طریق گیرنده اختصاصی اش TrkB رخ می‌دهد (اوریا^{۱۴} و دیگران، ۲۰۰۹). چنین تغییراتی برای تنظیم چندین فعالیت سیناپسی از جمله تقسیم و ترمیم دندریت‌ها (رینه‌هارت^{۱۵} و دیگران، ۱۹۹۹)، پیام‌رسانی سیناپسی (کفیتز^{۱۶} و دیگران، ۱۹۹۹) و سیناپس‌زایی (السینا^{۱۷} و دیگران، ۲۰۰۱) ضروری است. نشان داده شده که دوییدن هوازی منجر به افزایش سطوح پروتئینی BDNF و TrkB هیپوکمپ می‌شوند. از این رو، چنین فعالیت‌های ورزشی با تنظیم مثبت عوامل نوروتروفیک، منجر به تعدیل برخی از عملکردهای سلولی از جمله رشد، تکثیر، تمایز و بقاء می‌شوند. چنین یافته‌هایی به طور منطقی به ما می‌گویند که پیام‌رسانی BDNF ارجح بر سایر مولکول‌ها می‌تواند به عنوان یک تنظیم‌کننده مهم در ارتقای شکل‌پذیری سیناپسی متأثر از ورزش و افزایش یادگیری و حافظه متعاقب آن ایفای نقش کند.

بر اساس یافته‌های قبلی، دوییدن چه به صورت اجباری (نوارگردان) و چه به صورت اختیاری (چرخ‌گردان)؛ منجر به تغییر در سطوح پروتئین و بیان ژنی BDNF و TrkB می‌شوند (لیو^{۱۸} و دیگران، ۲۰۰۹؛ مجتهدی و دیگران، ۲۰۱۲)؛ در حالی که مقایسه شیوه‌های مختلف دوییدن (تناوبی در برابر تداومی) و یافتن مناسب‌ترین نوع تمرین، هنوز نیاز به مطالعه دارد. از آنجا که BDNF هیپوکمپ می‌تواند تحت تأثیر عوامل روانی ناشی از اجبار در دوییدن‌های طولانی مدت قرار بگیرد و یا خستگی ناشی از دوییدن تداومی، اثر سوء بر تولید و ترشح آن داشته باشد؛ هدف اصلی تحقیق حاضر مقایسه تأثیر دوییدن تداومی با دوییدن به صورت تناوبی بود تا بتوانیم تفاوت اثر این دو نوع تمرین بر تغییرات BDNF و گیرنده اختصاصی اش (TrkB) را مشخص کنیم.

روش تحقیق

تحقیق حاضر از نوع تجربی بود. بدین منظور تعداد ۱۸ سر رت نر نژاد ویستار ۸ هفته در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری و به عنوان

1. Brain derived neurotrophic factor
2. Andero
3. Failla
4. Creer
5. Cotman
6. Tyrosine receptor kinase B

7. Chen
8. Hu
9. Galve
10. Jiang
11. Kim
12. Bechara
13. Lin

14. Ohria
15. Reinhardt
16. Kafitz
17. Alsina
18. Liu

تحقیق از هیچ‌گونه تحریک الکتریکی به دلیل وارد آمدن استرس منفی به حیوانات استفاده نشد و حیوانات با استفاده از زدن ضربات آرام روی دستگاه نوارگردان شرطی و یا با استفاده از یک شوک دهنده به دویدن تحریک شدند. در پایان هفته هشتم و پس از ۲۴ ساعت از آخرین جلسه تمرین (جهت رفع اثر آخرین جلسه تمرین)، حیوانات توسط گاز دی اکسید کربن به بیهوشی عمیق رفته و سپس با جدا کردن سر، نمونه گیری انجام شد. مغز هر رت جراحی و هیپوکمپ از هر دو نیمکره چپ و راست جدا و بلافاصله داخل میکروتیوب و سپس تانک ازت جهت آزمایشات بعدی قرار گرفت. نمونه ها در فاصله زمانی کوتاهی پس از قرارگیری در ازت، به یخچال ۷۰- درجه سانتی‌گراد (SKADI DF851 4GL) ساخت کشور آمریکا منتقل شدند. در تمام مراحل تحقیق، رفتار صحیح با حیوانات بر اساس منشور اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی سامانه ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی لحاظ شد.

آزمودنی استفاده شدند. رت ها در شرایط دمایی ۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه تاریکی- روشنایی ۱۲:۱۲ و بدون هیچ‌گونه محدودیتی در غذا و آب، در قفس های پلی اتیلن قرار گرفتند. حیوانات به ۳ گروه کنترل (n=۶)، دویدن تداومی (n=۶) و دویدن تناوبی (n=۶) تقسیم شدند. در گروه تمرین، رت ها به جهت سازگار شدن با شرایط تمرین و آشنا سازی به مدت ۱ هفته و با شدت ۱۰ متر بر دقیقه روی دستگاه نوارگردان دویدند. دوره تمرینی به مدت ۷ هفته با شدت ۱۲ تا ۲۳ متر بر دقیقه و تکرار ۵ روز در هفته در پروتکل های جداگانه برای هر گروه (ساباتیر^۱ و دیگران، ۲۰۰۸؛ افضل پور و دیگران، ۲۰۱۵)، بین ساعات ۶-۴ بعدازظهر انجام شد. هر دو گروه تداومی و تناوبی از لحاظ پارامترهای شدت و مدت در تمامی ۸ هفته یکسان سازی شدند، با این تفاوت که مدت زمان دویدن در هر جلسه در گروه تناوبی به صورت نوبت‌های چند دقیقه ای برابر با مدت زمان تمرین تداومی تنظیم شد. (جدول ۱). در گروه کنترل حیوانات جهت نزدیک تر شدن به شرایط گروه های دهنده در بازه زمانی تمرینی، روی دستگاه نوارگردان خاموش گذاشته می شدند. در این

جدول ۱. جزئیات برنامه تمرینی دویدن تداومی و تناوبی

تکرار (روز در هفته)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر / دقیقه)	مراحل تمرین	
۵	۱۰	۱۰	تناوبی	هفته اول (آشناسازی)
۵	۱۰	۱۰	تداومی	
۳	۳ نوبت × ۵ دقیقه ای	۱۲ - ۱۶	تناوبی	هفته دوم
۳	۱۵	۱۲ - ۱۶	تداومی	
۳	۴ نوبت × ۶ دقیقه ای ۵ نوبت × ۸ دقیقه ای	۱۶-۲۰	تناوبی	هفته سوم و چهارم
۳	۴۰ - ۲۴	۱۶-۲۰	تداومی	
۳	۵ تکرار × ۸ دقیقه ای ۵ تکرار × ۹ دقیقه ای	۲۰-۲۳	تناوبی	هفته پنجم و ششم
۳	۴۵-۴۰	۲۰-۲۳	تداومی	
۳	۵ تکرار × ۹ دقیقه ای ۵ تکرار × ۱۰ دقیقه ای	۲۱-۲۳	تناوبی	هفته هفتم و هشتم
۳	۵۰-۴۵	۲۱-۲۳	تداومی	

دیگران، ۲۰۱۲).

تجزیه و تحلیل داده ها به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد. بعد از اطمینان از طبیعی بودن توزیع فراوانی متغیرهای با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف^۱ و همگن بودن واریانس ها با آزمون لون^۲، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه^۳ به منظور تعیین معنی دار بودن تفاوت بین میانگین های گروه های مختلف تمرینی و آزمون تعقیبی حداقل اختلاف معنی دار^۴ (LSD) برای بررسی تفاوت های زوجی بین گروه ها استفاده گردید. در کلیه موارد سطح معنی داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در شکل های ۱ و ۲ به توصیف و مقایسه دو متغیر وابسته تحقیق در گروه های شرکت کننده پرداخته شده است. بر اساس نتایج بدست آمده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (جدول ۲)، بین گروه ها تفاوت معنی دار مشاهده شد. بنابراین در ادامه آزمون تعقیبی LSD به اجرا درآمد.

سنجش پروتئین های BDNF و TrkB با استفاده از کیت الیزای (Persongen BG-E30615) TrkB و (Persongen BG-E30666) BDNF صورت گرفت. بر اساس دستورالعمل کیت، هر دو هیپوکمپ از هر نیمکره در بافری حاوی ۱۳۷ میلی مول کلرید سدیم، ۲۰ میلی مول تریس هیدروکلرید^۱ 1%، گلیسرول 10%، ۱ میلی مول فنیل متیل سولفونیل فلوراید^۲، ۰/۵ میلی مول سدیم وانادیت^۳ و ایگپال^۴ 1% کاملاً هموزن شدند و به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ ساخت کشور آلمان (Hettich) با سرعت ۲۰۰۰ دور بر دقیقه و دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شدند. پس از رقیق کردن سوپرنانت با بافر نمونه، چاهک ها به مدت ۳۰ دقیقه در دستگاه انکوباتور ساخت کشور آلمان (memmert IN) انکوبه شدند. جذب در طول موج ۴۵۰ نانومتر در دستگاه بایوتک^۵ ساخت کشور آمریکا خوانده شد. منحنی استاندارد در دامنه ای بین ۵ تا ۱۰۰ نانوگرم در لیتر برای BDNF و ۱ تا ۴۵ نانوگرم در لیتر برای TrkB رسم شد (مجتهدی و

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در مورد مقایسه متغیرهای وابسته

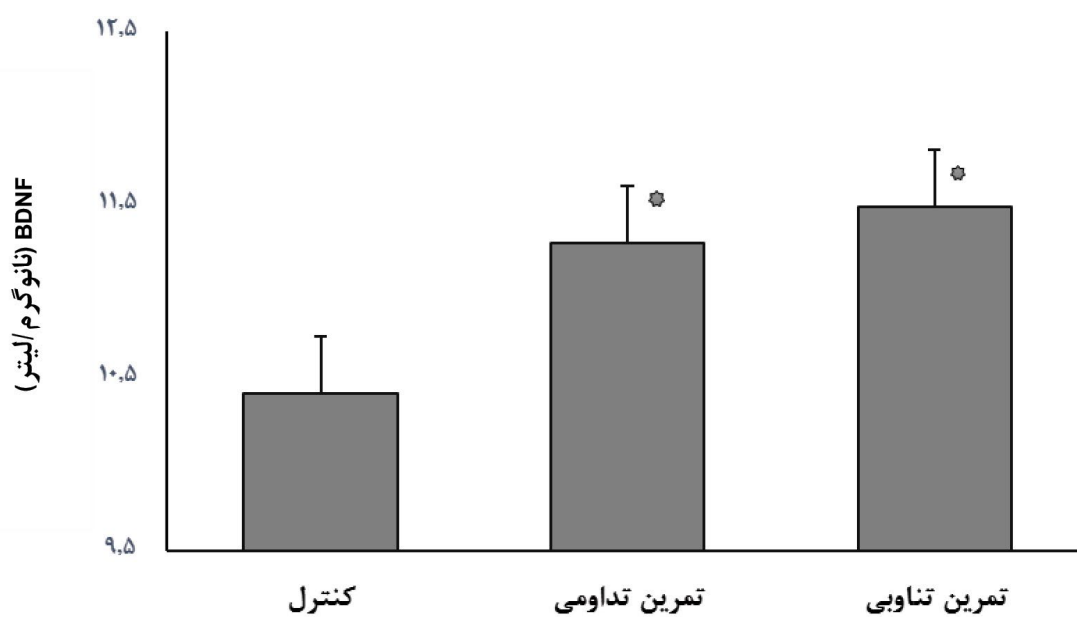
متغیرها	منبع	مجموع مربعات	F	ارزش p
BDNF	بین گروهی	۸/۸۰	۶/۵۲	۰/۰۰۱*
	درون گروهی	۸/۴۴		
TrkB	بین گروهی	۳/۶۵	۹/۸۴	۰/۰۰۰۱*
	درون گروهی	۲/۳۱		

* نشانه تفاوت معنی دار در سطح $p < 0/05$.

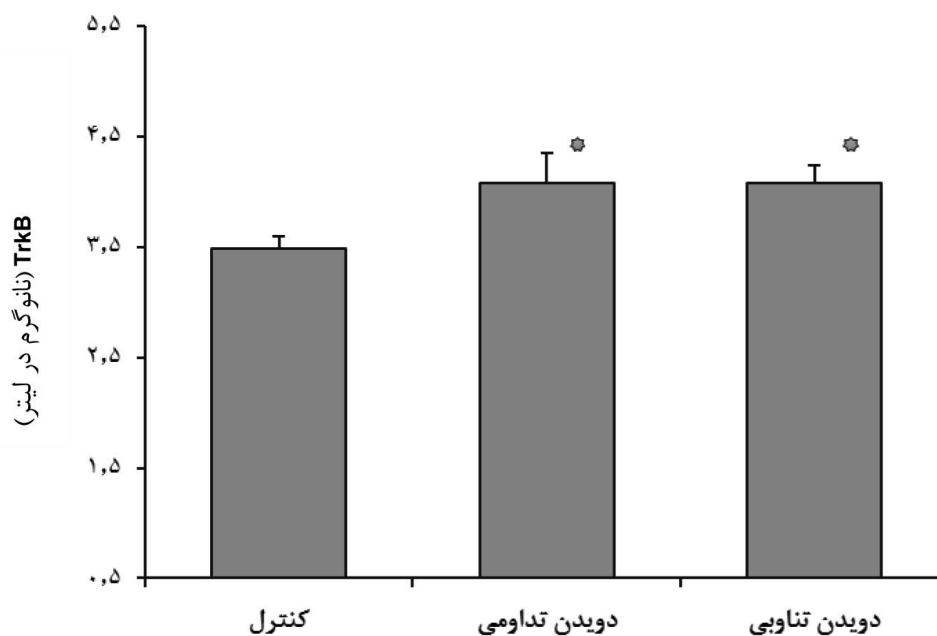
میانگین $4/07 \pm 0/17$ و $4/07 \pm 0/28$ و $4/07 \pm 0/17$ نانوگرم/لیتر؛ شکل ۲) در گروه های تمرین تداومی ($p = 0/003$) و تناوبی ($p = 0/003$) با افزایش معنی دار همراه بود. میانگین دو متغیر اصلی تحقیق (BDNF و TrkB) در گروه کنترل به ترتیب برابر با $3/32 \pm 0/41$ و $3/48 \pm 0/11$ نانوگرم/لیتر بدست آمد.

بر اساس نتایج بدست آمده، مشخص گردید که به دنبال ۸ هفته تمرین دویدن، سطوح پروتئینی BDNF (به ترتیب با میانگین $11/28 \pm 0/40$ و $11/49 \pm 0/50$ نانوگرم/لیتر؛ شکل ۱) در گروه تمرین تداومی ($p = 0/01$) و تناوبی ($p = 0/001$) افزایش یافته است. به علاوه، شاخص TrkB (به ترتیب با

1. Tris hydrochloride
2. Phenyl methyl sulfonyl fluoride
3. Sodium vanadate
4. Igepal
5. Biotech
6. Kolmogrov-Smirnov
7. Levene
8. One-way analysis of variance
9. Least significant difference



شکل ۱. مقایسه تغییرات پروتئین BDNF (نانوگرم/لیتر) بین گروه های مختلف: * نشانه افزایش معنی دار در گروه دویدن تداومی ($p=0/01$) و تناوبی ($p=0/003$) نسبت به گروه کنترل.



شکل ۲. مقایسه تغییرات پروتئین TrkB (نانوگرم/لیتر) بین گروه های مختلف: * نشانه افزایش معنی دار در گروه دویدن تداومی ($p=0/001$) و تناوبی ($p=0/003$) نسبت به کنترل.

بحث

در این مطالعه اثر دو نوع تمرین استقامتی تناوبی و تداومی به مدت ۸ هفته بر تغییرات سطوح پروتئینی BDNF و گیرنده TrkB در هیپوکمپ رت های نر بالغ بررسی شد و نتایج نشان داد که تمرین استقامتی دویدن صرف نظر از روش اجرای آن، به طور معنی داری مقادیر BDNF و TrkB را افزایش می دهد؛ ضمن آن که بین دو نوع تمرین از لحاظ تاثیر گذاری بر متغیرهای مورد مطالعه، تفاوت معنی داری وجود نداشت.

در زمینه اثر تمرین تناوبی با شدت پایین تا متوسط بر سطوح BDNF و TrkB مطالعات بسیار محدود هستند. ویلهلم^۱ و دیگران (۲۰۱۲) در مطالعه خود به بررسی نقش BDNF در نوروون ها و سلول های شوان که توسط ورزش بیان می شود، پرداخته و موش ها را پس از آن که دچار آسیب عصبی شدند، به مدت ۲ هفته، ۵ روز در هفته، به دو شیوه تناوبی با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه، با ۲ نوبت ۴ تکراری؛ و تداومی با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه برای ۱ ساعت به فعالیت دویدن وا داشتند. نتایج آن ها نشان داد ضمن این که دویدن روی نوارگردان نوسازی عصبی را افزایش می دهد و BDNF در نوروون های حرکتی دچار تنظیم مثبت می شود؛ بین دو مدل تمرینی تفاوت معنی داری وجود ندارد. در مطالعه ای دیگر، محققان به مقایسه تمرین های تداومی و تناوبی با شدت بالا^۲ (HIIT) پرداخته و افزایش معنی دار BDNF در مغز رت ها در پی هر دو مدل تمرینی را گزارش کرده اند (افضل پور و دیگران، ۲۰۱۵). یافته های فوق با نتایج تحقیق حاضر همسو هستند. اما برزگر و دیگران (۲۰۱۵) نشان داده اند که دویدن به شیوه HIIT در طول ۸ هفته نتوانست افزایش معنی داری را در مقادیر BDNF هیپوکمپ ایجاد نماید. دلیل این ناهمسوایی شاید شدت بالای HIIT (تا ۳۵ متر بر دقیقه در مطالعه حاضر) باشد، چرا که شدت های بالای تمرین می تواند عاملی تحریکی جهت رهایش هورمون های استرس نظیر کورتیزول باشد که اثر سرکوب کنندگی بر BDNF دارند (سویا^۳ و دیگران، ۲۰۰۷).

تاکنون در زمینه مطالعه اثر تمرین تداومی مطالعات متعددی انجام شده است. دویدن تداومی هوازی سبک با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه منجر به افزایش سطوح پروتئینی

BDNF و TrkB در هیپوکمپ رت های نر بالغ سالم شده است (حسینی و دیگران، ۲۰۱۲). همچنین پس از ۷ روز دویدن پیاپی در سه گروه با شدت پایین (۱۱ متر بر دقیقه)، متوسط (۱۴ متر بر دقیقه)، و بالا (۲۲ متر بر دقیقه)؛ بیان ژن BDNF در هیپوکمپ موش های صحرایی پس از دویدن با شدت پایین افزایش یافت؛ در حالی که دویدن با شدت بالا، منجر به کاهش این شاخص گردید (لو^۴ و دیگران، ۲۰۰۸). یافته های مطالعه حاضر نشان داد که دویدن در شدت های بالاتر نیز منجر به افزایش معنی دار BDNF می شود که ناهمسو با نتایج فوق است. شاید دلیل این ناهمسوایی تفاوت در نوع برنامه تمرینی باشد، چرا که شدت در برنامه تمرینی ما به طور تدریجی در طی ۸ هفته افزایش داشت و این خود می تواند به تدریج حیوان را به شرایط تمرینی عادت داده و استرس کمتری را وارد کند. ثابت شده است که ۵ هفته تمرین روی نوارگردان از کاهش وابسته به سن BDNF و TrkB در هیپوکامپ موش های صحرایی میانسال جلوگیری می کند (وو^۵ و دیگران، ۲۰۰۸). مطالعه ای دیگر نشان داده که افزایش در بیان ژنی و پروتئین BDNF تنها در شدت پایین (۱۵ متر بر دقیقه) پس از یک وهله دویدن روی نوار گردان رخ می دهد؛ در حالی که در شدت های بالاتر به دلیل افزایش سطوح کورتیزول خون، سطوح mRNA و نه پروتئین BDNF کاهش می یابد (سویا و دیگران، ۲۰۰۷). دلیل ناهمسوایی نتایج مطالعه مذکور با تحقیق حاضر احتمالا می تواند به شیوه تمرین که به صورت یک وهله ای که نه آرام و تدریجی اجرا شده است، نسبت داد؛ چرا که همین افزایش تدریجی باعث وارد شدن استرس کمتر به حیوان شده و از افزایش هورمون های استرس به ویژه کورتیزول، ممانعت می کند. در مطالعه ای دیگر، محققان همسو با نتایج ما، نشان داده اند که ۸ هفته دویدن تداومی روی نوارگردان با شدت ۲۲-۱۵ متر بر دقیقه، منجر به افزایش سطوح پروتئینی BDNF هیپوکمپ در رت ها می شود (شاهنده و دیگران، ۲۰۱۳). با هدف مقایسه بین تمرین اجباری (شنا به مدت ۶۰ دقیقه) و اختیاری (روی چرخ گردان) برای مدت زمان ۶ هفته، نویسندگان نتیجه گرفتند که هر دو مدل تمرینی منجر به افزایش معنی دار BDNF و TrkB در هیپوکمپ رت های ویستار

1. Wilhelm
2. High intensity interval training
3. Soya
4. Lou
5. Wu

و مقادیر BDNF و TrkB را در هیپوکمپ رت های آزمایشی شده افزایش داد و منجر به ارتقای توانایی یادگیری فضایی در رت ها شد. نویسندگان پیشنهاد کرده اند که دوییدن استقامتی را می توان به عنوان یک استراتژی درمانی مفید برای بهبود اختلالات حافظه در بیماری های مخرب عصبی قلمداد کرد (سیم^۱ و دیگران، ۲۰۱۴).

نتیجه گیری: دوییدن هوازی منجر به افزایش فعالیت هیپوکمپ می شود؛ تغییری که افزایش سطوح BDNF، یکی از مهم ترین روش های تظاهر آن است. شواهد موجود نشان می دهد که ورزش باید به عنوان یک استراتژی موفق برای افزایش فعالیت BDNF چه در افراد سالم و چه در بیماران، در نظر گرفته شود. بر این اساس، اخیراً استفاده از ورزش برای تقویت توانایی های شناختی و مهارت های زندگی در بیماران زوال عقل موفقیت آمیز بوده است. از این رو، پیشنهاد می شود تا با تعیین روش های کمک درمانی درون تنی و مثبت نظیر ورزش، در جهت درمان بهتر این دسته از بیماران اقدام شود. همچنین پیشنهاد می شود با توجه به کمبود مطالعات در زمینه تاثیر تمرین مقاومتی بر سطوح BDNF هیپوکمپ، مطالعات آینده به بررسی تأثیر این نوع از تمرینات در مقایسه با اثرات ورزش هوازی بپردازند.

تضاد منافع

این مطالعه حاصل طرح پژوهشی انجام شده در دانشگاه تهران به شماره پرونده ۲/۱/۳ ۴۵۵۱۰۰ می باشد و نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

قدردانی و تشکر

مؤلفین مراتب سپاس خود را از معاونت پژوهشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران جهت تصویب این طرح پژوهشی ابراز می دارند.

می شود و بین دو مدل تمرینی هیچ تفاوت معنی داری وجود ندارد (العمری^۱ و دیگران، ۲۰۱۳). با استناد به شواهدی که وجود دارد، در کل ورزش تقریباً از هر نوع و شدتی منجر به افزایش سطوح BDNF هیپوکمپ می شود، اما شدت های پایین تر، تغییرات برجسته تری را نشان می دهند. با مطالعات حیوانی، شواهدی در خصوص مکانیسم های متنوعی که بوسیله آن ها BDNF از طریق ورزش افزایش می یابد، فراهم شده است. دقیق ترین مکانیسم تاثیرگذار بر تقویت حافظه و یادگیری وابسته به BDNF، افزایش رهایش انتقال دهنده های عصبی^۲ پیش سیناپسی و تنظیم افزایشی گیرنده های پیس سیناپسی ان متیل دی آسپاراتات^۳ (NMDA) و آلفا آمینو ۳ هیدروکسی ۵ متیل ۴ ایزوکسازول پروپیونیک اسید^۴ (AMPA) و راه اندازی مسیره های پایین دست آن هاست که همگی در تقویت بلندمدت^۵ حافظه نقش دارند (کریستی و دیگران، ۲۰۰۸؛ واینمن و دیگران، ۲۰۰۴).

علاوه بر این، از منظر تغییرات ساختاری طولانی مدت، به نظر می رسد ورزش می تواند از طریق ارتقای BDNF هیپوکمپی زوال هیپوکمپ و کارایی کاهش یافته شبکه هیپوکمپی، را در حیوانات بیمار، مسن و یا آسیب دیده؛ معکوس کند. در این راستا، جئونگ^۶ و دیگران (۲۰۱۴) به بررسی اثر ۲۸ روز دوییدن روی نوارگردان با مدت های ۱۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه و با شدت ۸ متر بر دقیقه برای ۵ روز در هفته روی رت های با اختلال نقص توجه/بیش فعالی^۷ (ADH) پرداخته اند. این محققان نشان داده اند که هرچه مدت دوییدن در روز بیشتر می شود، بیان هر دوی BDNF و TrkB افزایش می یابد و توانایی یادگیری فضایی با افزایش این متغیرها بهبود می یابد. در واقع، ۲۸ روز دوییدن متوالی ۳۰ دقیقه ای در روز میزان تکثیر سلولی

منابع

- Afzalpour, M. E., Taherichadorneshin, H., Foadoddini, M., & Eivari, H. A. (2015). Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & Behavior*, 147, 78-83.
- Alomari, M. A., Khabour, O. F., Alzoubi, K. H., & Alzubi, M. A. (2013). Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. *Behavioural Brain Research*, 247, 34-9.

1. Alomari

2. Neurotransmitters

3. N-methyl-D-aspartate

4. α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

5. Lon term potentiation

6. Jeong

7. Attention-deficient/Hyperactivity Disorder

8. Sim

- Alsina, B., Vu, T., & Cohen-Cory, S. (2001). Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nature Neuroscience*, 4(11), 1093–101.
- Andero, R., Choi, D. C., & Ressler, K. J. (2014). BDNF-TrkB receptor regulation of distributed adult neural plasticity, memory formation, and psychiatric disorders. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 122, 169-92.
- Barzegar, H., Vasadi, E., & Borjianfard, M. (2015). The effect of different types of exercise training on brain-derived neurotrophic factor in the rat. *Sport Physiology*, 6(24), 99-108. [Persian]
- Bechara, R. G., Lyne, R., & Kelly, A. M. (2013). BDNF-stimulated intracellular signalling mechanisms underlie exercise-induced improvement in spatial memory in the male Wistar rat. *Behavioural Brain Research*, 275, 297-306.
- Chen, J., Qin, J., Su, Q., Liu, Z., & Yang, J. (2012). Treadmill rehabilitation treatment enhanced BDNF-TrkB but not NGF-TrkA signaling in a mouse intracerebral hemorrhage model. *Neuroscience Letters*, 529(1), 28-32.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neuroscience*, 30(9), 464-472.
- Failla, M. D., Juengst, S. B., Arenth, P. M., & Wagner, A. K. (2016). Preliminary associations between brain-derived neurotrophic factor, memory impairment, functional cognition, and depressive symptoms following severe TBI. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(5), 419–430.
- Galve-Roperh, I., Chiurchiù, V., Díaz-Alonso, J., Bari, M., Guzmán, M., & Maccarrone, M. (2013). Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. *Progress in Lipid Research*, 52(4), 633-50.
- Hosseini, S., Mojtahedi, S., Kordi, M., Shabikhiz, F., & Fallah Omran, S. (2012). Effect of short term and light forced treadmill running on BDNF and TrkB in the hippocampus of adult Wistar male rats. *Razi Journal of Medical Sciences*, 19(101), 61-67. [Persian]
- Hu, Y. S., Long, N., Pigino, G., Brady, S. T., & Lazarov, O. (2013). Molecular mechanisms of environmental enrichment: impairments in Akt/GSK3 β , neurotrophin-3 and CREB signaling. *PLoS One*, 8(5), e64460.
- Jeong, H. I., Ji, E. S., Kim, S. H., Kim, T. W., Baek, S. B., & Choi, S. W. (2014). Treadmill exercise improves spatial learning ability by enhancing brain-derived neurotrophic factor expression in the attention-deficit/hyperactivity disorder rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 10(3), 162-7.
- Jiang, P., Zhu, T., Xia, Z., Gao, F., Gu, W., Chen, X., Yuan, T., & Yu, H. (2015). Inhibition of MAPK/ERK signaling blocks hippocampal neurogenesis and impairs cognitive performance in prenatally infected neonatal rats. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(6), 497-509.
- Kafitz, K. W., Rose, C. R., Thoenen, H., & Konnerth, A. (1999). Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature*, 401(6756), 918-921.
- Kim, K., Sung, Y. H., Seo, J. H., Lee, S. W., Lim, B. V., Lee, C. Y., & Chung, Y. R. (2015). Effects of treadmill exercise-intensity on short-term memory in the rats born of the lipopolysaccharide-exposed maternal rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 11(6), 296–302.

- Lin, C., Wu, C. J., Wei, I. H., Tsai, M. H., Chang, N. W., Yang, T. T., & Kuo, Y. M. (2013). Chronic treadmill running protects hippocampal neurons from hypobaric hypoxia-induced apoptosis in rats. *Neuroscience*, 231, 216–224.
- Liu, Y. F., Chen, H. I., Wu, C. L., Kuo, Y. M., Yu, L., Huang, A. M., Wu, F. S., Chuang, J. I., & Jen, C. J. (2009). Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 13), 3221–3231.
- 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.
- 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(4), 276–283.
- Nagahara, A. H., & Tuszynski, M. H. (2011). Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(3), 209-19.
- Ohira, K., & Hayashi, M. (2009). A new aspect of the TrkB signaling pathway in neural plasticity. *Current Neuropharmacology*, 7(4), 276–285.
- Sabatier, M. J., Redmon, N., Schwartz, G., & English, A. W. (2008). Treadmill training promotes axon regeneration in injured peripheral nerves. *Experimental Neurology*, 211(2), 489–493.
- Shahandeh, M., Roshan, V. D., Hosseinzadeh, S., Mahjoub, S., & Sarkisian, V. (2013). Chronic exercise training versus acute endurance exercise in reducing neurotoxicity in rats exposed to lead acetate. *Neural Regeneration Research*, 8(8), 714–722.
- Sim, Y. J. (2014). Treadmill exercise alleviates impairment of spatial learning ability through enhancing cell proliferation in the streptozotocin-induced Alzheimer's disease rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 10(2), 81-8.
- Soya, H., Nakamura, T., Deocaris, C. C., Kimpara, A., Iimura, M., Fujikawa, T., Chang, H., McEwen, B. S., & Nishijima, T. (2007). BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 358(4), 961–967.
- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *The European Journal of Neuroscience*, 20(10), 2580–2590.
- Wilhelm, J. C., Xu, M., Cucoranu, D., Chmielewski, S., Holmes, T., Lau, K. S., Bassell, G. J., & English, A. W. (2012). Cooperative roles of BDNF expression in neurons and Schwann cells are modulated by exercise to facilitate nerve regeneration. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(14), 5002–5009.
- Wu, C. W., Chang, Y. T., Yu, L., Chen, H. I., Jen, C. J., Wu, S. Y., Lo, C. P., & Kuo, Y. M. (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(5), 1585–1594.