

## تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی شدت متوسط بر میزان شاخص BDNF در دو طرف ناحیه هیپوکمپ مغز و سرم خون موش صحرایی نر

اصغر توفیقی<sup>۱</sup>، حسین ملازاده<sup>۲\*</sup>، فیروز قادری پاکدل<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۰۲/۰۱

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** عامل رشد عصبی مشتق از مغزی (BDNF) به دلیل نقش مهمی که در شکل‌پذیری سیناپسی، حافظه و نورون زایی ایفا می‌کند بسیار مورد توجه است و به‌عنوان مهم‌ترین عاملی که در این رخدادها که در اثر ورزش تنظیم می‌شود شناخته شده است هیپوکمپ یکی از دو ناحیه نورونیک مغز است که از ورزش بسیار تأثیر می‌پذیرد. توزیع نوروتروفین‌ها در مناطق مختلف مغزی و در سطح بالاتر در هیپوکمپ، صورت می‌گیرد. این تحقیق به بررسی تأثیر تمرین استقامتی شدت متوسط بر میزان BDNF در هیپوکمپ و سرم خون موش صحرایی نر پرداخته است.

**مواد و روش کار:** در این پژوهش ۲۰ سر موش صحرایی با وزن حدود ۲۰۰ گرم و نر از نژاد ویستار تهیه شد. موش‌ها به دو گروه به ترتیب (۱) گروه تمرین (۲) گروه بدون تمرین (شاهد) تقسیم شدند. پس از سازش حیوانات با شرایط تمرین، هر تمرین با دوره گرم شدن به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه آغاز و سپس ۱۰ دقیقه بعدی به‌عنوان دوره آمادگی اول با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و تمرین اصلی به مدت ۴۰ دقیقه با سرعت ۲۲ متر در دقیقه در انتها حیوانات با سرعت ۸ متر در دقیقه دوره سرد شدن را تجربه کردند. برای حیوانات هر روز یک ساعت تمرین و در هفته ۵ روز تمرین اعمال شد. بعد از اتمام دوره تمرین حیوانات تحت بیهوشی کامل قرار گرفتند. خون‌گیری از قلب انجام شده و سپس با مایع سرم فیزیولوژیک پرفیوژ شدند. مغز حیوانات تحت شرایط آزمایشگاهی جراحی شده و هیپوکمپ آن‌ها به‌صورت دوطرفه خارج شد. اندازه‌گیری BDNF با استفاده از کیت الایزا و آنالیز داده‌ها به روش Student's t-test صورت گرفت. **یافته‌ها:** نتایج این تحقیق نشان داد ۱۲ هفته تمرین بر روی شاخص نوروتروفیکی مشتق از مغز در ۲۰ سر رت در سرم خون ( $P=0/013$ ) و بافت هیپوکمپ دوطرفه مغز ( $P=0/049$ ) تأثیر معنی‌داری دارد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** یافته‌های این تحقیق همسو با اکثر تحقیقات نشان داد که BDNF در گروه تمرین کرده افزایش محسوسی نسبت به گروه کنترل دارد و نشان داد که ورزش استقامتی شدت متوسط می‌تواند موجب افزایش نورون زایی در هیپوکمپ موش شود و با توجه به اینکه انعطاف مغز که به‌وسیله BDNF تعدیل می‌شود، می‌تواند مبنای تأثیرات مثبت ورزش روی سلامت مغز باشد. همچنین ورزش استقامتی شدت متوسط بقای نورونی را بهبود می‌بخشد انجام فعالیت ورزشی سبب افزایش بیان BDNF، افزایش کارآمدی و انعطاف در فضای پیش سیناپسی و سیناپس‌های تحریکی می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** تمرین استقامتی شدت متوسط، فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF)، هیپوکمپ، موش صحرایی نر

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره چهارم، ص ۲۹۴-۲۸۲، تیر ۱۳۹۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۰۴۴-۳۲۷۵۳۱۷۴

Email: hosien. mollazadeh@gmail.com

### مقدمه

در مغز پستانداران در طی رشد و به‌وسیله فعالیت‌های نورونی تنظیم می‌شود، در ابتدا نوروتروفین‌ها به‌عنوان عوامل اصلی تنظیم‌کننده رشد نورونی در دوره جنینی و حفظ زندگی و بقا پس از تولد شناخته شدند، اما امروزه، با تکامل شناخت اثرات این فاکتورها برای رشد و

مقدمتاً ذکر می‌گردد که نوروتروفین‌ها در بسیاری از توانایی‌های مغز در سازگاری یا تغییر، در پاسخ به تمرین یا محیط، انعطاف نورونی و ارتباط‌های سیناپسی نقش دارد. بیان نوروتروفین‌ها،

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۴</sup> شرکت دانش پی هادی، مرکز رشد فناوری سلامت، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

می‌کند. نقص در عملکرد فاکتورهای رشد نقش اصلی را ایجاد بیماری انحطاط نورونی دارند بیشتر این فاکتورها در شرایط سلامتی نقش محافظتی بازی می‌کنند. عوامل رشد عصبی به‌طور موضعی ترشح می‌شوند و در ترمیم و جلوگیری از تخریب نورونی سهم عمده‌ای دارند (۸). به‌کارگیری موضعی آن‌ها نیز مهم‌ترین سهم را در درمان بیماری‌های انحطاط نورونی دارد. نقص در بیان و عملکرد موضعی BDNF نه‌تنها موجب آلزایمر بلکه می‌تواند موجب اختلال در حافظه و یادگیری گشته و تمرینات علاوه بر افزایش معنی‌دار BDNF در هیپوکامپ، قادر هستند مقاومت مناسبی در عملکرد هورمون‌های استروئیدی ایجاد کرده و از تخریب حافظه و یادگیری جلوگیری نمایند (۹). بعضی از مکانیسم‌های مولکولی شناخته شده اثر ورزش ارادی عبارت‌اند از: افزایش نورون زایی، رشد خارها و شاخه‌های دندریتی و تعداد وزیکول‌های پیش‌سیناپسی، افزایش LTP و بیان اکثر ژن‌های دخیل در شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ و قشر مغز، افزایش BDNF، ژن CREB<sup>۲</sup>، گیرنده NMDA، mRNA فاکتور رشد عصبی، سیناپسین I و افزایش پروتئین کیناز وابسته به کلسیم - کالمودولین II از ورزش تأثیر می‌پذیرد (۱۰). همچنین ورزش به‌صورت حاد و مزمن می‌تواند بر روی بیان ژن‌های هیپوکامپ که در شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارند مؤثر واقع شود. به‌خصوص میزان بیان ژن‌های مرتبط با سیستم گلوٹامینرژیک که با ورزش افزایش می‌یابند، درحالی‌که میزان بیان ژن‌های مرتبط با سیستم گابارژیک کاهش می‌یابد. تغییراتی که به دنبال ورزش بر روی سیستم گلوٹامینرژیک اتفاق می‌افتد، تولید و عملکرد نورون‌های جدید در مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱). یافته‌های جدید، نشان می‌دهد که ورزش و فعالیت، به حفظ عملکرد شناختی و ساختار کلی مغز به‌خصوص بر اثر افزایش سن کمک می‌کند. انعطاف مغز که به‌وسیله BDNF تعدیل می‌شود، می‌تواند مبنای تأثیرات مثبت ورزش روی سلامت مغز باشد. همچنین، گزارش شده که ورزش بقای نورونی را بهبود می‌بخشد و مقاومت در برابر بیماری‌های پاتوزنی را افزایش می‌دهد. ورزش سبب تغییراتی بر روی سطوح شیمیایی اعصاب در قسمت وسیعی از مغز می‌شود برای مثال تقویت درازمدت LTP که یکی از عوامل ایجاد انعطاف سیناپسی و یکی از سازوکارهای اصلی در حافظه و یادگیری است به دنبال ورزش پیشرفت می‌یابد (۱۲). شرکت کردن در فعالیت‌های ورزشی و داشتن آمادگی هوازی را می‌توان به‌عنوان عوامل مؤثر در عملکرد بهینه شناختی و رفتاری محسوب کرد (۱۳). اطلاعات موجود نشان می‌دهد که ورزش، سطوح BDNF و وضعیت

عملکرد سیناپسی نیز ضروری هستند (۱). اصلی‌ترین عضو خانواده نوروتروفین‌ها BDNF - عامل عصبی رشد مشتق از مغز توسط نورون‌ها به‌ویژه نورون‌های هیپوکامپ و کورتکس ساخته می‌شود که بیان آن توسط میانجی‌های عصبی مرکزی و هورمون‌های محیطی و برخی هورمون‌ها و سایر عوامل که در پایین شرح داده شده تنظیم می‌شود (۲) مشخص شده که در اوایل دوران زندگی BDNF تقریباً روی همه جنبه‌های رشد در CNS مؤثر است. این فعالیت‌ها عبارت‌اند از: تکثیر، انتقال، بقا و حفظ نورون، نورونز، هدایت آکسونی، شاخه‌دار کردن آکسون، رشد دندریت‌ها و شاخه‌دار کردن آن‌ها، تشکیل و کارایی سیناپس، تحریک‌پذیری نورونی و انتقال سیناپسی، انعطاف نورونی، تعدیل تحریک و مهار سیناپسی، تعدیل گیرنده‌های NMDA<sup>۱</sup> تحریک سنتز میانجی‌های عصبی و نوروتروفیدها، آزادسازی میانجی‌های عصبی می‌شود. تأثیر ورزش به‌عنوان عامل تحریک نورونز، افزایش مقاومت در برابر آسیب‌های مغز، بهبود یادگیری و عملکرد شناختی و جلوگیری از آتروفی ناشی از افزایش سن نیز از مباحث مهم می‌باشند (۳). به دنبال انجام فعالیت بدنی، بیشترین افزایش در بیان BDNF mRNA در هیپوکامپ و کورتکس دیده شده است. که علاوه بر BDNF ورزش سبب بیان تعدادی از ژن‌های دیگر می‌شود و از انعطاف سیناپسی حمایت می‌کند (۴). به‌طور کلی، فعالیت بدنی یک فاکتور مهم و تأثیرگذار در افزایش سلامت و بهبود عملکرد شناختی در موش‌ها و انسان‌ها است (۵). ورزش از پیشرفت افسردگی در مدل‌های حیوانی جلوگیری می‌کند. بنابراین، اطلاعات موجود از مدل‌های حیوانی بیان می‌کند که ورزش تأثیرات مفیدی روی عملکرد مغز ایجاد می‌کند، باین‌وجود مطالعات انسانی در مراحل اولیه هستند و نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد. به‌علاوه، به خاطر ارتباط نوروتروفین‌ها با مولکول‌هایشان، رسیدن انتخابی آن‌ها به بافت هدف در CNS مشکل می‌شود، چون که مولکول‌های مربوط به هر ناحیه، انتشار محدودی دارند و نمی‌توانند از سد خونی - مغزی عبور کنند (۶). بنابراین در تحقیقات آینده محقق باید روی مسیرهای غیرمستقیم مانند استفاده از فاکتورهای ترشح‌کننده نوروتروفین‌ها و یا به‌کارگیری مولکول‌های کوچک که بیان BDNF و گیرنده‌های آن‌ها را تحریک می‌کنند، تمرکز داشته باشد. مطالعات اخیر نشان داد که ورزش ارادی می‌تواند موجب افزایش ۵۰ درصدی نورون زایی در هیپوکامپ موش‌ها شود (۷). بیان BDNF در بدو تولد کم است و با افزایش سن تا بزرگسالی افزایش می‌یابد، بیان NGF در هیپوکامپ طی دوران رشد و بعد از تولد نیز مشابه BDNF تغییر

<sup>3</sup> Gabaergic system<sup>1</sup> N-Methyl-D-aspartic acid or N-Methyl-D-aspartate<sup>2</sup> cAMP response element binding protein

تمرین شیب نوار گردان صفر درجه بود که تمرینات ورزشی هر روز از ساعت ۸ صبح شروع می‌شد و کلیه حیوانات در ابتدا به مدت ۵ روز با سرعت ۸ متر در دقیقه به‌عنوان دوره سازش در نوارگردان قرار گرفتند. سپس روزانه ۴ مرحله تمرینات اصلی در هر روزانه شامل ۴ مرحله انجام شد. طی چهار هفته اول تمرینات اصلی شامل دوره گرم شدن با سرعت ۸ متر (۵ دقیقه)، آمادگی با سرعت ۱۰ متر (۱۰ دقیقه) و سرعت ۱۸ متر در دقیقه (۴۰ دقیقه) می‌باشد (۱۶). طی چهار هفته دوم، سرعت تمرین ۴۰ دقیقه‌ای به ۲۲ متر در دقیقه افزایش یافت. در انتهای هر تمرین حیوانات با سرعت ۸ متر در دقیقه دوره سرد شدن را تجربه کردند. در هر هفته ۵ روز به حیوانات تمرین و دو روز در هفته استراحت داشتند (۱۷). نمونه‌های تمرینی با سن و وزن تعیین شده به مدت ۱۲ هفته طی این تحقیق تمرین کردند و در پایان دوره تمرینی هر بیست نمونه مورد جراحی قرار گرفتند.

روش آزمایش: بلافاصله پس از اتمام دوره تمرینی، رت‌ها با کتامین ۱۰ درصد تحت بیهوشی کامل قرار گرفتند و خون‌گیری از قلب انجام شد پس از پرفیوژن با مایع سرم فیزیولوژیک با شکافت مجسمه مغز حیوانات به‌سرعت خارج و هیپوکامپ آن‌ها به‌صورت دوطرفه برداشته شد که هیپوکامپ‌های خارج شده بلافاصله با گاز ازت منجمد و دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۱۸). جهت استخراج پروتئین، ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت هیپوکامپ با ۵۰۰ میکرولیتر PBS و ۱۰۰ میلی‌گرم گلس هموزناتور استاندارد ترکیب و به کمک دستگاه دیس ممبراتور (۲ دقیقه در ۲۰۰۰ دور) لیز شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه با دور ۱۶۰۰ سانتریفیوژ شدند. از روش برادفورد برای اندازه‌گیری غلظت پروتئین استفاده گردید. و اندازه‌گیری فاکتور BDNF با استفاده از کیت الایزا از (شرکت Elabscience آمریکا با کد E-EL-RO769) و طبق پروتکل کیت صورت گرفت. مقدار BDNF در سرم خون به‌صورت pg/ml و در بافت هیپوکامپ به‌صورت pg/mg بافت بیان شده است. تمامی مراحل عملی پروژه در مجموعه شرکت دانش پی هادی به عنوان شرکت دانش بنیان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام گردید و ملاحظات اخلاقی برحسب توصیه‌های کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیستی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه اعمال گردید.

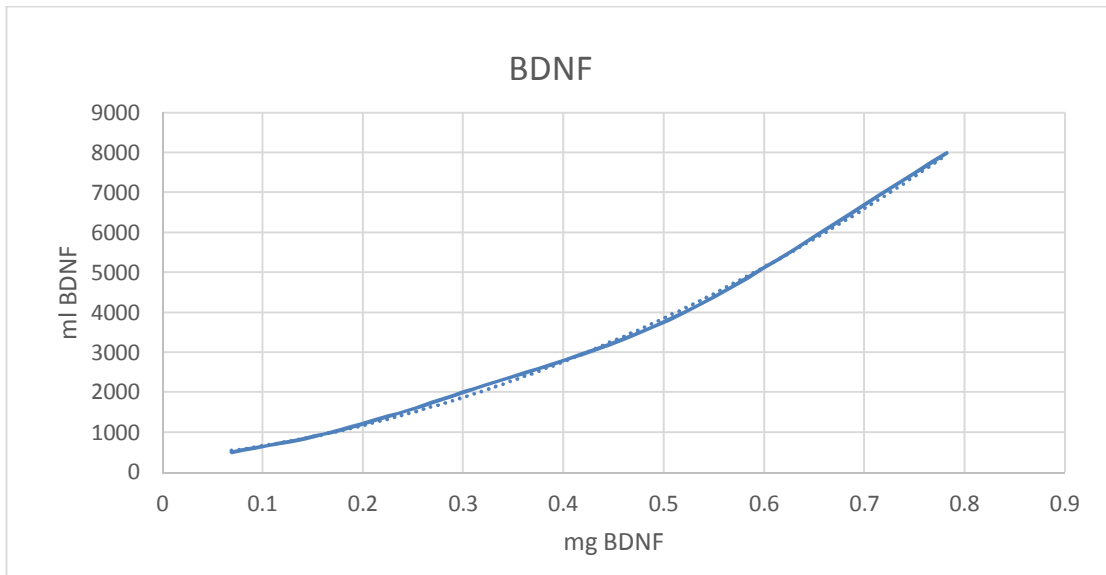
روش آماری: جهت رسم منحنی استاندارد پروتئین و استاندارد کیت، از نرم‌افزار Ecxcel ورژن ۲۰۱۳ استفاده شد. نسبت فاکتور BDNF به غلظت پروتئین کل هر نمونه نرمال‌سازی شد و به‌صورت میکروگرم فاکتور به میلی‌گرم پروتئین بافت محاسبه گردید. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۱۶ صورت گرفت. تست کلموگروف-اسمینروف جهت ارزیابی نرمالیته داده و آزمون تی مستقل جهت مقایسه دو گروه استفاده شد. و مقادیر p کم‌تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

اکسایشی (اکسایش /ضداکسایش) را تغییر می‌دهد. سازوکار مولکولی اثرات مفید ورزش در این زمینه کاملاً مشخص نیست، اما چند فرضیه در این خصوص پیشنهاد شده است. ورزش با شدت متوسط با افزایش نوروزن و افزایش اثرات تروفیک همراه است. درحالی‌که ورزش شدید باعث معکوس شدن این اثرات می‌شود. سازوکار بالقوه دیگر، تنظیم وضعیت اکسایشی سلولی است که از ورزش تأثیر می‌پذیرد. رادیکال آزاد، هم به مقدار کم و هم به مقدار زیاد، می‌تواند باعث آسیب عملکرد سلولی شوند که تحت فعالیت هوازی و با تأثیرگذاری بیشتر آنتی‌اکسیدان‌ها کنترل می‌شود (۱۴). فعالیت هوازی، به حفظ برخی جنبه‌های عملکرد شناختی کمک بیشتری می‌کند، اما سازوکارها و تغییرات بیولوژیکی مسئول این تغییرات نامشخص است اگرچه تأثیرات مفید ورزش با شدت متوسط روی سلول‌های هدف در بافت مغز نشان داده شده است و تصور می‌شود که ورزش می‌تواند، سبب تسهیل و هدایت سازوکارهای درگیر در بهبود برخی بیماری‌ها و یادگیری شود، این سازوکارها که باعث به وجود آمدن تغییرات مؤثر بر عملکرد و سلامت مغز می‌شوند، که هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند (۱۵). به دلیل اینکه هیپوکامپ یکی نواحی مغز است که بیشترین تأثیر را از ورزش می‌پذیرد و همچنین با توجه به اینکه ورزش استقامتی آن‌چنان‌که در تحقیقات مطرح است به دلیل به تأثیرگذاری بر سیستم مختلف بدن از جمله سیستم نورونی و ارتباطات عصبی و عصبی عضلانی و همچنین با توجه به اینکه در ورزش استقامتی شدت متوسط نسبت به ورزش شدید کم‌تر بخش‌های انتهایی بدن را درگیر می‌کند و بیشتر تأثیر مثبت ورزش را در این بخش از بدن اعمال می‌کند و به دلیل اینکه BDNF از فاکتورهای است که تأثیرپذیری زیادی از ورزش دارد ما در این مطالعه ما به بررسی تأثیر تمرین استقامتی شدت متوسط بر میزان BDNF در هیپوکامپ و سرم خون موش صحرایی نر می‌پردازیم و تفاوت نتایج روش‌های تمرینی تحقیقات گذشته را با روش حاضر و نتایج این تحقیق مقایسه می‌کنیم.

## مواد و روش کار

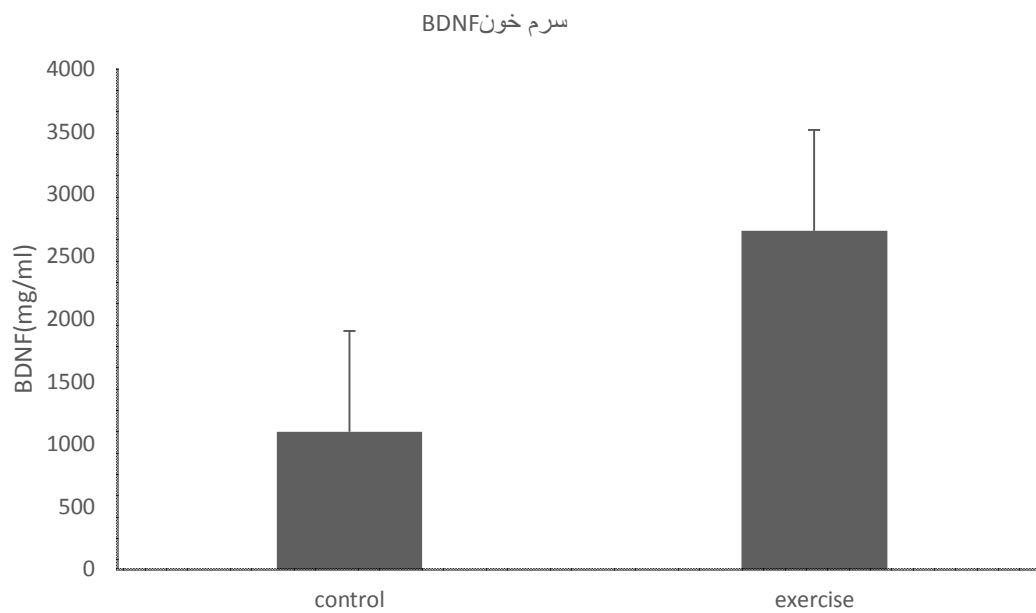
در این تحقیق ۲۰ سر رت ویستار نر بالغ با سن ۹۰ روز و با وزن ۲۰۰ گرم از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران خریداری و به‌صورت تصادفی در دو گروه تمرین و گروه بدون تمرین (شاهد) تقسیم شدند. رت‌ها در چرخه روشنایی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای هوا ۲۲ درجه و رطوبت ثابت و در قفس‌های ۵ تایی نگهداری شدند. برای تمرین بر روی نوارگردان ۵ کاناله با شدت متوسط طبق مطالعات معتبر قبلی انجام گردید. در انجام این پروتکل تمرینی نوار گردان ساخت کارخانه سازنده لوازم آزمایشگاهی تبریز استفاده شد که در تمامی مراحل

## یافته‌ها



نمودار (۱): نمودار پراکندگی داده‌های حاصل از اندازه‌گیری BDNF

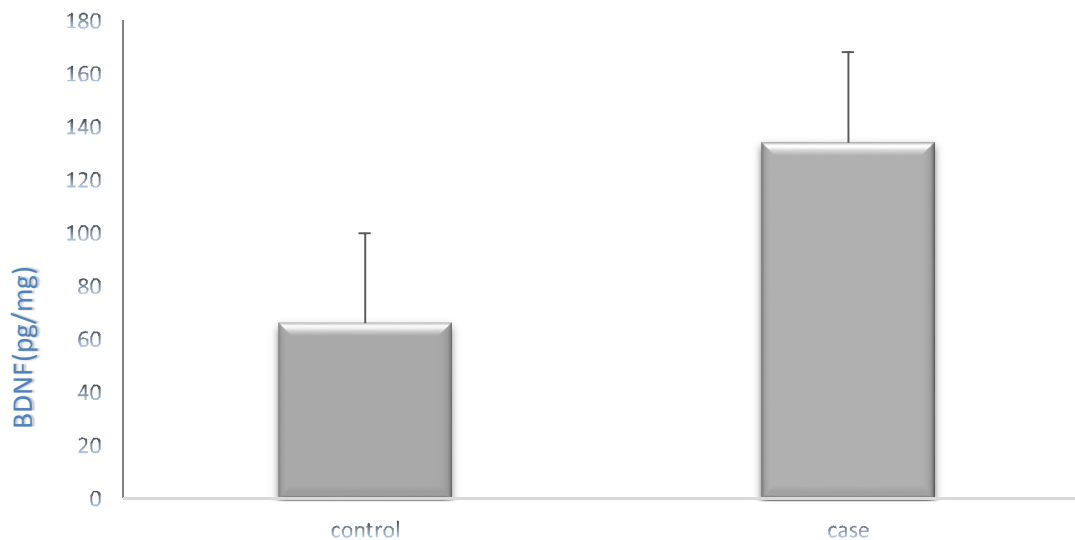
با توجه به نمودار داده‌های حاصل از اندازه‌گیری BDNF نرمال و پارامتریک بوده و نمودار حاصل به صورت افزایشی در بالا نمایش داده شده است نمودار داده‌ها پس از انجام روش براد فورد در ایکسل ترسیم شده است



نمودار (۲): نمودار تفاوت بین مقادیر BDNF کنترل و ورزش در سرم خون

میانگین سطح سرمی BDNF در گروه کنترل ۱۱۰۰/۴۱ و در گروه ورزشی ۲۷۰۶/۲۲ پیکو گرم به میلی لیتر می باشد که افزایش معنی داری در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل قابل رؤیت است که تفاوت معنی داری مشاهده شده است  $P=0/013$  و  $t$  برابر ۳ و ۳/۹ می باشد.

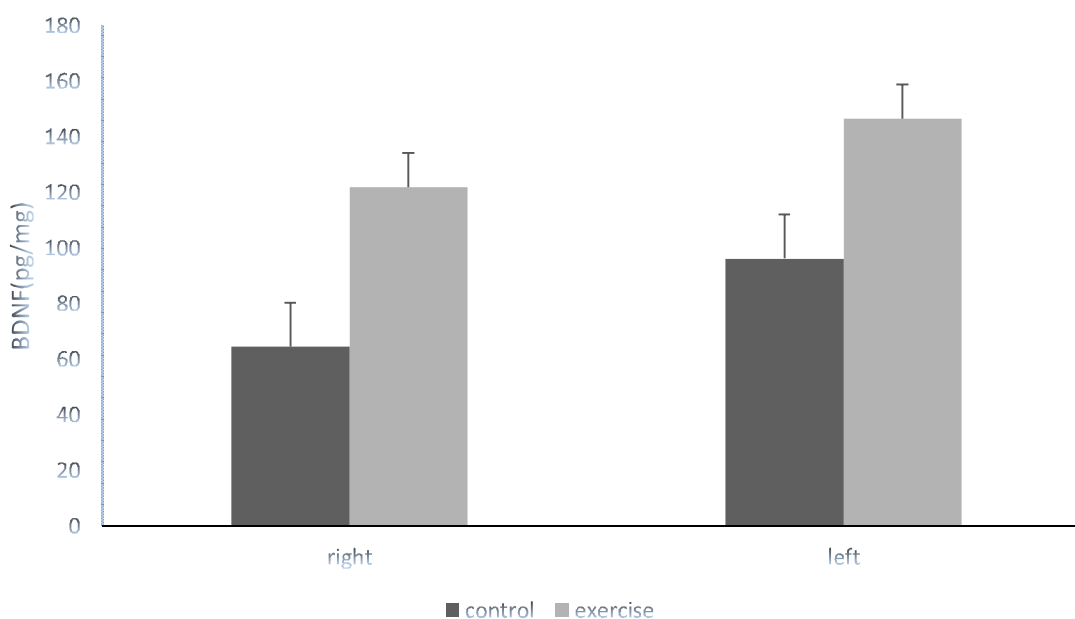
## بافت هیپوکمپ BDNF



## نمودار (۳): نمودار تفاوت BDNF در سطح بافت هیپوکمپ

میانگین سطح بافتی BDNF در گروه کنترل ۶۵/۹۱ و در گروه ورزشی ۱۳۴/۰۵ پیکو گرم به میلی گرم می باشد که افزایش معنی داری در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل قابل رؤیت است که تفاوت معنی داری مشاهده شده  $P = ۰/۰۴۹$  و  $t$  برابر ۳/۶ و ۵/۴ می باشد.

## BDNF



## نمودار (۴): نمودار تفاوت بین مقادیر BDNF کنترل و ورزش در هیپوکمپ ناحیه چپ و راست

نورون‌های غدد عصبی و نخاعی می‌شود (۲۲). شاید به همین دلیل، برای تنظیم بقای نورون‌های غدد عصبی از طریق BDNF باعث بروز دپلاریزاسیون از طریق افزایش پتاسیم و یا گلوتامات نیاز می‌باشد این نکته قابل توجه است که افزایش بیان TrkB در سطح غشای پس سیناپسی، به سرعت صورت می‌گیرد و به بیان پروتئین احتیاج ندارد، این گیرنده، تنها با ایجاد دپلاریزه، از منابع درون سلولی به سطح سلول حرکت می‌کند (۲۳) در هیپوکمپ تحریکات اصلی (نه دپلاریزه ساده یا تحریکات با فرکانس پایین) سبب تسهیل جاگیری TrkB در سطح سلول می‌شود این اعمال به شکل کاملاً اختصاصی و در نورون‌های فعال صورت می‌پذیرد. یکی از راه‌های دیگر برای تخمین نورون‌ها یا سیناپس‌های فعال، تشکیل کمپلکس‌های BDNF-receptor می‌باشد که فعالیت نورونی و میزان بیان TrkB را در سلول افزایش می‌دهد (۲۴). همچنین نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که تحریکات الکتریکی و افزایش انتشار کلسیم هر دو در افزایش بیان TrkB مؤثر می‌باشند. با توجه به اینکه سرنوشت BDNF ترکیب با گیرنده TrkB و یا اتصال به گیرنده p75<sup>α</sup> که علیرغم عملکرد پیچیده p75 می‌توان سیگنال‌های آن را به چند دسته تقسیم کرد: (۱) p75 روی نوتروفین‌های بالغ و پیش سازهای نوتروفین‌ها تأثیرات متفاوتی دارد. (۲) سرتیلین تأثیر p75 در مسیر آپوپتوز را افزایش می‌دهد. (۳) p75 از طریق α- and γ-secretase (متلاشی می‌شود. (۴) p75 در تعامل با RhoA سبب مهار رشد آکسونی می‌گردد (۲۵). ورزش استقامتی شدت متوسط هم می‌تواند با تأثیر بر هر دو گیرنده TrkB و p75 وهم تأثیر مستقیم بر بیان BDNF سبب افزایش بیان این نوتروفین گردد. همه میانجی‌های عصبی که سبب تنظیم بیان BDNF می‌شوند خودشان توسط BDNF سنتز یا رها می‌شوند. در حقیقت NGF و BDNF سنتز استیل کولین را در هیپوکمپ کنترل می‌کنند. BDNF سنتز GABA و گلوتامات را در هیپوکمپ، سروتونین را در نئوکورتکس و هیپوکمپ و دوپامین را در استراتیوم<sup>۳</sup> تنظیم می‌کند. اهمیت این تنظیمات متقابل می‌تواند یک چهارچوب مناسب را برای نوتروفین‌ها در تنظیم انعطاف سیناپسی مهیا کند (۲۶). بررسی هیپوکمپ موش نشان داده که بیان BDNF به وسیله میانجی‌های عصبی تعدیل می‌شود. به طور کلی BDNF به وسیله گلوتامات، استیل کولین و سروتونین بیش تنظیم می‌شود و به وسیله GABA<sup>۴</sup> تنظیم کاهشی می‌یابد. در سطوح سلولی، بیان BDNF توسط گیرنده‌های NMDA و کولینرژیک بیشتر می‌شود (۲۷). ورزش استقامتی شدت

تغییرات سطح بافتی BDNF در نیمکره راست بین گروه کنترل ۶۴/۴۱ پیکو گرم به میلی گرم است و ورزش ۱۲۱/۷۲ پیکو گرم به میلی گرم که معنی دار است که و گروه ورزش افزایش پیدا کرده است  $P = 0/002$  نشان دهنده تغییر معنی دار بین گروه کنترل و ورزش می‌باشد و  $t$  برابر ۴/۲ و ۵/۷ می‌باشد

تغییرات سطح بافتی BDNF در نیمکره چپ بین گروه کنترل ۹۶/۱۱ پیکو گرم به میلی گرم است و ورزش ۱۴۶/۳۷ پیکو گرم به میلی گرم که معنی دار است و در گروه ورزش افزایش پیدا کرده است  $P = 0/055$  نشان دهنده تغییر معنی دار بین گروه کنترل و ورزش می‌باشد و  $t$  برابر ۳/۶ و ۴/۹ می‌باشد.

### بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج بالا و به همان گونه که انتظار می‌رفت با ۱۲ هفته تمرین استقامتی شدت متوسط میزان شاخص BDNF در بافت ناحیه هیپوکامپ موش صحرایی نر بالغ تأثیرگذار بوده و گروه تمرین کرده با میانگین ۱۳۴/۰۵ نسبت به گروه شاهد با میانگین ۶۵/۹۱ و موجب افزایش معنی داری در گروه ورزش کرده نسبت به گروه کنترل گردید  $P = 0/049$  هم در سطح سرم با میانگین در گروه ورزشی ۲۷۰۶/۲۲ پیکو گرم به میلی لیتر و گروه کنترل ۱۱۰۰/۴۱ و  $P = 0/013$  و هم در دو طرف بافت هیپوکامپ گردیده است که این افزایش ناشی از خصوصیات فعالیت بدنی است که سطح BDNF را افزایش می‌دهد و ورزش ارادی موجب افزایش تعداد نورون‌های هیپوکامپ موش‌های ورزش کار گردید که مهار گیرنده‌های BDNF موجب کاهش محسوس اثر آن‌ها به وسیله ورزش گردید این یافته نشان می‌دهد که افزایش تعداد نورون‌ها ناشی از ورزش وابسته به سازوکار با واسطه BDNF می‌باشد. این یافته مورد تأیید مطالعات دیگر می‌باشد که اثرات مثبت ورزش را بر نورون زایی نشان داده‌اند. (۷، ۱۳، ۱۹). همچنین از آنجایی که ورزش باعث افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروق در مغز می‌شود ممکن است باعث تشکیل مویرگ‌های جدید در قسمت‌های مختلف مغز شود و بدین ترتیب موجب افزایش خون‌رسانی مغز گردد (۲۰). نظر می‌رسد افزایش BDNF در طی ورزش نقش اصلی و مرکزی را در وساطت اثرات ناشی از ورزش روی شکل‌پذیری سیناپسی در مغز داشته باشد (۲۱). افزایش تعداد گیرنده‌های نوتروفین‌ها در سطح سلول، سبب افزایش فعالیت نوتروفین‌ها می‌شود. دپلاریزه پس سیناپسی سبب افزایش بیان گیرنده TrkB<sup>۱</sup> روی غشای پلاسمایی

<sup>۳</sup>- Sirtatium

<sup>۴</sup>-Gamma aminobutyric acid

<sup>۱</sup>- Tropomyosin receptor kinase B

<sup>۲</sup>- nerve growth factor receptor

در CNS یک نقش اضافی هم در ایجاد انعطاف دارد. در CNS بیان ژن 2-CoX به وسیله فعالیت سیناپسی و BDNF تنظیم می‌شود. به علاوه 2-CoX در تنه دندریتها قرار دارد و باعث تعدیل تحریرپذیری غشای پس سیناپسی می‌شود. مهار-CoX 2 تحریرپذیری غشای پس سیناپسی را کاهش می‌دهد و باعث کاهش تجمع کلسیم در دندریتها و توقف LTP می‌شود. این تغییرات نشان‌دهنده نقش فیزیولوژیکی 2-CoX در تنظیم انعطاف مغز و نورون‌ها می‌باشد. بنابراین، القای 2-CoX به وسیله ورزش احتمالاً سبب افزایش تحریرپذیری پس سیناپسی در هیپوکمپ می‌شود. در اثر چنین تأثیرات بالقوه‌ای رمزگذاری مؤثرتر اطلاعات و تسهیل فرایند یادگیری صورت می‌گیرد. بنابراین BDNF، NARP و 2-CoX در افزایش فعالیت‌های سیناپسی و افزایش قدرت سیناپسی مؤثرند. انجام فعالیت ورزشی سبب افزایش بیان BDNF، افزایش کارآمدی و انعطاف در فضای پیش سیناپسی از طریق افزایش رهایش گلوتامات در سیناپس‌های تحریر می‌شود (۳۳). اثر مثبت ورزش در مغز با تغییر بیان BDNF میانجی است که افزایش دسترسی به BDNF باعث محافظت از سلول‌های آسیب‌پذیر و باعث کاهش آسیب عصبی می‌شود. هورمون آدرنال با افزایش استرس سطح بیان BDNF را کاهش داده و نورون‌ها را آسیب‌پذیرتر می‌سازد که ورزش باعث کاهش سطح استرس می‌شود و این ممکن است تحت تأثیر تنظیم بیان BDNF پس از تمرین ورزشی باشد (۳۴). در نتیجه می‌توان گفت BDNF اثر حمایتی و حفاظتی بر نورون‌های عصبی دارد که بیان آن می‌تواند تحت تأثیر هورمون‌های استرسی تنظیم گردد. و نیز استروژن که هم به صورت مستقیم روی بیان ژن BDNF تأثیر می‌گذارد و هم به صورت غیرمستقیم، روی افزایش سطوح فعالیت بدنی و در نتیجه افزایش بیان BDNF اثرگذار است. استروژن بیان ژن BDNF را تنظیم می‌کند تا قابلیت دسترسی به این ژن افزایش می‌شود. باید توجه داشت که تعدادی از مسیرهای سیگنالی ناشی از نوروتروفین‌ها و استروژن برای رشد و تمایز مشترک هستند. نتایج O'Callaghan نشان داد که یک دوره ۷ روزه ورزش مداوم و سنگین (HIIT) با نوار گردان موجب افزایش LTP و حافظه شناختی اشیاء و بیان BDNF در شکنج دنداندار موش‌ها گردید (۱۰). مطالعات کیشی و سانگوا نشان داده است که تمرینات ورزشی و نیز محدودیت مصرف انرژی قادر به تغییر میزان BDNF در مغز و ناحیه هیپوکامپ می‌باشد. با توجه به اینکه این ترکیب یک عامل بالقوه مهم در تغییر تعداد نورون‌های هیپوکامپ و تغییر ارتباطات آن‌ها می‌باشد، احتمالاً تمرین با افزایش سطح BDNF موجب افزایش یادگیری در حیوانات

متوسط با سازوکارهای جداگانه بر بیشتر میانجی‌های عصبی تأثیر می‌گذارد که در افزایش بیان و ترشح BDNF دخیل هستند در مغز موش‌های بزرگسال BDNF در هیپوکمپ، سیتوم، هیپوتالاموس، کورتکس و ساقه مغز بیان می‌شود. همچنین، با قطع ترشح این ژن اختلالاتی در راه رفتن و ایستادن و حرکات ناهماهنگ در موش‌ها مشاهده شده است. بنابراین، محققان به ترشح و تأثیر BDNF در مخچه پی بردند. فعالیت ایمونولوژیکی BDNF در همه قسمت‌های مغز شامل قشر مخ، هیپوکمپ، استراتیوم، هیپوتالاموس، ساقه مغز و مخچه دیده می‌شود. در بررسی مغز موش نشان داده شده که بیان mRNA و پروتئین BDNF به طور گسترده در ابتدای تولد و بزرگسالی در همه نواحی مغز به ویژه در سلول‌های هیپوکمپ و نئوکورتکس صورت می‌گیرد. نواحی معدودی مانند استراتیوم در مغز وجود دارد که به طور کامل فاقد mRNA BDNF باشند (۲۸). فعالیت ایمنی‌زایی BDNF در حمایت از نوروتروفین‌های تازه سنتز شده هم در سلول‌های تولیدکننده BDNF اتفاق می‌افتد و هم در صورت افزایش درونی BDNF در اثر توزیع مجدد و رهایش این ژن از سلول‌های مجاور، قابل مشاهده است (۲۹). با این حال، هنوز کاملاً مشخص نیست که آیا عدم فعالیت‌های ایمنی BDNF در یک ناحیه، نشانه عدم وجود BDNF در آن ناحیه است یا اینکه این فعالیت‌ها مستقل از حضور BDNF صورت می‌گیرد. بر اساس مطالعات انجام شده شواهدی وجود دارد که انتقال BDNF در CNS از طریق سیگنال‌های پیش‌نور، صورت می‌گیرد و در نورون‌های محیطی نیز BDNF در پایانه‌های پیش سیناپسی وجود دارد. اما در PNS، نشان داده شده است که BDNF از طریق سیگنال‌های پس‌نور، سبب فعالیت‌های نورونی در غده سمپاتیک و سلول‌های دهلیزی می‌شود (۳۰). مطالعات در مورد نقص در BDNF در رت بررسی شده و نتایج نشان داد که در این صورت، در یادگیری و LTP رت‌ها نقص و کاهش مشاهده می‌شود همچنین نقص در BDNF سبب کاهش در سطوح وزیکول‌های سیناپسی می‌شود بنابراین نتیجه گرفتند که BDNF برای سیگنال‌های سیناپسی نرمال ضروری است (۱۲). تنظیم گلوتامات گیرنده‌ها یک عمل مهم در سازوکارهای مرتبط با انعطاف می‌باشد. بیان NARP<sup>5</sup> همانند BDNF به سرعت در هیپوکمپ و نورن‌های کورتیکال به وسیله فعالیت‌های سیناپسی تحریر می‌شود. جالب اینکه BDNF بیان NARP را تحریر می‌کند. بنابراین تنظیم قابلیت دسترسی به NARP یکی از نتایج BDNF به وسیله ورزش می‌باشد (۳۱، ۳۲). ژن دیگر شناخته شده که به وسیله ورزش تنظیم می‌شود، COX-2 است. هرچند نقش اصلی این ژن در سنتز پروستاگلاندین‌ها و عملکرد ایمنی است، اما

<sup>6</sup>-Cyclooxygenase-2<sup>5</sup>-neuronal activity-regulated pentraxin

پارکینسونی، باعث کند شدن روند کاهش نورون‌های دوپامینرژیک و بهبود عملکرد نورون‌های باقیمانده می‌شود به نظر می‌رسد تأثیر مثبت فعالیت بدنی بر عملکرد حرکتی حداقل تا حدودی از طریق تغییرات انطباقی در سیستم دوپامینرژیک در عقده‌های قاعده‌ای و مدار حرکتی انجام می‌گیرد (۴۱). رامر و همکارانش در سال ۲۰۰۰، شاخ خلفی نخاع را قطع کرده و به دنبال آن درمان با BDNF و NGF<sup>۷</sup>، NT-3<sup>۸</sup> را شروع کردند و مشاهده کردند آکسون نورون‌های حسی ترمیم‌شده و فانکشن خود را به دست آوردند. همچنین ونگ و همکارانش در سال ۲۰۰۳ گزارش دادند که دو فاکتور NT-3 و BDNF باعث افزایش بیان سیناپتوفیرین می‌شوند و از این طریق ایجاد سیناپس‌های بالغ را تحریک می‌کند. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که با استفاده از فاکتورهای نوروتروفیک می‌توان قابلیت درمانی سلول‌های پیوند زده شده را در بیمارهای نورولوژیک افزایش داد. بدین ترتیب با استفاده از اثر القایی دپرنیل می‌توان تعداد بی‌شماری سلول بیان‌کننده فاکتورهای نوروتروفیک را در *in vitro* تولید و از آن‌ها جهت پیوند درمانی استفاده نمود. احتمالاً این سلول‌ها قادر خواهند بود پس از پیوند با سازوکارهای اتوکرین و یا پاراکرین، بر خود و سلول‌های میزبان اثر گذاشته و نه تنها میزان بقا و تزیاد سلولی را افزایش دهند، بلکه باعث عصب دهی مجدد و برقراری ارتباط عصبی گردند (۴۲، ۴۳). مطالعات ونز و همکاران نشان داده است که نقش فاکتور رشد مشتق از مغز در ترمیم‌های نورونی در بیماری‌های تخریب نورونی همانند مولتیپل اسکلروز بیشتر از فاکتورهای دیگر بوده و تغییرات آن در روند درازمدت می‌تواند بر روی محافظت نورونی گردد (۴۴) همچنین تحقیقات اخیر با استفاده از MRI نشان داده که ورزش سبب کاهش فرسودگی و آتروفی بافت مغز در اثر افزایش سن می‌گردد، این کاهش به‌ویژه در قسمت‌های پریتال، فرونتال و تمپورال کورتکس محسوس است، ورزش در سالمندان ریسک ابتلا به آلزایمر، که حدود ۲۰ تا ۳۰ میلیون نفر را در جهان درگیر این بیماری هستند، کاهش می‌دهد (۴۵، ۴۶). انحطاط نورونی فرآیند تحلیل و یا تخریب نورون‌ها به‌ویژه در مغز است که بیماری‌های نورولوژیک متعددی برحسب ناحیه درگیر شده ایجاد می‌گردد. یکی از واضح‌ترین و شناخته‌شده‌ترین بیماری‌های مربوط به دژنره شدن نورونی، بیماری آلزایمر می‌باشد. این بیماری به دلیل تأثیر عوامل مختلف همانند عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو، بروز تغییرات و بیماری‌های دیگر در درون بدن، و عوامل ژنتیکی و برخی عوامل دیگر ایجاد می‌گردد می‌توان با ورزش منظم از بروز آن جلوگیری و فرایند درمان را در مبتلایان تسریع کرد (۴۷، ۴۸). این تحقیق با توجه به یافته‌های

تمرین داده شده می‌گردد (۲۹). سطوح BDNF تا چندین روز پس از ورزش همچنان بالا باقی می‌ماند و سپس به سطوح پایه بر می‌گردد. برای مثال بعد از ۲۸ روز دوییدن سطوح BDNF افزایش پیدا می‌کند و تا ۳ روز پس از ورزش هم بالا باقی می‌ماند که انجام ورزش‌های تناوبی سبب افزایش سطوح BDNF می‌شود. بررسی تأثیر ورزش روی مغز در ابتدا روی BDNF متمرکز بود اما این احتمال وجود دارد که به‌غیر از BDNF و فاکتورهای رشد، ژن‌های دیگری در مغز وجود دارند که به ورزش پاسخ می‌دهند (۲۹، ۳۵) سیفرت و همکاران (سال ۲۰۱۰ میلادی)، گزارش کردند سه ماه تمرین استقامتی در افراد سالم جوان ره‌ایش استراحتی BDNF را از مغز افزایش داد، اما تأثیری بر مقادیر پس از فعالیت ورزشی در سطوح پلاسمایی BDNF نداشت این نتایج متناقض در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر مقادیر BDNF در شدت‌های مختلف را، می‌توان به نوع تمرین به شکل داوطلبانه و اجباری و استرس تحمیلی به موش‌های صحرائی، مدت‌زمان تمرین و شدت تمرین نسبت داد. پروتکل‌های مختلف تمرین ورزشی با شدت‌های مختلف نیز می‌تواند موجب مشاهده اثرات متفاوتی بر عملکرد عصبی شود (۳۶). در تمرین اجباری کنترل زمان، طول دوره و شدت دوییدن ساده‌تر از دوییدن آزادانه است و امکان کنترل حجم تمرین نیز وجود دارد همچنین، سرعت گام برداری در تمرین اختیاری سریع است اما طول دوره آن کوتاه می‌باشد درحالی‌که در تمرین اجباری گام‌ها آهسته‌تر، همسان‌تر، و دارای زمان طولانی‌تری است. این اختلاف اساسی بین دو نوع تمرین اجباری و اختیاری ممکن است موجب اثرات متفاوت این تمرینات بر مغز و رفتار شود (۳۷). در مطالعات نشان داد ورزش منظم و متوسط با نوارگردان موجب افزایش تکثیر سلولی و تعداد نورون‌های ناحیه CA1، CA3 و شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ و بهبود شناختی در موش‌ها و نیز یادگیری را در موش‌های صحرائی را تسریع می‌کند (۲، ۱۷، ۳۸، ۳۹). همچنین می‌توان گفت که در مقایسه با سایر برنامه‌های تمرینی اعمال‌شده از تمرین استقامتی با شدت متوسط و بازه زمانی طولانی‌تر تأثیرگذاری بالاتری گزارش شده است اکسیژن‌رسانی و گردش خون مغزی با فعالیت بدنی سبب افزایش جریان خون مغز در کورتکس حرکتی و مخچه می‌گردد که منجر به حفظ و افزایش عملکرد حرکتی می‌شود (۴۰). تحقیقات انجام‌گرفته نشان می‌دهد که افرادی که فعالیت‌های بدنی متوسط دارند، نسبت به افراد کم‌تحرك کمتر در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های ذهنی قرار دارند، که از فواید جسمانی و روان‌شناختی فعالیت بدنی حمایت می‌کند. افزایش BDNF از راهبردهای محافظ عصبی مثل فعالیت بدنی برای بیماران

<sup>8</sup> Neurotrophin-3<sup>7</sup> Nerve growth factor



گردیده که می‌تواند ناشی از تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم تمرین استقامتی شدت متوسط بر BDNF باشد که با توجه به خصوصیات این فاکتور و نمونه‌های پژوهشی اشاره شده در بحث می‌توان از تمرین استقامتی شدت متوسط به دلیل فشار کم‌تر بر سیستم‌های مختلف بدن و بازدهی خوب برای افزایش مقادیر BDNF و افزایش تأثیرات مثبت آن بر نمونه بیمار، در کنار دیگر اثرات مثبت ورزش سود برد.

گزارش شده از تأثیر فزاینده تمرین استقامتی شدت متوسط بر BDNF حمایت می‌کند با توجه به بحث بالا و یافته‌های تحقیق می‌توان نتیجه گرفت تمرین ورزشی از نوع استقامتی شدت متوسط با سازوکارهای مختلف نظیر تأثیر مستقیم بر بیان BDNF و یا تأثیر بر گیرنده‌ها یا سایر میانجی‌های عصبی سبب افزایش بیان و ترشح BDNF گردد که در این تحقیق تنها افزایش BDNF گزارش

## References:

- Eisenstein SA, Holmes PV. Chronic and voluntary exercise enhances learning of conditioned place preference to morphine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;86(4): 607-15.
- Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, Abreu RNDCd, Chaves EMC, Vale OCd, et al. Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012.
- Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 2010;2.
- Mooren F, Völker K. *Molecular and cellular exercise physiology*. Human Kinetics Publishers; 2005.
- Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neuroscience* 2005;25(38): 8680-5.
- Ogborn DI, Gardiner PF. Effects of exercise and muscle type on BDNF, NT-4/5, and TrKB expression in skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2010;41(3): 385-91.
- Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, et al. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358(4): 961-7.
- Guan Y, Yuan F, Carteret AF, Raja SN. A partial L5 spinal nerve ligation induces a limited prolongation of mechanical allodynia in rats: an efficient model for studying mechanisms of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2010;471(1): 43-7.
- Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, Bagriyanik HA, Gonenc S, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neurosci Lett* 2005;383(3): 241-5.
- O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial-and non-spatial learning. *Behav Brain Res* 2007;176(2): 362-6.
- Hansalik M, Skalicky M, Viidik A. Impairment of water maze behaviour with ageing is counteracted by maze learning earlier in life but not by physical exercise, food restriction or housing conditions. *Exp Gerontol* 2006;41(2): 169-74.
- Pang PT, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev* 2004;3(4): 407-30.
- Gobbo O, O'mara S. Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. *Behav Brain Res* 2005;159(1): 21-6.
- Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies

- confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61(7): 911-22.
15. Ravasi AA, Pournemati P, Kordi Mohammad R, Hedayati M. The effects of resistance and endurance training on bdnf and cortisol levels in young male rats. *Sport Biosciences (Harakat)* 2013;5(16):49-79.
  16. Fathi R, Ghanbari-Niaki A, Kraemer RR, Talebi-Garakani E, Saghebjo M. The effect of exercise intensity on plasma and tissue acyl ghrelin concentrations in fasted rats. *Regul Pept* 2010;165(2): 133-7.
  17. Bu S, Chen Y, Wang S, Zhang F, Ji G. Treadmill training regulates  $\beta$ -catenin signaling through phosphorylation of GSK-3 $\beta$  in lumbar vertebrae of ovariectomized rats. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(9): 3295-304.
  18. Brush F. Genetic determinants of individual differences in avoidance learning: Behavioral and endocrine characteristics. *Cell Mol Life Sci* 1991;47(10): 1039-50.
  19. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2(3): 266-70.
  20. Luo CX, Jiang J, Zhou QG, Zhu XJ, Wang W, Zhang ZJ, et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *J Neurosci Res* 2007;85(8): 1637-46.
  21. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004;25(2): 77-107.
  22. Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev Neurobiol* 2010;70(5): 304-22.
  23. Kenny PJ, File SE, Rattray M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Mol Brain Res* 2000;85(1): 234-8.
  24. Murray SS, Perez P, Lee R, Hempstead BL, Chao MV. A novel p75 neurotrophin receptor-related protein, NRH2, regulates nerve growth factor binding to the TrkA receptor. *J Neurosci* 2004;24(11): 2742-9.
  25. Zhang H, Song B, Gong G, Wang Y, Qin J, Yang Y, et al. Bone marrow stromal cells transplantation impact spatial learning and memory and the expression of BDNF and P75NTR in rats with chronic cerebral ischemia. *Life Sci J* 2012;9(4).
  26. Esmaeili A, Ghaedi K. GABAA receptors as novel drug targets for treatment of mental disorders. *J Paramed Sci* 2010;1(3).
  27. Lou Y, Wang W, Li P, Duan R, Pei L. Interrelationship between change of cAMP responsive element binding protein (CREB) or N-methyl-D-aspartate receptor (NR1) expressing in hippocampus and impairment of learning and memory after epilepsy. *ichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;38(6): 949-53.
  28. Walsh JJ, Edgett BA, Tschakovsky ME, Gurd BJ. Fasting and exercise differentially regulate BDNF mRNA expression in human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;40(1): 96-8.
  29. Kishi T, Sunagawa K. Exercise training plus calorie restriction causes synergistic protection against cognitive decline via up-regulation of BDNF in hippocampus of stroke-prone hypertensive rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012;2012:6764-7.
  30. de Kloet R. Stress and the hippocampus. *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus*. 2012: 77-104.

31. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(1): a005736.
32. Je HS, Yang F, Ji Y, Nagappan G, Hempstead BL, Lu B. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(39): 15924-9.
33. 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.
34. Hosseinzadeh S, Roshan VD, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of wistar rats exposed to administration of homocysteine. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2013;7(1): 37.
35. Chang Y-K, Pan C-Y, Chen F-T, Tsai C-L, Huang C-C. Effect of resistance-exercise training on cognitive function in healthy older adults: a review. *J Aging Phys Act* 2012;20(4): 497-517.
36. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279(4): R1321-R9.
37. Leisure J, Jones M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience* 2008;156(3): 456-65.
38. Ang E-T, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng Y-K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Res* 2006;1113(1): 186-93.
39. Arevalo J, Wu S. Neurotrophin signaling: many exciting surprises! *Cell Mol Life Sci* 2006;63(13): 1523-37.
40. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med* 2010;44(9): 620-30.
41. Murer M, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001;63(1): 71-124.
42. Lewis SJ, Caldwell MA, Barker RA. Modern therapeutic approaches in Parkinson's disease. *Expert Rev Mol Med* 2003;5(10): 1-20.
43. Munoz-Elias G, Marcus AJ, Coyne TM, Woodbury D, Black IB. Adult bone marrow stromal cells in the embryonic brain: engraftment, migration, differentiation, and long-term survival. *J Neurosci* 2004;24(19): 4585-95.
44. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol* 2016;23(6): 1028-35.
45. Coelho FGdM, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Camarini R, et al. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;39(2): 401-8.
46. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsok J, Sasvári M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 2001;38(1): 17-23.
47. Leszek J, Barreto GE, Gąsiorowski K, Koutsouraki E, Ávila-Rodrigues M, Aliev G. Inflammatory Mechanisms and Oxidative Stress as Key Factors Responsible for Progression of Neurodegeneration:

- Role of Brain Innate Immune System. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016;15(3):329-36.
48. Mo C, Hannan AJ, Renoir T. Environmental factors as modulators of neurodegeneration: Insights from gene-environment interactions in Huntington's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;52: 178-92.

## EFFECT OF 12 WEEKS OF MODERATE INTENSITY ENDURANCE TRAINING ON BDNF LEVELS IN BOTH SIDES OF HIPPOCAMPUS AND SERUM OF MALE RATS

*Asghar Tofighi<sup>1</sup>, Hossien Mollazadeh<sup>2\*</sup>, Firouz Ghaderi Pakdel<sup>3,4</sup>*

*Received: 02 Feb, 2018; Accepted: 21 Apr, 2018*

### Abstract

**Background & Aims:** The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has important roles in synaptic plasticity, memory, and neuronal functions. It recognized as the most important factor in sports-induced brain alterations also. Hippocampus is one of the neuronal region that affected in exercise and training. Distribution of neurotrophins occurs in different regions of the brain and at higher levels in the hippocampus. In this study, the effect of moderate intensity endurance training on the amount of BDNF in the hippocampus and blood serum of male rats investigated.

**Materials & Methods:** The twenty healthy male Wistar rats with 200 g of weight were prepared and divided into two groups, called exercise and untreated (control) groups. Adapting the animals to the training conditions was done and then the exercise started with a warm-up period of 5 minutes at the speed of 8 m/min. After 10 minutes, the first course at 10 m/min, and the main training course for 40 minutes at a speed of 22 m/min carried on. The speed of cooling period was 8 m/min. The animals have one hour of exercise per day and five days of training per week. In the final session, the blood samples took intracardinally in the deeply anesthetized animals followed by perfusion of physiological serum for brain removing and hippocampi extraction. BDNF measurements performed using ELISA kit and data analysis done using student's t-test.

**Results:** The results showed that 12 weeks of training had a significant effect on the brain-derived neurotrophic factor of 20 rats in blood serum ( $p=0.013$ ) and hippocampi ( $p=0.049$ ).

**Conclusion:** The findings of this study in parallel with other studies showed that BDNF in the training group increased significantly compared to control group. It showed that endurance exercise of moderate intensity could increase neuronal function in the hippocampus of the rat. BDNF can be the basis for the positive effects of the exercise on brain health. Exercise can increase BDNF expression, efficacy and flexibility in pre-synaptic space and targeted synapses.

**Keywords:** Moderate intensity endurance training, Brain-derived Neurotrophic factor (BDNF), Hippocampus, Rat

**Address:** Sport Physiology, School of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

**Email:** hosien.mollazadeh@gmail.com

**Tel:** +98 44 32753174

SOURCE: URMIA MED J 2018; 29(4): 294 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

<sup>2</sup> Master's degree in Sport Physiology, School of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran (Corresponding Author)

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

<sup>4</sup> Danesh Pey Hadi Co, Health Technology Development Center, Research and Technology Vice Chancellor, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran