مقاله پژوهشی

اثر حفاظتی تمرین هوازی بر اختلال‌های شناختی و عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی نر به دنبال ایسکمی مغزی

نویسندگان:

هادی عرفانی [۱]، عبدالحسین طاهری کلانی [۱*]، نبی شمسایی [۲]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی، ایلام، ایران

۲- گروه تربیت‌بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.15, No.3, Fall 2017

چکیده:

مقدمه: اگر خون‌رسانی به قسمتی از مغز دچار اختلال شده و متوقف شود، این قسمت از مغز دیگر نمی‌تواند عملکرد طبیعی خود را داشته باشد. این وضعیت را اصطلاحاً سکته مغزی می‌نامند. هدف از اجرای این پژوهش، بررسی اثر حفاظتی چهار هفته تمرین هوازی بر اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی نر به دنبال ایسکمی مغزی بود.

روش کار: در این پژوهش تعداد ۲۷ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (وزن ۲۶۰-۲۳۰ گرم) خریداری و به‌طور تصادفی به سه گروه: شم، ایسکمی و تمرین + ایسکمی تقسیم شدند. رت‌های گروه تمرین ۵ روز در هفته و به مدت ۴ هفته روی نوار گردان دویدند. ایسکمی توسط انسداد هر دو شریان کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه ایجاد شد. از آزمون حافظه احترازی غیرفعال برای بررسی میزان اختلال در حافظه و از آزمون سطح شیب‌دار جهت ارزیابی عملکرد حرکتی استفاده شد. از روش‌های آماری کولموگروف- اسمیرنف، تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی شفه در سطح معناداری $p<۰/۰۵$ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تمرین ورزشی به‌طور معناداری میزان اختلال ناشی از ایسکمی در حافظه کوتاه‌مدت در آزمون حافظه احترازی غیرفعال ($p=۰/۰۰۱$) را کاهش می‌دهد، اما عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی مبتلابه ایسکمی در آزمون سطح شیب‌دار به دنبال تمرین هوازی تغییر معناداری نداشت ($p=۰/۱۳۷$).

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی، چهار هفته تمرین هوازی منجر به بهبود اختلالات شناختی در موش‌های صحرایی نر به دنبال ایسکمی مغزی می‌شود.

واژگان کلیدی: اختلالات شناختی، اختلال در عملکرد حرکتی، تمرین ورزشی، ایسکمی مغزی

Pars J Med Sci 2017; 15(3):24-33

مقدمه:

سکته مغزی آسیب عصبی حاد ناشی از اختلال در خون‌رسانی به قسمتی از بافت مغز ناشی از انسداد رگ‌های خونی مغز به‌وسیله یک لخته خونی و یا پارگی یکی از شریان‌های تغذیه‌کننده 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 کاهش‌یافته و بعدازآن برقراری مجدد جریان خون مغزی، باعث بازگشت ناگهانی اکسیژن در سلول‌ها و آسیب‌های ناشی از تولید و تهاجم رادیکال‌های سوپرا اکسید می‌شود. این وضعیت می‌تواند روی سیگنالینگ سلول‌ها تأثیر گذاشته و باعث نکروز و آپوپتوز بافتی شود [۲].

در مرکز ایسکمی، نورون‌ها در همان دقایق اول دچار ضایعات برگشت‌ناپذیر شده و از بین می‌روند، درحالی‌که در حاشیه آن منطقه‌ای به نام ناحیه محیطی (Penumbra) وجود دارد که جریان

نویسنده مسئول، نشانی: ایلام- انتهای بلوار دانشجو- دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلام- دانشکده علوم انسانی- گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن تماس: ۰۸۴-۳۲۲۲۸۰۷۵ پست الکترونیک: Email: htaheriedu@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۶/۷/۳۰ اصلاح: ۱۳۹۶/۱۰/۳ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۹

خون ضعیفی از عروق جانبی می‌گیرد. نورون‌ها در این ناحیه به‌تدریج و باگذشت زمان، در اثر فعال شدن مسیرهای نوروتوکسیک مختلف از بین رفته و باعث گسترش ضایعه ایسکمی می‌شوند [۱]. برقراری مجدد جریان خون در ناحیه ایسکمی باعث تولید پرواکسیدانت‌های مختلف شده، ضمن افزایش میزان کلسیم، سبب آسیب میتوکندری‌ها و باعث آزاد شدن محتویات آن‌ها می‌شود. آزاد شدن سیتوکروم C (پروتئین درگیر در زنجیره انتقال الکترونی) از فضای بین غشایی میتوکندری به سیتوزول یک واقعه معمول در آپوپتوز است. انتشار سیتوکروم C به سیتوزول منجر به تشکیل کمپلکس آپوپتوزوم و فعال شدن کاسپاز ۹ و کاسپاز ۳ خواهد شد. فعال شدن کاسپاز ۳ موجب قطعه‌قطعه شدن DNA و نهایتاً آپوپتوز خواهد شد [۲]. برقراری مجدد جریان خون به دنبال ایسکمی مغزی تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive oxygen species (ROS)) را تسریع کرده و سبب اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها و آسیب DNA و مرگ سلول می‌شود [۳]؛ بنابراین علت مرگ تدریجی نورون‌ها و ایجاد ضایعات ثانویه پس از ایسکمی مغزی، احتمالاً فعال شدن مسیرهای آبشاری نورتوکسیک بسیار پیچیده ازجمله افزایش بیش‌ازحد کلسیم داخل سلولی، رادیکال‌های آزاد، آزاد شدن اسیدآمینه تحریکی گلوتامات، اسید آراشیدونیک و متابولیت‌های آن، سایتوکاین‌ها، التهاب، آپوپتوز و تشکیل ادم و غیره در این ناحیه باعث گسترش ضایعه می‌شود [۴]. اگرچه، نکروز به‌عنوان مهم‌ترین مسیر مرگ سلولی پذیرفته‌شده است، اما در طی سالیان اخیر محققین دریافته‌اند که آپوپتوز به همان اندازه نکروز در مرگ سلولی ناشی از ایسکمی مغزی می‌تواند نقش داشته باشد. در حقیقت، آپوپتوز به‌عنوان مسیر مرگ سلولی در طی تغییرات پاتولوژیکی عصبی مرتبط با ایسکمی مغزی به‌عنوان یک حقیقت پذیرفته‌شده است و تغییرات آپوپتوز در مناطق مختلف مغز از قبیل نئوکورتکس، استریاتوم و تالاموس بعد از انسداد دائمی و گذرا گزارش‌شده است و توالی زمانی این حوادث (آپوپتوز) ۶ ساعت بعد از شروع ایسکمی شروع‌شده و تا ۴۸-۲۴ ساعت بعد از ایسکمی نیز باقی می‌ماند [۵]. هرچند در اثر ایسکمی مناطق مختلف مغز دچار آسیب می‌شوند، اما هیپوکمپ که در حافظه و یادگیری نقش اساسی دارد، به هیپوکسی و کاهش جریان خون به مغز حساس‌تر است. ازاین‌رو، افرادی که دچار سکته مغزی و کاهش جریان خون به مغز می‌شوند، معمولاً دچار اختلالات مختلفی در حافظه نیز خواهند شد [۱].

برای به حداقل رسیدن اثرات مخرب ایسکمی، به نظر می‌رسد جلوگیری از التهاب، کاهش استرس اکسیداتیو، مهار آپوپتوز، آنژیوژنز، ترمیم آکسون‌های آسیب‌دیده و برقراری جریان خون از عواملی هستند که به ترمیم بافت عصبی پس از ایسکمی کمک کرده و عوارض ناشی از آن را کاهش دهند. ازاین‌رو، عاملی که بتواند برخی از این سازوکارها را فعال کند به کاهش آسیب‌های مغزی ناشی از ایسکمی کمک خواهد کرد. در همین راستا در سال‌های اخیر در کنار روش‌های دارویی به فعالیت ورزشی به‌عنوان یک روش درمانی کم‌هزینه و بدون عارضه در درمان بسیاری از بیماری‌ها توجه شده است. محققین اثرات تمرینات ورزشی پس از وقوع ایسکمی و یا پیش از وقوع آن را در کاهش آسیب‌های وارده به اندام‌های مختلف ازجمله قلب، مغز و کلیه بررسی کرده‌اند. نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی تخریب نورونی و مرگ سلولی در اطراف منطقه آسیب-دیده را مهار می‌کند و موجب بهبود اختلالات مغزی می‌شود [۶]. نشان داده‌شده است که فعالیت ورزشی با کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی اینترلوکین- ۶ (Interleukin-6 (IL-6)) و فاکتور نکروز دهنده تومور- آلفا (Tumor necrosis facto- alpha (TNF-(α)) [۷]، کاهش استرس اکسیداتیو (افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها) [۸] و کاهش آپوپتوز (کاهش سمیت تحریکی (Excitotoxicity) [۹] و افزایش پروتئین‌های شوک گرمایی (Heat shock proteins (HSP)) [۱۰] و نیز افزایش نوروژنز (افزایش نوروتروفین‌های فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor) و فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (Brain derived neurotrophic factor (BDNF)) [۱۱]، آنژیوژنز (افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor (VEGF)) [۱۲]، بهبود متابولیسم و افزایش استحکام سد خونی- مغزی [۱۳]، اثرات حفاظتی مهمی در مغز دارد.

بنابراین، فعالیت ورزشی می‌تواند یک سازوکار مفید برای کاهش ضایعه و بهبود عملکرد مغز به دنبال ایسکمی مغزی باشد. به‌هرحال تحقیقات اندکی اثر تمرینات ورزشی را به دنبال ایسکمی بررسی کرده‌اند. نتایج موجود نشان داده است که اجرای تمرینات ورزشی پیش از القای ایسکمی، با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌تواند در کاهش اختلالات مغزی مفید واقع شود [۱۴]. تاکنون مطالعات اندکی روی ضایعات مغزی و اختلالات شناختی ناشی از ایسکمی مغزی و اثر دوره‌های مختلف تمرینات ورزشی روی آن صورت گرفته است. درنتیجه سازوکارهای حفاظتی ناشی از ورزش در برابر ایسکمی هنوز به‌طور کامل مشخص نیست. ازاین‌رو، تحقیقات بیشتری نیاز است تا اثرات محافظتی فعالیت ورزشی بر آسیب مغزی ناشی از ایسکمی و اختلالات شناختی و حرکتی آن را مشخص سازد. مطالعه حاضر، باهدف بررسی اثر چهار هفته تمرین هوازی بر اختلالات شناختی و عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی نر به دنبال ایسکمی مغزی انجام شد.

روش کار:

این پژوهش از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل و استفاده از مدل حیوانی است. ۲۷ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۶۰-۲۳۰ گرم، به‌طور تصادفی به سه گروه: شم (n=۹)، کنترل (n=۹) و تمرین هوازی (n=۹) تقسیم شدند. حیوانات در اتاق و قفس‌های استاندارد و محیط کنترل‌شده (دمای ۲۴-۲۲c°، رطوبت ۵۰-۴۵ درصد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی)، با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمرین هوازی موردنظر شامل دویدن روی تردمیل بود. رت‌ها برای عادت کردن به تمرینات و دویدن روی تردمیل، ابتدا تمرینات آشناسازی را با راه رفتن سریع روی تردمیل با سرعت ۷-۵ متر در دقیقه، ۱۵-۱۰ دقیقه در روز، طی دو روز متوالی انجام دادند. پس از دو روز استراحت، رت‌ها به اجرای تمرینات اصلی پرداختند. پروتکل تمرینی با ۳۵ دقیقه دویدن با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه در هفته اول آغاز شد. پنج دقیقه طول کشید تا سرعت تردمیل از صفر به ۱۸ متر در دقیقه برسد. در هفته‌های بعدی، ۵ دقیقه به زمان دویدن و ۵ درصد به شیب نوار گردان اضافه می‌شد، اما سرعت دویدن ثابت نگه‌داشته شد. تمرینات ۵ جلسه در هفته و به مدت ۴ هفته اجرا گردید. در مطالعات قبلی، مشخص‌شده که این نوع تمرینات ورزشی موجب اثرات نوروپروتکتیو خواهد شد [۱۳، ۱۴].

پس از ۴ هفته و ۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، ایسکمی ایجاد شد. در تمامی گروه‌ها، جهت بی‌هوش کردن رت‌ها از داروی کتامین زایلازین با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۳۰ میلی‌گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم زایلازین) به‌صورت تزریق داخل صفاقی استفاده شد [۱۵]. پس از بی‌هوش کردن، رت‌ها روی میز جراحی مخصوص ثابت شدند. در زیر میکروسکوپ جراحی، ابتدا برشی به طول ۲ سانتی‌متر در جلوی گردن حیوان داده شد و عضلات این ناحیه کنار زده شد تا شریان کاروتید مشترک (Common carotid arteries (CCA)) دیده شود. سپس شریان‌های کاروتید مشترک (در هر دو طرف راست و چپ) از عضلات و عصب واگ جدا و ایزوله شدند. پس‌ازآن با استفاده از کلمپ فلزی هر دو شریان کاروتید به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند (دوره ایسکمی). گزارش‌شده است که ۲۰ دقیقه ایسکمی برای مرگ سلولی و به راه افتادن آبشار سیگنالینگ آپوپتوز کافی است [۱۶]. پس از ۲۰ دقیقه کلمپ‌ها را برداشته تا جریان خون مجدداً برقرار شود (دوره ریپرفیوژن). در طول جراحی درجه حرارت حیوان از طریق رکتال با کمک دماسنج اندازه‌گیری و با پتوی الکتریکی در محدوده فیزیولوژیک نگه‌داشته شد. حیوانات پس از عمل جراحی با دسترسی آزاد به آب و غذا به قفس خود بازگردانده و به‌طور جداگانه به مدت ۴ روز (۹۶ ساعت) نگه‌داشته شدند [۱۵]. نشان داده‌شده است که طی ۹۶ ساعت ریپرفیوژن، حداکثر بیان پروتئین‌های درگیر در آسیب‌های مغزی و مرگ سلولی رخ می‌دهد [۱۶].

حافظه احترازی غیرفعال، یک نوع آزمون اجتنابی غیرشرطی برای بررسی حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی و سوری است. این آزمون بر مبنای تنبیه و بر اساس تمایل طبیعی موش‌ها برای رفتن به محیط‌های تاریک انجام‌گرفته و از تحریکات الکتریکی به‌عنوان محرک غیرشرطی استفاده می‌شود. این آزمون با استفاده از دستگاه شاتل باکس و ۷۲ ساعت بعد از القای ایسکمی به مدت دو روز انجام گرفت. دستگاه شاتل باکس استفاده‌شده، ساخت شرکت برج صنعت، ایران، دارای طول ۴۰، عرض ۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر بود. این دستگاه شامل یک اتاقک روشن با دیواره‌های سفید، یک اتاقک تاریک با دیواره‌های سیاه‌رنگ است و کف آن توسط میله‌های شوک دهنده از جنس استیل ضدزنگ پوشانده شده است. میله‌های اتاقک تاریک به یک الکتروشوکر متصل است. این دستگاه جریان الکتریکی با شدت ۰/۵ میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز را به مدت ۳ ثانیه از طریق میله‌های شوک دهنده به بدن حیوان انتقال می‌دهد. ارزیابی حافظه احترازی غیرفعال طی سه مرحله صورت گرفت:

مرحله سازگاری:

در روز سوم بعد از آخرین جلسه تمرینی، درحالی‌که بین اتاقک روشن و تاریک باز بود، هر موش در اتاقک روشن قرار داده می‌شد و به مدت ۵ دقیقه به آن اجازه داده می‌شد که با دستگاه آشنا شود و از طریق دریچه، ارتباط اتاقک روشن و تاریک را بیابد. سپس موش از دستگاه خارج‌شده و به قفس انفرادی منتقل می‌شد. هر چه مدت‌زمان تأخیر اولیه در ورود به اتاقک تاریک در مرحله آموزش بیشتر باشد نشان‌دهنده اختلال بیشتر است.

مرحله آموزش:

یک ساعت بعد از مرحله سازگاری، هر موش در اتاقک روشن، درحالی‌که درب گیوتینی بسته بود، قرار داده شد. سپس ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی باز می‌شد و مدت‌زمانی که موش از جعبه روشن به تاریک می‌رفت یادداشت شد. اگر این زمان بیشتر از ۱۰۰ ثانیه باشد، به علت عدم همکاری، آن موش از آزمایش‌ها حذف می‌شد. پس از رفتن موش‌ها به اتاقک تاریک، بلافاصله درب بسته و زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک به‌عنوان زمان تأخیر اولیه یادداشت و یک شوک الکتریکی (به مدت ۳ ثانیه، با شدت‌جریان ۰/۵ میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز) از میله‌های فلزی به کف پا اعمال می‌شد. قبل از ورود به دستگاه دست و پای موش را مرطوب

کرده تا شوک الکتریکی از طریق پا و دست‌ها بهتر احساس شود. پس از ۲۰ ثانیه موش از اتاقک خارج و به قفس منتقل می‌شدند. هر چه مدت‌زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در مرحله یادآوری کمتر باشد نشان‌دهنده اختلال بیشتر است.

مرحله به یادآوری:

یک روز پس از مرحله آموزش، هر موش در اتاقک روشن، درحالی‌که درب گیوتینی بسته بود، قرار داده شد. سپس ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی باز می‌شد و زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک به‌عنوان زمان تأخیر (Step-through latency (STL) time) یادداشت گردید. درواقع STL مدت‌زمانی است که حیوان در محفظه روشن باقی می‌ماند، پیش از آنکه وارد اتاقک تاریک شود. حداکثر زمان برای تأخیر در ورود به محفظه تاریک تا ۱۸۰ ثانیه ثبت شد. بعد از رفتن موش به قسمت تاریک، مدت‌زمان سپری‌شده در اتاقک تاریک یادداشت و به‌عنوان زمان سپری‌شده در محفظه تاریک در نظر گرفته شد. هر چه مدت‌زمان سپری‌شده در اتاقک تاریک در مرحله یادآوری بیشتر باشد نشان‌دهنده اختلال بیشتر است [۱۷].

برای ارزیابی میزان فعالیت حرکتی از آزمون سطح شیب‌دار استفاده شد. ابزار مورداستفاده برای انجام این آزمون یک صفحه با اندازه ۴۰ در ۶۰ سانتی‌متر بود که در یک سمت طول این صفحه نقاله‌ای برای اندازه‌گیری زاویه صفحه با سطح افقی (زمین) قرار داشت. این صفحه بر روی یک‌پایه بالاتر از سطح زمین قرار گرفت و سطح صفحه با یک پوشش لاستیکی پوشانده شد. در این آزمون، ابتدا سطح شیب‌دار موازی با سطح زمین (شیب صفر درجه) قرار داده شد. پس از قرار دادن حیوان بر روی صفحه، هر ۵ ثانیه یک‌بار شیب صفحه به میزان ۵ درجه افزایش یافت. آخرین درجه‌ای که حیوان می‌توانست خود را در برابر افتادن نگه دارد، به‌عنوان بیشینه فعالیت حرکتی ثبت شد [۱۸].

در این تحقیق همه آزمایش‌ها مطابق آیین‌نامه کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران برای مطالعات حیوانی صورت گرفت. به‌عنوان‌مثال کشتن حیوانات تحت شرایط بی‌هوشی عمیق انجام شد تا حیوان در طول آزمایش و بعدازآن کمترین درد را تحمل نماید.

به‌منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف، برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و در صورت وجود تفاوت معنادار از آزمون تعقیبی شفه در سطح معناداری $p<۰/۰۵$ استفاده شد.

یافته‌ها:

تجزیه‌وتحلیل داده‌های حاصل از آزمون حافظه احترازی غیرفعال نشان داد که در مرحله آموزش، تفاوت معناداری در تأخیر در ورود به اتاقک تاریک‌بین گروه‌ها وجود دارد. گروه شم پایین‌ترین میزان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک را نشان داد. افزایش معناداری در مدت‌زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در گروه ایسکمی در مقایسه با گروه شم مشاهده شد (p=۰/۰۰۰۱). این میزان تأخیر در گروه تمرین در مقایسه با گروه ایسکمی تفاوت معناداری نداشت (p=۰/۱۳۴، جدول ۱).

در مرحله یادآوری، تفاوت معناداری در تأخیر در ورود به اتاقک تاریک‌بین گروه‌ها مشاهده شد. گروه شم بالاترین میزان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک را نشان داد. کاهش معناداری در مدت‌زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در گروه ایسکمی در مقایسه با گروه شم مشاهده شد (p=۰/۰۰۰۱). این میزان تأخیر در گروه تمرین در مقایسه با گروه ایسکمی به‌طور معناداری افزایش داشت (p=۰/۰۰۰۱، جدول ۱).

نتایج آزمون حافظه احترازی غیرفعال نشان داد، تفاوت معناداری در مدت‌زمان سپری‌شده در اتاقک تاریک‌بین گروه‌ها در مرحله یادآوری وجود دارد (p=۰/۰۰۰۱). در گروه ایسکمی، مدت‌زمان سپری‌شده در محفظه تاریک در مقایسه با گروه شم افزایش معنادار (p=۰/۰۰۰۱) و در گروه تمرین در مقایسه با گروه ایسکمی کاهش معناداری داشت (p=۰/۰۰۰۱، جدول ۱).

مقایسه میزان عملکرد حرکتی موش‌ها در آزمون سطح شیب‌دار نشان داد، میانگین زاویه مقاومت در برابر افتادن در سطح شیب‌دار در گروه ایسکمی نسبت به گروه شم کاهش معناداری دارد (p=۰/۰۰۰۱). بااین‌حال، در گروه تمرین نسبت به گروه ایسکمی تفاوت معناداری در میانگین زاویه مقاومت در برابر افتادن در سطح شیب‌دار مشاهده نشد (p=۰/۱۳۷، جدول ۱).

جدول ۱: نتایج حاصل از آزمون حافظه احترازی غیرفعال و عملکرد حرکتی در سه گروه موردمطالعه

نوع آزمون		گروه	انحراف معیار± میانگین
حافظه احترازی غیرفعال	مدت‌زمان تأخیر اولیه در ورود به اتاقک تاریک در مرحله آموزش (ثانیه)	شم	۱۴/۸۹±۱/۹۶
		ایسکمی	۱۸/۶۷±۱/۵۸*
		تمرین+ ایسکمی	۱۷/۱۱±۱/۰۵
	مدت‌زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک در مرحله یادآوری (ثانیه)	شم	۱۴۰±۵/۵۲
		ایسکمی	۵۵/۱۱±۴/۴*
		تمرین+ ایسکمی	۷۴/۷۸±۴/۴۳#
	مدت‌زمان سپری‌شده در اتاقک تاریک در مرحله یادآوری (ثانیه)	شم	۱۹/۸۹ ± ۲/۴۷
		ایسکمی	۸۵/۵۶±۴/۴۴*
		تمرین+ ایسکمی	۶۰/۵۶±۴/۸۷#
عملکرد حرکتی	زاویه مقاومت در برابر افتادن در سطح شیب‌دار (درجه)	شم	۵۹/۴۴±۳/۸۱
		ایسکمی	۴۲/۸۹±۹/۸۱*
		تمرین+ ایسکمی	۴۹/۴۴±۴/۸۲

*: تفاوت معنادار نسبت به گروه شم در سطح (p<۰/۰۵)؛ #: تفاوت معنادار نسبت به گروه ایسکمی در سطح (p<۰/۰۵).

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد، ایسکمی مغزی موجب اختلال در حافظه کوتاه‌مدت می‌شود. همچنین، مشخص شد که تمرین هوازی می‌تواند اختلال ناشی از ایسکمی در حافظه کوتاه‌مدت را بهبود بخشد. سازوکارهای اساسی این اثرات نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی هنوز به‌طور کامل شناخته‌نشده است. بااین‌حال، مشخص‌شده است که فعالیت ورزشی از طریق کاهش عوامل خطر موجب حفاظت از نورون‌ها در برابر آسیب ایسکمی می‌شود. همچنین نشان داده‌شده است که ورزش یک اثر حفاظتی نورونی درون‌زا ایجاد می‌کند که موجب زنده ماندن نورون‌ها در مقابل آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی می‌شود [۱۰].

مطالعات انجام‌گرفته نشان می‌دهد که فعالیت بدنی تأثیر مفیدی روی میزان و کیفیت ریکاوری عملکرد عصبی در مدل‌های مختلف نوروپاتولوژی است و موجب افزایش مؤثر ریکاوری عملکردی بعد از ضایعات عصبی می‌شود [۱۹]. نتایج تحقیقات کوتمن و همکاران نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی به حفظ سلامت مغز و بهبود عملکرد شناختی کمک می‌کند و می‌تواند در محافظت از سیستم عصبی مرکزی و بهبود عملکرد یادگیری مؤثر باشد [۲۰]. بورگارد و همکاران اثرات رفتاری فعالیت ورزشی را با آزمون‌های رفتاری موردمطالعه قراردادند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که فعالیت ورزشی موجب ایجاد تغییرات رفتاری و افزایش عملکرد شناختی خواهد شد [۲۱].

سازوکارهایی که بر اساس آن‌ها فعالیت ورزشی باعث کاهش حجم ضایعه و بهبود اختلال‌های رفتاری پس از ایسکمی مغزی می‌شود به‌طور دقیق مشخص نیست. مطالعات قبلی نشان داده‌اند به دنبال ایسکمی مغزی عوامل مختلفی ازجمله تولید رادیکال‌های آزاد، تحریک بیش ا از حد گیرنده‌های اِن- متیل دی- آسپارتات (N-methyl-D-Aspartate (NMDA)) توسط گلوتامات، اِدم مغزی و واکنش‌های التهابی باعث مرگ نورونی می‌شود [۲۲، ۲۳، ۲۴] بنابراین، به نظر می‌رسد هر عاملی که باعث کاهش موارد فوق شود می‌تواند از طریق کاهش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول اثرات حفاظتی خود را در مقابل ایسکمی مغزی اعمال کند. به‌هرحال، ورزش علاوه بر نقشی که در کاهش عوامل خطر دارد یک نوروپروتکشن درون‌زا را در مقابل آسیب‌های ناشی از آسیب ایسکمی مغزی فراهم می‌کند [۱۰، ۲۵، ۲۶].

اثرات نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی از طریق سازوکارهای مختلفی انجام می‌شود. یکی از سازوکارهای احتمالی که فعالیت ورزشی توسط آن حجم ضایعه و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول را کاهش می‌دهد، کاهش تحریک بیش‌ازحد سلول توسط گلوتامات است. همچنین مشخص‌شده است که ورزش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را در مناطق مختلف مغز تنظیم می‌کند. به‌علاوه، فعالیت ورزشی از طریق واسطه‌هایی مانند TNF-α، کینیاز تنظیم خارج سلولی ۱/ ۲ (ERK1/2) و پروتئین‌های شوک گرمایی-۷۰ (HSP-70) و افزایش نسبت پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوزی به پیش-آپوپتوزی موجب کاهش مؤثر آپوپتوز و افزایش بقای نورون‌ها خواهد شد. همچنین نشان داده‌شده است که ورزش با افزایش بیان پروتئین‌های غشای پایه و افزایش آستروسیتوزیس به‌طور مؤثری موجب ثبات بیشتر سد خونی مغزی (Blood-brain barrier (BBB)) و واحد عصبی- عروقی خواهد شد. در همین

راستا مشخص‌شده است که ماتریکس متالوپروتئینازها (آنزیم-هایی که به‌طورمعمول موجب تخریب BBB می‌شوند) به دنبال فعالیت ورزشی تنظیم کاهشی می‌شوند. همچنین ویژگی محافظتی فعالیت ورزشی در بخشی دیگر از طریق تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها، ازجمله عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و عامل رشد عصبی (NGF) انجام می‌شود. علاوه برافزایش نوروژنز، ورزش از طریق تقویت BBB، موجب افزایش پیوستگی واحد عصبی- عروقی می‌شود. همچنین عامل‌های آنژیوژنز، ازجمله عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و آنژیوپویتین‌ها (Ang1 و Ang2)، به دنبال ورزش تنظیم افزایشی می‌شوند و درنتیجه موجب افزایش تراکم عروق خونی و افزایش جریان خون مغزی ((Cerebral blood flow (CBF) خواهند شد. این تغییرات ثبات واحد عصبی- عروقی را افزایش داده و موجب ارائه نتایج بهتر پس از ایسکمی- ریپرفیوژن می‌شود [۲۷].

همچنین مشخص‌شده است که اثرات نوروتوکسیک گلوتامات به میزان زیادی به علت تنظیم کاهشی Bcl-2 است. مطالعات نشان می‌دهد که پیش آماده‌سازی تمرین ورزشی ممکن است بیان گلوتامات را کاهش داده و اثر مثبتی روی گیرنده‌های گلوتامات داشته باشد که درنهایت منجر به کاهش میزان آسیب مغزی بعد از سکته خواهد شد [۱۴]. همچنین در مطالعه انجام‌گرفته توسط سوریانو و همکاران در سال ۲۰۰۶، نشان داده شد که افزایش در فعالیت گیرنده‌های NMDA با بقای سلول و تحمل ایسکمیک در نورون‌ها ارتباط مثبتی دارد [۹]. به این دلیل، این احتمال وجود دارد که پیش آماده‌سازی تمرین ورزشی ممکن است سیستم گلوتامات را تنظیم کرده و موجب افزایش تحمل به ایسکمی در بافت‌های عصبی شود. در مطالعه جیا و همکاران در سال ۲۰۱۰، اثر تمرین ورزشی روی تردمیل با شدت متوسط، ۳۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته و به مدت ۲ هفته، قبل از شروع سکته مغزی روی آسیب‌های مغزی و گیرنده‌های گلوتامات بررسی‌شده است. آن‌ها دریافتند که موش‌های گروه ورزش، حجم ضایعه و اختلالات نورولوژیکی کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند [۲۸]. در مطالعه دیگر، نشان داده شد که تمرین روی تردمیل می‌تواند از انشعابات جسم مخطط سلول‌های عصبی در برابر آسیب ایسکمیک محافظت کند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که این اثر حفاظتی از طریق جلوگیری از سمیت سلولی ناشی از NMDA انجام می‌شود [۲۹]. افزایش میزان کلسیم داخل سلولی (Ca2+) باواسطه گیرنده NMDA و متعاقب آن افزایش مقادیر Ca2+ درون میتوکندری نقش مهمی در دپلاریزاسیون غشای میتوکندری و تنظیم نفوذپذیری آن دارد [۳۰]. این مسئله یک گام مهم درروند آپوپتوز است.

پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند، استرس‌های اکسیداتیو در پاتوژنزیس مرحله حاد سکته مغزی نقش محوری دارند. گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری تولید می‌شوند، اما زمانی که میزان آن‌ها بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول باشد می‌توانند منجر به مرگ سلول شوند. استرس اکسیداتیو ناشی از ROS نقش بسیار مهمی در آبشار ایسکمی بازی می‌کند [۳۱]. ایجاد ایسکمی مغزی موضعی باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، نیتریک اکساید و کاهش میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکساید دیسموتاز، گلوتاتیون و کاتالاز می‌شود [۳]. افزایش میزان رادیکال‌های آزاد به‌طور مستقیم و با تخریب پروتئین‌ها و لیپیدهای سلول و همچنین تخریب DNA منجر به فعال شدن مسیر مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول می‌شود. پاسخ فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در مغز، با ورزش، احتمالاً وابسته به نوع، شدت و مدت ورزش فعالیت، سن، جنسیت و نژاد موش‌های مورداستفاده در آزمایش است [۳۲]. در یک مطالعه نشان داده شد که در بخش‌های خاص از مغز مانند ساقه و جسم مخطط، تمرین ورزشی موجب افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز ((Superoxide dismutase (SOD)) و گلوتاتیون پراکسیداز ((Glutathione peroxidase (GPX)) خواهد شد [۸].

یکی دیگر از مسیرهای احتمالی برای توجیه سازوکار اثر فعالیت ورزشی برای دفاع در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن مغزی، پروتئین‌های محافظ می‌باشد. به‌خوبی مشخص‌شده است که پروتئین شوک گرمایی ۷۰ (HSP-70) بعد از استرس‌های فیزیولوژیک یا پاتولوژیک القا می‌شود و با افزایش تحمل سلول‌های آسیب‌دیده، در برابر آسیب‌های بعدی مقابله می‌کند [۳۳، ۳۴]. HSP-70 یک پروتئین شوک گرمایی است که در پاسخ به انواع استرس‌ها ازجمله شوک گرمایی، ایسکمی، استرس اکسیداتیو و یا قرار گرفتن در معرض مواد سمی و فلزات سنگین بیان می‌شود [۳۵]. نشان داده‌شده است که بیان بیش‌ازحد HSP-70 القایی موجب محافظت از سلول‌ها در برابر ایسکمی مغزی خواهد شد [۳۰]. همچنین HSP-70 از طریق تداخل با AIF و نیز افزایش میزان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوزی، مانند Bcl-2 موجب تنظیم مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول خواهد شد [۳۶]. گزارش‌شده است که فعالیت ورزشی بیان HSP-70 را افزایش داده و موجب محافظت از قلب در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن خواهد شد [۳۷]. در یک مطالعه نشان داده‌شده است که HSP-70 در مغز با ورزش القا خواهد شد. بیان این پروتئین در سلول‌های عصبی افزایش می‌یابد تا از طریق تنظیم افزایشی پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوزی و تنظیم کاهشی پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی مرگ سلولی نورون‌ها را کاهش دهد [۱۰].

از دیگر سازوکارهای احتمالی که بر اساس آن‌ها فعالیت ورزشی باعث کاهش آسیب نورون‌ها و اختلالات رفتاری پس از ایسکمی مغزی می‌شود، عامل‌های التهابی است. عامل نکروز تومور آلفا (TNFα) یک سایتوکاین پیش التهابی آسیب‌رسان مهم است که در سراسر جریان خون وجود دارد و به دنبال سکته و آسیب‌های مغزی تنظیم افزایشی می‌شود [۳۸]. باوجود اثرات التهابی و مضر آن، شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد TNFα به‌عنوان یک عامل مفید درترمیم بافت و محافظت از سلول‌های عصبی عمل می‌کند [۳۹، ۴۰]. به‌علاوه، پس از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی، این سایتوکاین ممکن است به‌عنوان یک عامل نوروپروتکتیو درون‌زا عمل کند. اعتقاد بر این است که تمرین ورزشی موجب افزایش اندکی در غلظت TNFα خواهد شد که درنهایت افزایش تحمل سلول‌های عصبی و حفاظت از آن‌ها در مقابل آسیب‌های ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن را به دنبال دارد. سازوکارهای این تصویر پیچیده از TNFα به‌طور کامل مشخص نیشت، اما تصور می‌شود که بیان گیرنده‌های TNFα ممکن است در این مسئله نقش داشته باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند، افزایش غلظت TNFα ناشی از فعالیت ورزشی موجب کاهش بیان گیرنده TNFα پس از ایسکمی- ریپرفیوژن خواهد شد [۴۱].

علاوه بر سازوکارهای بیان‌شده، فعالیت ورزشی ممکن است از طریق افزایش نوروتروفین‌ها موجب محافظت از نورون‌ها در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن مغزی شود. به‌خوبی شناخته‌شده است که نوروتروفین‌ها علاوه برافزایش پیوستگی مغزی، موجب افزایش نوروژنز و سیناپتوژنز خواهند شد. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و عامل رشد عصبی (NGF) این فرایندها را تسهیل می‌کند [۴۲، ۴۳، ۴۴]. این عامل‌های تروفیکی شبکه‌های عصبی و سیناپسی بیشتری را ایجاد کرده و موجب محافظت از سیستم-های عصبی و عروقی مغزی خواهند شد. مطالعات متعدد نشان داده است که در موش‌های پیش‌آ ماده سازی شده با ورزش میزان BDNF و NGF به دنبال ایسکمی- ریپرفیوژن افزایش می‌یابد که با کاهش اختلالات نورولوژیک و کاهش حجم ضایعه همراه است [۴۵، ۴۶].

به‌علاوه، مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزش ممکن است یک روش پیش آماده‌سازی مفید برای ایجاد تحمل ایسکمی مغزی از طریق افزایش آنژیوژنز باشد. تغییرات ساختاری در طی آنژیوژنز به‌وسیله چند پروتئین تنظیم‌کننده، مثل عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و آنژیوپویتین ۱ (Ang1) و آنژیوپویتین ۲ (Ang2) صورت می‌گیرد. VEGF و Ang1/2 پس از فعالیت ورزشی به میزان زیادی بیان‌شده و سبب افزایش تراکم عروق خونی می‌شود [۴۷]. در همین راستا، نشان داده‌شده است که فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان ژن و پروتئین VEGF در هیپوکمپ موش‌ها شده و درنتیجه منجر به تحمل ایسکمی مغز و نتایج بهتر پس از سکته مغزی می‌شود [۴۸].

نتیجه‌گیری:

درمجموع، مطالعه حاضر نشان داد که تمرین ورزشی قبل از ایسکمی می‌تواند اختلال ناشی از ایسکمی در حافظه کوتاه‌مدت موش‌های صحرایی نر را به میزان قابل‌توجهی بهبود بخشد. به‌علاوه، تمرین هوازی اثرات محافظتی را در برابر اختلالات رفتاری ناشی از ایسکمی به دنبال دارد. این سازوکارهای نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی، یک دیدگاه درمانی نوین را فراهم می‌کند و می‌تواند به‌عنوان یک روش مؤثر و بدون عارضه در کاهش عوارض مغزی ناشی از ایسکمی موردتوجه قرار گیرد. اگرچه انجام مطالعه‌های بیشتری برای بررسی اثر درمانی بالقوه فعالیت ورزشی در مقابل ایسکمی مغزی ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی:

بدین‌وسیله از کلیه کسانی که در اجرای این پژوهش همکاری داشته‌اند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع:

هیچ‌گونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

References:

1. Siesj BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. J Neurosurg 1992; 77(2):169-84.
2. Benchoua A, Guégan C, Couriaud C, et al. Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. J Neurosci 2001; 21(18):7127-34.
3. Murakami K, Kondo T, Chan PH. Reperfusion following focal cerebral ischemia alters distribution of neuronal cells with DNA fragmentation in mice. Brain Res 1997; 751(1):160-4.
4. Siesjö BK. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. J Cereb Blood Flow Metab 1981; 1(2):155-85.
5. Britton M, Rafols J, Alousi S, et al. The effects of middle cerebral artery occlusion on central nervous

system apoptotic events in normal and diabetic rats. Int J Exp Disabil Res 2003; 4(1):13-20.
6. Tatsuki I, Motohiro I, Shozo N, et al. Exercise inhibits neuronal apoptosis and improves cerebral function following rat traumatic brain injury. J Neural Transm 2011; 118(9):1263-72.
7. Ang ET, Gomez-Pinilla F. Potential therapeutic effects of exercise to the brain. Curr Med Chem 2007; 14:2564-2571.
8. Somani SM, Ravi R, Rybak LP. Effect of exercise training on antioxidant system in brain region of rat. Pharmacol Biochem Behav 1995; 50:635-639.
9. Soriano FX, Papadia S. Preconditioning doses of NMDA promote neuroprotection by enhancing neuronal excitability. J Neurosci 2006; 26(17):4509-4518.
10. Liebelt B, Papapetrou P, Ali A. Exercise preconditioning reduces neuronal apoptosis in stroke by upregulating heat shock protein-70 (heat shock protein-72) and extracellular-signal-regulated-kinase 1/2. Neuroscience 2010; 166(4):1091-1100.
11. Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G. Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia 2007; 1150:207-216.
12. Goto S, Radak Z. Regular exercise attenuates oxidative stress in aging rat tissues: a possible mechanism toward anti-aging medicine. JESF 2007; 5(1):1-6.
13. Zhang F, Jia J, Wu Y, et al. The effect of treadmill training pre-exercise on glutamate receptor expression in rats after cerebral ischemia. Int Mol Sci 2010; 11(7):2658-2669.
14. Zhang F, Wu Y, Jia J. Exercise preconditioning and brain ischemic tolerance. Neuroscience 2011; 177: 170-176.
15. Sharifi ZN, Abolhassani F, Hassanzadeh G, et al. Neuroprotective treatment with FK506 reduces hippocampal damage and prevents learning and memory deficits after transient global ischemia in rat. Arch Neurosci 2013; 1(1):35-40.
16. Sharifi ZN, Abolhassani F, Zarrindast MR, et al. Effects of FK506 on Hippocampal CA1 Cells Following Transient Global Ischemia/Reperfusion in Wistar Rat. Stroke Res Treat 2012; 2012: 809417; 1-8.
17. Harooni HE, Naghdi N, Sepehri H, et al. The role of hippocampal nitric oxide (NO) on learning and immediate, short-and long-term memory retrieval in inhibitory avoidance task in male adult rats. Behav Brain Res 2009; 201(1):166-172.
18. Popa-Wagner A, Stocker K, Balseanu AT, et al. Effects of granulocyte-colony stimulating factor after stroke in aged rats. Stroke 2010; 41(5):1027-31.
19. Van Meeteren NL, Brakkee JH, Helders PJ, et al. The effect of exercise training on functional recovery after sciatic nerve crush in the rat. J Peripher Nerv Syst 1998; 3(4):277-82.
20. Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. Alzheimers Dement 2007; 3(2): 30-37.
21. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, et al. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. Brain Res 2004; 1019:84-96.
22. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. Neuron 1995; 15(4):961-973.
23. Hossmann KA. Glutamate Mediated Injury in Focal Cerebral Ischemia: The Excitotoxin Hypothesis Revised. Brain Pathol 1994; 4(1):23-36.
24. Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, et al. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. Neuro Rx 2004; 1(1):17-25.
25. Zwagerman N, Plumlee C, Guthikonda M, et al. Toll-like receptor-4 and cytokine cascade in stroke after exercise. Neurol Res 2010; 32(2):123-6.
26. Zwagerman N, Sprague S, Davis MD, et al. Pre-ischemic exercise preserves cerebral blood flow during reperfusion in stroke. Neurol Res 2010; 32(5):523-9.
27. Ness JK, Scaduto RC, Wood TL. IGF-I prevents glutamate-mediated bax translocation and cytochrome C release in O4+ oligodendrocyte progenitors. Glia 2004; 46(2):183–194.
28. Jia J, Feng Z, Yong-Shan H. Treadmill pre-training suppresses the release of glutamate resulting from cerebral ischemia in rats. Exp Brain Res 2010; 204(2):173-179.
29. Jia J, Hu Y-S, Wu Y, et al. Pre-ischemic treadmill training affects glutamate and gamma aminobutyric acid levels in the striatal dialysate of a rat model of cerebral ischemia. Life Sci 2009; 84(15):505-11.
30. Khaksari M, Aboutaleb N, Nasirinezhad F, et al. Apelin-13 protects the brain against ischemic reperfusion injury and cerebral edema in a transient model of focal cerebral ischemia. J Mol Neurosi 2012; 48(1):201-8.
31. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab 2001; 21(1):2-14.
32. Radak Z, Kumogai S, Taylor AW. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. Appl Physiol Nutr Metab 2007; 32(5):942-946.
33. Giffard RG, Yenari MA. Many mechanisms for hsp70 protection from cerebral ischemia. J Neurosurg Anesthesiol 2004; 16(1):53-61.
34. Matsumori Y, Hong SM, Aoyama K, et al. Hsp70 overexpression sequesters AIF and reduces neonatal hypoxic/ischemic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab 2005; 25(7):899-910.
35. Kiang JG, Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. Pharmacol Ther 1998; 80(2):183-201.
36. Ohtsuka K, Suzuki T. Roles of molecular chaperones in the nervous system. Brain Res Bull 2000; 53(2):141-146.
37. Starnes JW, Choilawala AM, Taylor RP, et al. Myocardial heat shock protein 70 expression in young and old rats after identical exercise programs. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60(8):963–969.
38. Botchkina GI, Meistrell M, Botchkina IL, et al. Expression of TNF and TNF receptors (p55 and p75) in the rat brain after focal cerebral ischemia. Mol Med 1997; 3(11):765.
39. Baillat G, Garrouste F, Remacle-Bonnet M, et al. Bcl-xL/Bax ratio is altered by IFNg in TNFα but not in TRAIL-induced apoptosis in colon cancer cell line. Biochim Biophys Acta 2005; 1745(1): 101– 110.
40. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, et al. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and

ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. Nat Med 1996; 2(7):788-94.
41. Wang RY, Yang YR, Yu SM. Protective effects of treadmill training on infarction in rats. Brain Res 2001; 922(1):140-3.
42. Reyes JR, Wu Y, Lai Q, et al. Early inflammatory response in rat brain after peripheral thermal injury. Neurosci letters 2006; 407(1):11-5.
43. Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity: Dev Neurobiol 2010; 70(5):271-288.
44. Kim H, Li Q, Hempstead BL, et al. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brainderived endothelial cells. J Biol Chem 2004; 279(32):33538-33546.
45. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. Curr Opin Drug Discov Devel 2006; 9(5):580-586.
46. Ding Y, Li J, Luan X, et al. Exercise Pre-conditioning Reduces Brain Damage in Ischemic Rats That May be Associated with Regional Angiogenesis and Cellular Overexpression of Neurotrophin. Neuroscience 2004; 124(3):583-591.
47. Ang ET, Wong PT, Moochhala S, et al. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? Neuroscience 2003; 118(2):335-345.
48. Tang KC, Xia FC, Wagner PD, Breen E. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. Respir Physiol Neurobiol 2010; 170(1):16-22.

Original Article

The protective effect of aerobic training on cognitive impairment and motor dysfunction in male rats following cerebral ischemia

Erfani H[1], Taheri Kalani AH[1*], Shamsaei N[2]

Received: 2017/22/10 Revised: 2018/2/01 Accepted: 2018/24/1

1. Exercise Physiology, Dept of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Ilam Branch, Islamic Azad University, Ilam, Iran
2. Dept of Physical Education, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.15, No.3, Fall 2017

Pars J Med Sci 2017; 15(3):24-33

Abstract:

Introduction:
If the blood supply to a part of the brain is disturbed and stopped, it cannot function normally. This condition is called stroke. The aim of this study was to examine the protective effect of four-week aerobic training on cognitive impairment and motor dysfunction in male rats following cerebral ischemia.

Materials and Methods:
For this purpose, 27 adult male Wistar rats (weighing 230-260 g) were purchased and randomly divided into three groups: sham, ischemia and exercise training +ischemia groups. The rats in exercise group were trained to run on a treadmill five days a week for four weeks. Ischemia was induced by the occlusion of both common carotid arteries (CCA) for 20 min. The passive avoidance memory test was used to assess the memory impairments. Behavioral test including inclend plane was used to assess motor function. Data were analyzed using Kolmogroph-Smirnoff, one-way ANOVA and Scheffe post-hoc tests ($p<0.05$).

Results:
Results showed that the exercise training significantly reduced the ischemia-induced disorder in the short-term memory in passive avoidance memory test ($p=0.0001$). However, motor function of ischemic rats did not change significantly in the inclend plane test after exercise ($p= 0.137$).

Conclusion:
In general, four weeks of aerobic training improved cognitive impairment in ischemic rats.

Keywords: Cognitive Impairment, Motor Dysfunction, Aerobic Exercise, Brain Ischemia

* Corresponding author Email: htaheriedu@gmail.com