علوم زیستی ورزشی _ بهار ۱۳۹۲
شمارهٔ ۱۶ – ص ص : ۷۸- ۴۹
تاریخ دریافت : ۲۰ / ۰۸ / ۹۰
تاریخ تصویب : ۳۰ /۰۲ / ۹۱

تأثیر دو نوع برنامهٔ تمرین مقاومتی و استقامتی بر سطوح BDNF و کورتیزول موش‌های صحرایی نر جوان

۱.علی اصغر رواسی – ۲. پریسا پورنعمتی[۱] – ۳. محمدرضا کردی – ۴. مهدی هدایتی
۱.استاد دانشگاه تهران،۲.دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران، ۳. دانشیار دانشگاه تهران، ۴. استادیار دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی

چکیده

با افزایش نسبت افراد میانسال در جامعه و به موازات آن اختلال‌های شناختی و زوال عقلی ناشی از فشارهای زندگی، فعالیت ورزشی، یکی از راه‌حل‌های مناسب برای جلوگیری از اختلال در سیستم عصبی مرکزی محسوب می‌شود، به همین دلیل هدف پژوهش حاضر مقایسهٔ دو نوع فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی به مدت ۸ هفته بر BDNF بود. به‌این منظور ۱۵۰ سر موش صحرایی در تمرینات استقامتی (دویدن با سرعت m/min ۲۵ – ۱۰) و تمرینات مقاومتی (بالا بردن وزنه از نردبان مخصوص با شدت ۱۰۴ تا ۱۲۶ درصد وزن بدن حیوان) شرکت کردند. نمونه‌ها در آغاز دورهٔ تمرینی، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ چهارم و ۲۴ ساعت، ۳ و ۵ روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم جمع‌آوری شدند. به‌منظور جمع‌آوری خون سرخرگی، خونگیری مستقیم از بطن چپ انجام گرفت. سپس خون گرفته‌شده در لوله‌های آزمایش حاوی آپروتینین ریخته شد و پس از ۱۰ دقیقه قرار گرفتن در محیط آزمایشگاه به کمک سانتریفیوژ، سرم‌ها جدا شده و بلافاصله در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد به منظور انجام آزمایش‌های بعدی نگهداری شد. از آزمون‌های آماری کلموگروف – اسمیرنف، آنالیز واریانس مکرر چندعاملی و آنالیز واریانس یک عاملی برای مقایسهٔ میانگین‌ها و برای بررسی ارتباط بین BDNF و کورتیزول از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. در هفته‌های چهارم و هشتم BDNF به‌طور معناداری در گروه مقاومتی افزایش یافت (به‌ترتیب P = ۰/۰۱۴ و P = ۰/۰۴۷)، این افزایش در گروه استقامتی معنادار نبود (P>۰/۰۵).ودرفواصل سه وپنج روز بعداز آخرین جلسه تمرینBDNF درگروه مقاومتی کاهش غیرمعنادارنسبت به گروه کنترل نشان داد (P>۰/۰۵)، ولی در گروه استقامتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار به‌دست آمد (به‌ترتیب P = ۰/۰۳۲ و P = ۰/۰۲۳). در هفتهٔ هشتم، سه و پنج روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین سطوح کورتیزول به‌طور معناداری در گروه تمرین استقامتی افزایش یافت (به‌ترتیب P = ۰/۰۴۶ و P = ۰/۰۲ و P = ۰/۰۴۴). در تمامی مراحل نمونه‌گیری ارتباط معناداری بین BDNF و کورتیزول مشاهده نشد. باتوجه به نتایج پژوهش حاضر، به‌نظر می‌رسد که شدت و مدت اجرای برنامهٔ تمرینی بر میزان سطوح BDNF تأثیر می‌گذارد و تمرین با شدت متوسط منجر به بالا رفتن سطوح BDNF می‌شود ولی تمرینات شدید بنا به دلایلی که شاید افزایش سطوح کورتیزول یکی از آنها باشد، افزایش سطوح BDNF را مهار می‌کند. از طرفی در طول دورهٔ تمرینی، تمرینات مقاومتی نسبت به تمرینات استقامتی موجب افزایش بیشتر سطوح BDNF می‌شوند.

واژه‌های کلیدی

۱- نویسندهٔ مسئول : تلفن : ۰۹۱۲۳۴۹۰۱۲۴
Email:Pournemati@ut.ac.ir

BDNF ، تمرینات استقامتی، تمرینات مقاومتی، کورتیزول و موش صحرایی.

مقدمه

مطالعهٔ فعالیت‌های ورزشی روی مغز در مقایسه با دیگر بافت‌های بدن کمتر مورد توجه قرار گرفته است. تحقیقات جدید در این زمینه نشان داده است مغز در سطوح آناتومیکی، سلولی و مولکولی به فعالیت بدنی پاسخ می‌دهد. شگفت‌آور است که بسیاری از این تغییرات در مناطقی از مغز اتفاق می‌افتد که با حافظه، یادگیری و عملکردهای شناختی ارتباط دارند.

پژوهش‌های انجام گرفته روی موش‌ها، تغییرات آناتومیکی را پس از فعالیت ورزشی اختیاری یا غنی‌سازی محیطی، بر مغز گزارش کرده‌اند. این تغییرات شامل افزایش نورون‌زایی در نتیجهٔ افزایش تعداد نورون‌ها و افزایش بقای نورونی و افزایش تعداد و طول دندریت‌هاست (۶۹). به‌دلیل نقش دندریت‌ها در تشکیل سیناپس‌ها و ارتباطات بین سلول‌های عصبی، این تغییرات ساختاری به پتانسیل قوی‌تری جهت پردازش اطلاعات منجر می‌شود. به‌علاوه باتوجه به این تغییرات ساختاری، فعالیت ورزشی موجب بروز تغییرات نوروشیمیایی در مناطق مشخصی از مغز می‌شود که به افزایش ترشح میانجی‌های عصبی (نوروترنسمیترها) مانند استیل کولین، سروتونین و نورآدرنالین و نوروپپتیدهایی مانند مادهٔ P، نوروکینین A و نوروپپتید Y می‌انجامد که این میانجی‌های عصبی موجب ایجاد تغییرات در فعالیت الکتروفیزیولوژیکی مغز می‌شود (۳۸).

عوامل رشدی مانند نوتروفین‌ها که موجب ادامهٔ حیات سلول‌های عصبی می‌شوند، به‌عنوان عوامل نوروتروفیک شناخته شده‌اند. این عوامل از طریق مهار سلول‌های عصبی در شروع مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلول، موجب ادامهٔ حیات سلول عصبی می‌شوند. همچنین به تمایزپذیری سلول‌های بنیادی عصبی به شکل سلول‌های عصبی منجر می‌شوند.

عامل رشد عصبی مشتق از مغز[1] عضوی از خانوادهٔ پروتئینی نوترفین‌هاست که نورون‌زایی، رشد و ادامهٔ حیات نورون‌ها و شکل‌پذیری سیناپسی را تسهیل می‌کند. BDNF در حافظهٔ طولانی‌مدت نیز اهمیت زیادی دارد، به‌طوری‌که پس از NGF[2] دومین فاکتور نوروترفیک مشخص شده است (۴).

1 . Brain – derived neurotrophic factor (BDNF)
2 . Nerve growth factor

به‌دلیل اینکه BDNF قادر به عبور از سد خونی – مغزی در هر دو جهت است، چنین فرض می‌شود که BDNF موجود در جریان خون محیطی نیز به داخل مغز منتقل می‌شود و در شکل‌پذیری نورون‌ها نقش دارد (۴۳).

BDNF هم در سیستم عصبی – مرکزی و هم در بافت‌های دیگری مانند اندوتلیوم عروقی ساخته شده و در پلاکت‌ها ذخیره می‌شود. همچنین ممکن است منابع محیطی دیگر ساخت BDNF ، سلول‌های ایمنی و سلول‌های عضلات صاف عروقی نیز باشند. باتوجه به اینکه BDNF ترشح‌شده در سیستم عصبی مرکزی به داخل جریان خون نیز توزیع می‌شود، تغییرات BDNF موجود در جریان خون می‌تواند بازتابی از تغییرات ترشح آن در مغز انسان باشد (۳۴). در پژوهشی روی موش‌ها گزارش شده است موش‌هایی که با عدم توانایی تولید BDNF به‌دنیا آمدند، در رشد مغز و سیستم عصبی حسی با مشکل مواجه بودند و اندکی پس از تولد مردند. این مطلب بیانگر این موضوع است که BDNF نقش مهمی در رشد عصبی دارد (۱۳). به‌طور مشخص بیان بالایی از BDNF mRNA در هیپوکامپ و در قشر مخ یافت می‌شود و کاهش بیان آن در هیپوکامپ ممکن است به بروز عوامل پاتوژنیک شایعی همچون بیماری آلزایمر و افسردگی منجر شود (۶۶). بیان BDNF mRNA هیپوکامپی به‌سرعت تحت تأثیر فعالیت فیزیکی قرار می‌گیرد، به‌طوری‌که سطوح آن به‌صورت معناداری حتی پس از شش ساعت فعالیت ورزشی اختیاری در موش‌ها زیاد شد که این افزایش با ازدیاد سلول‌ها و نورون‌زایی در ارتباط بود (۶۸،۴۲). در مقابل در موش‌هایی که فعالیت ورزشی با شدت زیاد انجام دادند، ارتباط معکوسی بین شدت تمرین و افزایش عوامل نوروتروفیک مشاهده شد که نشان می‌دهد محدودیت‌هایی در نورون‌زایی ناشی از فعالیت ورزشی در برنامه‌های تمرینی وجود دارد و فعالیت ورزشی با شدت متوسط منجر به افزایش BDNF می‌شود (۴۶، ۱۸). همچنین پژوهش‌های انجام گرفته در زمینهٔ زیست‌شناسی سلولی و مولکولی نشان داده که هم BDNF و هم کورتیزول بر نورون‌زایی در مغز تأثیر می‌گذارند (۲۶).

کورتیکواستروئیدها سازوکار تنظیمی نوروآندوکرینی دیگری هستند که می‌توانند سطوح BDNF را تحت تأثیر قرار دهند و تأثیر فعالیت بدنی بر مغز را تنظیم کنند. این هورمون‌های مترشحه از غدد فوق کلیوی می‌توانند وارد مغز شده و به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی مشخصی متصل شوند و بیان ژنی را تغییر دهند. تمرکز گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ، این منطقه از مغز را نسبت به اثرات استرس و گلوکوکورتیکوئیدها

آسیب‌پذیر ساخته است. به‌خوبی نشان داده شده است که سطوح بالای کورتیزول در طولانی‌مدت، فعالیت نورون‌ها را در هیپوکامپ مهار می‌کند (۵۵، ۲۱). اختلال عملکرد در شکل‌پذیری نورونی و نورون‌زایی با افزایش سطوح هورمون‌های گلوکوکورتیکوئید مرتبط بوده که خود با اختلال‌های رفتاری و بیماری‌هایی مانند آلزایمر همراه بوده است (۲۶، ۱۴، ۱۱). پاسخ کورتیزول به فعالیت ورزشی به نوع فعالیت ورزشی، شدت و مدت آن بستگی دارد. به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی هوازی با شدت و مدت متوسط تغییری در سطوح کورتیزول موجود در گردش خون به‌وجود نمی‌آورد، اگرچه برخی پژوهش‌ها کاهش کورتیزول را گزارش کرده‌اند. در مقابل فعالیت ورزشی طولانی‌تر و با شدت بیشتر موجب افزایش سطوح کورتیزول موجود در خون می‌شود (۶۵، ۲۲).

شواهد نشان می‌دهد که به‌طور کلی فعالیت فیزیکی پویا آثار مفیدی بر سلامت مغز دارد و باتوجه به این مسئله که فعالیت ورزشی احتمال ابتلا به بیماری‌هایی چون افسردگی، آلزایمر یا زوال عقلی را کاهش می‌دهد، پژوهش‌های اندکی سازوکار عمل فعالیت ورزشی بر مغز را بررسی کرده‌اند. به‌تازگی شواهدی به‌دست‌آمده که نشان می‌دهد فعالیت ورزشی موجب پیشبرد شکل‌پذیری نورونی مغز می‌شود که با افزایش فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF ناشی از فعالیت ورزشی ارتباط دارد ولی سازوکار عمل آن هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. باتوجه به این موضوع که در سیستم عصبی بزرگسالان، BDNF نقش برجسته‌ای بر شکل‌پذیری نورونی دارد (۱۲)، نقش تنظیم افزایشی BDNF ناشی از فعالیت ورزشی احتمالاً به افزایش مقاومت مغز در مقابل تخریب و استحالهٔ نورونی ناشی از افزایش سن کمک می‌کند.

زولادز[1] و همکاران (۲۰۰۸) اثر پنج هفته فعالیت ورزشی استقامتی را بر غلظت BDNF پلاسما در مردان جوان سالم فعال بررسی کردند. نتایج نشان داد پس از دورهٔ تمرینی BDNF پلاسما در حالت استراحت به‌طور معناداری بیشتر از مقادیر آن قبل از تمرین بود. همچنین آنها سطوح پایهٔ BDNF پلاسما را بین ورزشکاران و غیرورزشکاران بررسی و اعلام کردند که BDNF پلاسما ورزشکاران به‌طور معناداری حدود سه برابر بیشتر از غیرورزشکاران بود (۷۲). سیفرت[2] و همکاران (۲۰۰۹) نیز اثر سه ماه فعالیت ورزشی استقامتی با ۶۵ درصد VO_{2max} و هر جلسه به مدت حدود ۶۰ دقیقه را بر ترشحBDNF از مغز انسان و پنج هفته تمرین استقامتی را

1 . Zoladz
2 . Seifert

بر بیان BDNF mRNA در هیپوکامپ موش‌ها بررسی کردند. آزمون گرفته‌شده قبل و بعد از دورهٔ تمرینی شامل دوچرخه‌سواری به مدت پنج دقیقه با شدت سبک و پس از آن ۱۵ دقیقه با ۷۰ درصد VO2max بود. سپس نمونه‌های خونی بعد از ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه گرفته شد. فعالیت ورزشی موش‌ها نیز شامل دویدن روی نوار گردان با شیب ۱۰ درصد و با سرعت فزایندهٔ ۱ ساعت در روز، ۵ روز در هفته بود. نتایج نشان داد که ترشح BDNF از مغز انسان با سه ماه تمرین استقامتی افزایش می‌یابد و این افزایش در حالت استراحت نیز وجود دارد و سطوح BDNF سرخرگی در حین فعالیت ورزشی در مقایسه با سطوح استراحتی قبل و بعد از تمرین افزایش داشت، اما معنادار نبود. در ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی نیز افزایش معنادار در ترشح BDNF از مغز وجود نداشت، اما در گروه تمرینی بیشتر از گروه کنترل بود. در موش‌ها نیز سطوح BDNF mRNA در هیپوکامپ متعاقب پنج هفته تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت (۶۰).

گوکینت و همکاران[1] (۲۰۱۰) تأثیر ۱۰ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی فزاینده را بر سطوح سرمی BDNF و IGF-1 بررسی کردند. برنامهٔ تمرینی مقاومتی اجرای سه ست با ۱۰ تکرار از ۵۰ درصد 1RM تا ۸۰ درصد 1RM به مدت ۳۰ جلسه بود که در جلسات ششم، دوازدهم و بیستم 1RMهای جدید از آزمودنی‌ها به‌دست آمد و ادامهٔ تمرین براساس 1RM جدید بود. نمونه‌های خون وریدی از آزمودنی‌ها قبل و بعد از دورهٔ تمرینی، همچنین پیش و پس از جلسهٔ تمرینی ششم (برای بررسی تغییرات در آزمودنی‌های تمرین‌نکرده) و جلسهٔ تمرینی سی‌ام (به‌منظور بررسی تغییرات در آزمودنی‌های تمرین‌کرده) گرفته شد. پژوهشگران در نتایج خود اعلام کردند که تفاوت معناداری در BDNF و IGF-1 در طول دورهٔ تمرینی بین گروه کنترل و تجربی، همچنین قبل و بعد از یک جلسه فعالیت ورزشی در آزمودنی‌های تمرین‌کرده و تمرین‌نکرده مشاهده نکردند. همچنین ارتباط معناداری بین BDNF و IGF-1 مشاهده نشد (۱۷).

در پژوهش ادلارد و همکاران[2] (۲۰۰۳) روی جوندگان، نشان داد که با افزایش سطوح گلوکوکورتیکوئیدها در خون، بیان BDNF mRAN و پروتئین آن در هیپوکامپ افزایش یافت. سه هفته فعالیت ورزشی به‌دنبال استرس بی‌تحرکی از کاهش بیشتر پروتئین BDNF ناشی از استرس جلوگیری کرد (۳۸). در مقابل ادلارد و

1 . Goekint & et al
2 . Adlard & et al

کاتمن[1] (۲۰۰۴) اثر فعالیت ورزشی را بر کاهش بیان پروتئینBDNF ناشی از استرس بررسی کردند. فعالیت ورزشی شامل wheel running به مدت سه هفته بود. سپس از هر گروه کنترل و فعالیت ورزشی نیمی از آزمودنی‌ها در معرض استرس قرار گرفتند و همین پروتکل در موش‌های آدرنالکتومی[2] شده نیز اجرا شد. نمونه‌گیری‌ها بلافاصله ۱، ۵، ۱۰ و ۲۴ ساعت پس از قرارگیری در معرض استرس انجام گرفت. نتایج نشان داد که در گروه کنترل + استرس، کاهش معنادار BDNF را در ۱۰ ساعت پس از استرس داشتند و در گروه فعالیت ورزشی افزایش معنادار BDNF در هیپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل و فعالیت ورزشی + استرس نیز افزایش معنادار BDNF تنها بیش از گروه کنترل و کنترل + استرس دیده شد. درحالی‌که در موش‌های آدرنالکتومی-شده کاهش BDNF ناشی از استرس دیده نشده و افزایش معنادار آن بلافاصله و ۱۰ ساعت پس از استرس گزارش شد (۱).

درمان با داروهای ضدافسردگی نیز به افزایش BDNF mRNA در هیپوکامپ موش‌ها می‌انجامد (۱). همچنین نشان داده شده که فعالیت ورزشی موجب افزایش ترشح BDNF در سطوح پروتئینی و BDNF mRNA در هیپوکامپ جوندگان می‌شود (۷)، به همین دلیل فعالیت بدنی، عملکردهای شناختی را به واسطهٔ پیشبرد نورون‌زایی بهبود می‌بخشد (۴۴).

با عنایت به پژوهش‌های گذشته این سؤال مطرح می‌شود که چه نوع فعالیت ورزشی استقامتی یا مقاومتی و با چه شدت و مدتی بیشترین اثر را بر سلامت مغز دارد. در نتیجه هدف ما در پژوهش حاضر مقایسهٔ دو نوع فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی با شدت‌های متفاوت بر سطوح پروتئین BDNF و کورتیزول بود.

روش تحقیق

آزمودنی‌ها

۱۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۷۰ گرم و سن ۱۰ هفته، به‌طور تصادفی در سه گروه تمرین استقامتی (n = ۵۰)، تمرین مقاومتی (n = ۵۰) و گروه کنترل (n = ۵۰) جایگزین شدند.

1 - Adlard and Cotman

۲ - بیرون آوردن غدد فوق‌کلیوی از طریق عمل جراحی

دمای محیط ۲۲ – ۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۶۵ – ۵۵ درصد بود و چرخهٔ روشنایی – تاریکی موش‌ها ۱۲: ۱۲ تنظیم شد. آب و غذا (پلت) به‌طور نامحدود در اختیار موش‌ها قرار گرفت و یک روز در میان قفس آنها شسته و ضدعفونی شد. هفته‌ای یک بار در روز شروع دورهٔ تمرینی جدید، کلیهٔ موش‌های گروه‌های تمرینی و گروه کنترل وزن شدند. به‌منظور سازگاری با محیط زندگی جدید، پس از انتقال موش‌ها به آزمایشگاه حیوانات و قرارگیری در قفس‌ها به مدت یک هفته بدون تمرین در قفس‌ها زندگی کردند و فقط هنگام شست-وشوی قفس‌ها، جابه‌جا شدند و پس از آن به مدت یک هفته برای آشناسازی با دویدن روی نوارگردان و بالا رفتن از نردبان مخصوص تمرینات مقاومتی جوندگان (نردبان به ارتفاع ۱ متر و فاصلهٔ پله‌ها ۲ سانتی‌متر از یکدیگر و شیب ۹۰ درجه)، موش‌های گروه استقامتی و مقاومتی تمرینات آشناسازی را انجام دادند و موش‌های گروه کنترل بدون تمرین در قفس‌های خود ماندند.

تمرینات آشناسازی گروه استقامتی شامل راه رفتن و دویدن روی نوار گردان با سرعت ۸ تا ۹ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه بود و تمرینات آشناسازی گروه مقاومتی سه بار بالا رفتن از نردبان مخصوص بدون وزنه بود.

برنامهٔ تمرین

پس از آشناسازی موش‌ها با دویدن روی نوار گردان، برنامهٔ تمرینات استقامتی شروع شد. تمرین استقامتی فزاینده (دویدن روی نوار گردان) ۱۰ تا ۶۰ دقیقه سه جلسه در هفته و با شدت ۸۰ – ۶۰ درصدVO2max (سرعت m/min ۲۵ – ۸) و بدون شیب بود (۳۱، ۱۶). تمرینات هر جلسه شامل سه دقیقه گرم کردن با سرعت ۸ متر در دقیقه بود و سپس هر دقیقه، ۲ متر به سرعت اضافه می‌شد تا به شدت مورد نظر آن جلسه از تمرین می‌رسید و در طول ۸ هفته نیز به‌تدریج به سرعت و مدت زمان دویدن موش‌ها روی نوار گردان اضافه شد (۳۱، ۱۶). در انتهای هر جلسهٔ تمرینی، پس از سرد کردن، موش‌ها از روی نوار گردان برداشته می‌شدند. در دو هفتهٔ آخر مدت تمرین ۶۰ دقیقه و با سرعت m/min ۲۵ بود، تا تغییرات احتمالی، پاسخ به افزایش شدت تمرین در آخرین جلسات در هفتهٔ آخر نباشد.

در ابتدای برنامهٔ تمرینی مقاومتی به‌منظور گرم کردن، موش‌ها سه بار بدون وزنه و استراحت بین تکرارها از نردبان بالا رفتند. سپس وزنه‌های مورد نظر آن جلسهٔ تمرینی به دم موش‌ها متصل می‌شد. در هفته‌های آخر

برای جلوگیری از صدمه و آسیب‌دیدگی دم موش‌ها باتوجه به افزایش وزنه‌ها، به چندین نقطهٔ متفاوت از دم موش وزنه متصل می‌شد. برای شدت اولیه برای شروع برنامهٔ تمرین مقاومتی ۵۰ درصد وزن بدن حیوان بود. در جلسهٔ آخر هر هفتهٔ تمرینی پس از اتمام برنامهٔ تمرینی مربوط به آن جلسه، برای به دست آوردن 1RM جدید به‌منظور افزایش شدت تمرین در هفتهٔ بعد، به بیشترین وزنهٔ حمل‌شده توسط موش در آن جلسه یک وزنهٔ ۳۰ گرمی اضافه و اجازه داده شد موش یک تکرار را با آن انجام دهد. پس از ۲ دقیقه استراحت وزنهٔ ۳۰ گرمی دیگری به وزنهٔ قبلی اضافه شد و این عمل تا زمانی که موش قادر به بالا بردن وزنه نبود، ادامه یافت. وزنهٔ جدید به‌عنوان وزنهٔ شروع برای جلسهٔ آینده در نظر گرفته شد. تعداد تکرارها برای اضافه کردن وزنه‌های ۳۰ گرمی حداکثر ۸ – ۶ تکرار بود و در جلسهٔ بعدی با ۵۰، ۷۵ و ۹۰ درصد هر کدام دو تکرار و یک تکرار با ۱۰۰ درصد وزن وزنه تمرین انجام گرفت (۲۳).

جمع‌آوری اطلاعات

نمونه‌ها در آغاز دورهٔ تمرینی، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ چهارم و ۲۴ ساعت، ۳ و ۵ روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم جمع‌آوری شدند. به این صورت که پس از بیهوش کردن موش و وزن‌کشی آن، قفسهٔ سینهٔ موش باز شده و به‌منظور جمع‌آوری خون سرخرگی، خونگیری مستقیم از بطن چپ انجام گرفت. سپس خون گرفته‌شده در لوله‌های آزمایش حاوی آپروتینین ریخته شد تا از تجزیهٔ پروتئینی در آن جلوگیری شود. پس از ۱۰ دقیقه قرار گرفتن در محیط آزمایشگاه به کمک سانتریفیوژ، سرم‌ها جدا شد و بلافاصله در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد برای انجام آزمایش‌های بعدی نگهداری شد.

به‌دلیل وجود ریتم شبانه‌روزی در ترشح هورمون کورتیزول و BDNF کلیهٔ نمونه‌ها از ساعت ۸ تا ۱۲ ظهر گرفته شد، به این صورت که در کلیهٔ مراحل نمونه‌گیری ابتدا نمونه‌های مربوط به گروه مقاومتی، سپس گروه استقامتی و بعد گروه کنترل جمع‌آوری شد.

به‌منظور سنجش مقدار BDNF سرم از کیت مربوط به سنجش مقدار BDNF سرم مخصوص موش‌های صحرایی ساخت شرکت کازوبایو ژاپن[1]، با درجهٔ حساسیت pg/ml ۷/۸ و به روش ELISA استفاده شد.

1 - Cusabio biotech

همچنین برای سنجش مقدار کورتیزول سرم موش‌های صحرایی از کیت مربوط ساخت شرکت دیاگنوستیک[1] کشور کانادا، با درجهٔ حساسیت μg/dl ۰/۴ و به روش ELISA استفاده شد.

روش‌های آماری

از آزمون کلوموگروف – اسمیرنوف به‌منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، آزمون آنالیز واریانس تکراری با چند عامل برای بررسی تعامل عامل زمان و فعالیت ورزشی، آزمون آنالیز واریانس یکسویه (ANOVA) برای مقایسهٔ هر متغیر در مراحل اندازه‌گیری در گروه‌های کنترل، مقاومتی و استقامتی استفاده شد. همچنین به‌منظور بررسی ارتباط بین دو متغیر BDNF و کورتیزول از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. در کلیهٔ آزمون‌های آماری سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. کلیهٔ محاسبات از طریق رایانه و با استفاده از نرم‌افزار SPSS13 انجام گرفت و به‌منظور رسم نمودارها از نرم‌افزار excel 2010 استفاده شد.

نتایج و یافته‌های تحقیق

میانگین تغییرات شاخص BDNF و کورتیزول در شروع و مراحل مختلف تمرین و پس از آن در جدول ۱ و آماره‌های مربوط به آزمون‌های آماری آنها نیز در جدول ۲ ارائه شده است.

آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که نوع فعالیت ورزشی صرف‌نظر از عامل زمان تأثیر معناداری بر سطوح BDNF سرم دارد ($F_{۲و۸}$= ۳۴/۵۳۹ ،P = ۰/۰۰). همچنین تعامل معناداری بین زمان و نوع فعالیت ورزشی بر سطوح BDNF سرم دیده شد ($F_{۸و۳۲}$= ۱۷/۹۳۷ ،P = ۰/۰۰). باتوجه به شکل ۱، در شروع دوره تفاوت معناداری بین میانگین‌های سه گروه مشاهده نشد (P> ۰/۰۵) و در ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ چهارم افزایش شدید سطوح BDNF در گروه مقاومتی و همچنین افزایش در گروه استقامتی دیده شد که باتوجه به جدول ۲ تفاوت بین گروه‌ها از نظر آماری معنادار بود و آزمون تعقیبی بن فرونی تفاوت معنادار (P = ۰/۰۱۴) را بین گروه کنترل و تمرین مقاومتی نشان داد. همچنین در ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم هر سه گروه کاهش در سطوح BDNF داشتند که نتایج جدول ۲ نشان داد تفاوت بین

1 - Diagnostics biochem

گروه‌ها از نظر آماری معنادار است و آزمون تعقیبی بن فرونی تفاوت معنادار (P = ۰/۰۴۷) را بین گروه کنترل و تمرین مقاومتی نشان داد.

جدول ۱ – میانگین و انحراف استاندارد BDNF و کورتیزول در گروه‌های تمرینی و کنترل

	BDNF(pg/ml)		
	کنترل (C)	مقاومتی (RT)	استقامتی (ET)
شروع دوره	۶۵/۳۴± ۳۱/۲۹	۶۵/۳۴ ± ۳۱/۲۹	۶۵/۳۴ ± ۳۱/۲۹
۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین در هفتهٔ چهارم	۶۵/۳۴ ± ۳۱/۲۹	۱۲۲/۶۸ ± ۳۹/۵۵	۹۲/۳۵ ± ۴۸/۲۴
۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم	۵۰/۴ ± ۱۵/۸۱	۷۸/۴۴ ± ۴۱/۱۸	۵۱/۰۶± ۱۲/۱
سه روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم	۴۱/۲۸ ± ۵/۱	۶۲/۰۴ ± ۳۳/۸۶	۷۰/۶۶ ± ۳۵/۲۸
پنج روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم	۴۸/۸ ± ۷/۲۳	۵۵/۱۹ ± ۱۵/۰۵	۶۸/۷۶ ± ۱۹/۱۱
	Cortisol(µg/dl)		
	کنترل (C)	مقاومتی (RT)	استقامتی (ET)
شروع دوره	۴/۱۲ ± ۰/۴۶	۵/۳ ± ۱ /۲	۵/۳± ۱/ ۲
۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین در هفتهٔ چهارم	۴/۱۶ ± ۱/۵۷	۶/۳۸± ۱/۱۶	۶/۵۶± ۲/۰۹
۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم	۷/۴۵ ± ۱/۶۴	۷/۸± ۱/۰۲	۹/۷۵± ۰/۲۵
سه روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم	۵/۲۷± ۱/۳۱	۶/۹۵± ۲/۳۲	۷/۸۶± ۱/۷۶
پنج روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم	۴/۷± ۰/۳	۶/۷۹± ۱/۹۱	۷/۴۴± ۳/۰۳

جدول ۲ – نتایج آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) متغیر BDNF و کورتیزول در مراحل مختلف نمونه‌گیری

	BDNF		Cortisol	
	مقدار F	ارزش P	مقدار F	ارزش P
۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ چهارم	۴/۸۲۱	۰/۰۱۷	۵/۴۴۴	۰/۰۱۲
۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم	۴/۳۹۲	۰/۰۲۴	۶/۷۹۲	۰/۰۰۸
سه روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین هفتهٔ ششم	۳/۸۸۷	۰/۰۳۳	۱۰/۱۹۴	۰/۰۰۲
پنج روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین هفتهٔ هشتم	۳/۸۷۴	۰/۰۳۷	۴/۵۲۹	۰/۰۲۶

البته آزمون توکی تفاوت معناداری را بین گروه تمرین مقاومتی و استقامتی نیز نشان داد (P = ۰/۰۴۶) و بیانگر آن است که تمرین مقاومتی تأثیر بیشتری بر میانگین داشته است. سه روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین، تفاوت بین گروه‌ها معنادار بود و آزمون بن فرونی (P = ۰/۰۳۷) تفاوت را بین گروه کنترل و استقامتی نشان داد، همچنین پنج روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین تفاوت معنادار بین گروه کنترل و استقامتی در متغیر BDNF دیده شد. تغییرات BDNF در گروه‌های مورد بررسی و مراحل مختلف اندازه‌گیری در شکل ۱ ارائه شده است.

آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که نوع فعالیت ورزشی صرف‌نظر از عامل زمان تأثیر معناداری بر سطوح کورتیزول سرم دارد (P = ۰/۰۱۷، ۲۳/۰۶۴ =$F_{۱/۰۰۲ و ۳/۰۰۶}$).

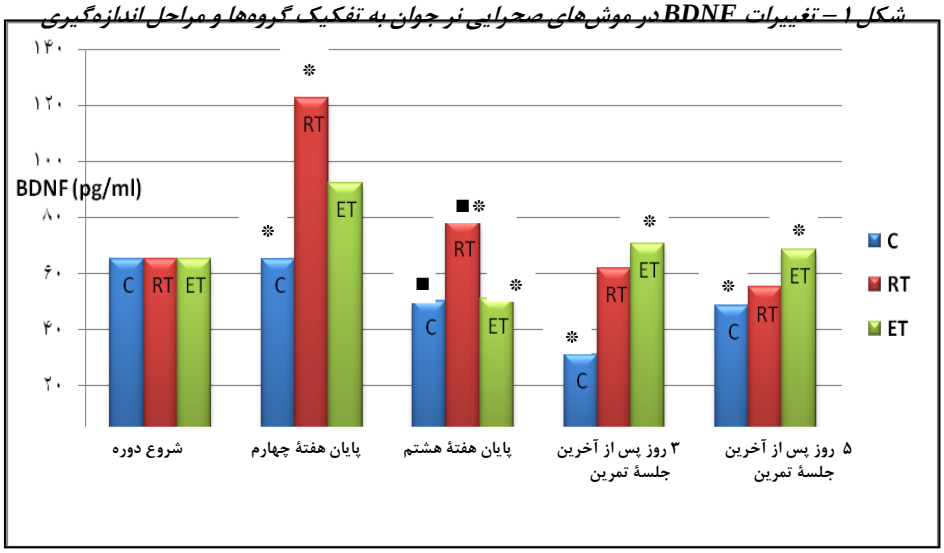
نتایج آزمون آماری تعامل معناداری بین زمان و نوع فعالیت ورزشی بر سطوح کورتیزول سرم نشان نداد ($F_{۲/۰۵۹ و ۶/۱۷۷}$= ۰/۷۶۷ ،P = ۰/۵۰۸). باتوجه به شکل ۲، در شروع دوره تفاوت معناداری بین میانگین‌های سه گروه مشاهده نشد (P> ۰/۰۵) و تا سه روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین افزایش و کاهش سطوح کورتیزول در گروه‌های تمرینی مشابه هم بود.

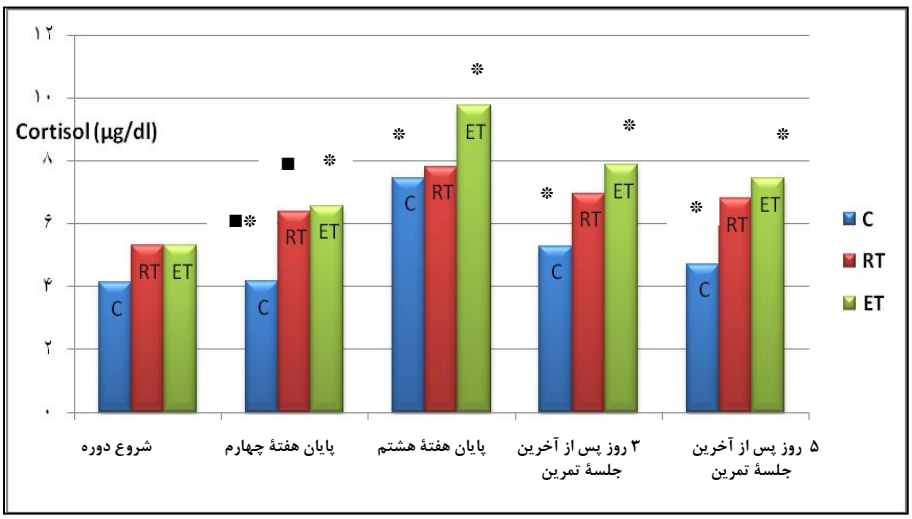
۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ چهارم سطوح کورتیزول افزایش یافت. نتایج جدول ۲ تفاوت معنادار را بین گروه کنترل و تمرین مقاومتی و گروه کنترل و تمرین استقامتی نشان داد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفتهٔ هشتم نیز افزایش سطوح کورتیزول ادامه داشت و نتایج جدول ۲ همچنان تفاوت را معنادار نشان داد و آزمون تعقیبی بن فرونی تفاوت معناداری را بین گروه کنترل و گروه‌های تمرینی نمایش داد.

شکل ۲ نشان می‌دهد که سه روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین، هر سه گروه کاهش در سطوح کورتیزول سرم داشتند. نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد تفاوت بین گروه‌ها از نظر آماری معنادار است و آزمون تعقیبی بن فرونی تفاوت معنادار (P = ۰/۰۰۳) را بین گروه کنترل و تمرین مقاومتی و کنترل و تمرین استقامتی (P = ۰/۰۰۸) نشان داد، البته کاهش سطوح کورتیزول گروه تمرین استقامتی در این مرحله اندکی بیشتر از گروه تمرین مقاومتی بود. باتوجه به شکل ۲، در روز پنجم پس از آخرین جلسهٔ تمرین، گروه تمرین مقاومتی به کاهش سطوح کورتیزول ادامه داد، درصورتی‌که سطوح کورتیزول گروه تمرین استقامتی به‌طور تقریبی در همان سطح باقی ماند. اما نتایج جدول ۲ همچنان تفاوت معنادار را بین گروه کنترل و تمرین استقامتی نشان داد. این سطوح در گروه‌های تمرینی همچنان بالاتر از سطوح پایه بود.

نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد بین تمرین استقامتی و مقدار کورتیزول رابطهٔ معناداری وجود ندارد. هرچند در شروع دوره، رابطه معکوس و در بقیهٔ مراحل رابطه مستقیم است اما این ارتباط در سطح P = ۰/۰۵ معنادار نیست. تغییرات کورتیزول در گروه‌های مورد بررسی و مراحل مختلف اندازه‌گیری در شکل ۲ نشان داده شده است.

شکل ۱ – تغییرات BDNF در موش‌های صحرایی نر جوان به تفکیک گروه‌ها و مراحل اندازه‌گیری





شکل ۲ – تغییرات کورتیزول در موش‌های صحرایی نر جوان به تفکیک گروه‌ها و مراحل اندازه‌گیری

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر اثر فعالیت ورزشی مقاومتی و استقامتی بر سطوح پروتئین BDNF و کورتیزول سرم بررسی شد. نتایج نشان داد که سطوح پروتئین BDNF در گروه تمرین مقاومتی در پایان هفتهٔ چهارم که میانگین وزنهٔ جابه‌جا شده توسط حیوانات ۱۰۴ درصد وزن بدن حیوان بود، افزایش چشمگیری (در حدود ۲ برابر زمان پیش از شروع تمرین) داشت و به ایجاد تفاوت معنادار بین گروه کنترل و مقاومتی منجر شد (۰/۰۵ >P). درحالی‌که با افزایش شدت تمرین در پایان هفتهٔ هشتم (میانگین وزنهٔ جابه‌جاشده توسط حیوان حدود ۱۳۰ درصد وزن بدن او) سطوح پروتئین BDNF کاهش یافت ولی باز هم نسبت به گروه کنترل از نظر آماری تفاوت معناداری نشان داد (۰/۰۵ >P). در ادامهٔ بررسی‌ها، این افت BDNF در سه و پنج روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در گروه مقاومتی ادامه داشت، اما از نظر آماری تفاوت معناداری بین گروه مقاومتی و گروه کنترل دیده نشد و سطوح پروتئین BDNF در این مراحل نسبت به گروه کنترل بالاتر بود.

در گروه تمرین استقامتی نیز در پایان هفتهٔ چهارم که شدت تمرین به حدود ۲۰m/min رسید، سطوح پروتئین BDNF نیز افزایش یافت که از نظر آماری معنادار نبود (۰/۰۵ <P). در پایان هفتهٔ هشتم که شدت تمرین ۲۵m/min بود، سطوح پروتئین BDNF مانند گروه مقاومتی کاهش یافت و از نظر آماری معنادار بود (۰/۰۵ >P)، در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی باتوجه به نتایج به‌دست آمده، به‌نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی تأثیر بیشتر و بهتری بر مقدار پروتئین BDNF دارد. کاهش BDNF تا سه روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین در پایان هفتهٔ هشتم ادامه داشت (۰/۰۵ >P) و پنج روز پس از آخرین جلسهٔ تمرین تقریباً در همان سطح باقی ماند که در این مرحله نیز نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری را نشان داد (۰/۰۵ >P).

در پژوهش حاضر سطوح BDNF سرم اندازه‌گیری شد. زیرا BDNF می‌تواند از سد خونی – مغزی در هر دو جهت عبور کند و تأثیر پلاکت‌ها در این اندازه‌گیری بسیار اندک است. بخش عمده‌ای از BDNF موجود در گردش خون از سیستم عصبی مرکزی نشأت می‌گیرد اما به‌دلیل اینکه قابلیت عبور دوطرفه از سد خونی – مغزی را دارد (۴۳)، سنجش آن در خون مشخص‌کنندهٔ بازتابی از سنتز آن در سیستم عصبی مرکزی است.

سطوح BDNF سرم بیش از ۲۰۰ برابر بالاتر از سطوح آن در پلاسما است. سطوح BDNF پلاسما بازتابی از مقدار ذخیره‌شدهٔ آن در پلاکت‌هاست (۴۸).

همان‌طورکه در پژوهش‌های پیشین نیز نشان داده شده، افزایش کوتاه‌مدت BDNF ناشی از فعالیت ورزشی که با روش ELISA اندازه‌گیری شده، از این جنبه اهمیت دارد که این روش هر دو Pro-BDNF و BDNF کامل را اندازه‌گیری می‌کند (۵۴، ۳۵). نتایج پژوهش‌های مختلف در زمینهٔ تأثیر تمرین بر BDNF نشان می‌دهد که BDNF نسبت به روش تمرین، شدت و مدت تمرین و حتی شیوهٔ اندازه‌گیری آن بسیار حساس است.

باتوجه به نتایج پژوهش حاضر و پژوهش‌های دیگر، فعالیت ورزشی استقامتی که به‌طور عمده به‌صورت دویدن‌های اجباری روی نوار گردان (مانند پژوهش حاضر) و دویدن‌های اختیاری به‌وسیلهٔ wheel running اجرا می‌شود، در شدت‌های کم موجب افزایش اندک در سطوح BDNF می‌شود، ولی این افزایش در سطح $P< ۰/۰۵$معنادار نیست. به‌نظر می‌رسد اگر شدت تمرین در سطح متوسط باشد، موجب افزایش معنادار سطوح پروتئین BDNF می‌شود (۷۲، ۶۴، ۶۰، ۲۹، ۱۸، ۶، ۲، ۱).

فعالیت ورزشی مقاومتی هم که در هفتهٔ چهارم باعث افزایش معنادار BDNF شده بود، با شدت ۱۰۴٪ = 1RM وزن بدن حیوان انجام گرفته بود که شدتی حدود متوسط داشت. به‌تازگی گزارش شده است که عضلات اسکلتی نیز قادر به بیان BDNF هستند (۷۲). اگرچه زمان بیان BDNF پس از یک جلسه فعالیت ورزشی نشان می‌دهد که افزایش کوتاه‌مدت BDNF در سرم دلیل دیگری به‌جز عضلات اسکلتی نیز دارد و افزایش طولانی‌مدت BDNF پلاسما تا حدودی به تنظیم افزایشی بیان BDNF در عضلات اسکلتی وابسته است (۷۲).

در گزارش پژوهش گومز پینیلا و همکاران (۲۰۰۲) آمده است که پس از ۳ روز فعالیت ورزشی اختیاری سطوح BDNF mRNA، ۱۵۶ درصد و سطوح پروتئین آن ۱۲۳ درصد در نخاع کمری افزایش یافت و پس از هفت روز هنوز هر دو سطح به‌طور معناداری بیشتر از سطوح قبل از تمرین آن بود. همچنین با افزایش سطوح BDNF mRNA و پروتئین آن در نخاع کمری، سطوح پروتئین BDNF عضلهٔ نعلی کاهش یافت، در نتیجه احتمال دارد که BDNF ساخته‌شده در عضلات به جسم سلولی نورون‌های حرکتی مرتبط با آنها انتقال یابد و

احتمالاً جزء پاسخ‌های هماهنگی بین نخاع و عضلات است (۱۹). بنابراین شاید یک دلیل افزایش بیشتر سطوح BDNF به‌واسطهٔ تمرینات مقاومتی در پایان هفتهٔ چهارم اثر بیشتر این نوع فعالیت بر عضلات اسکلتی و ترشح BDNF از آنها به اضافهٔ ترشح آن از مغز باشد.

آستانهٔ لاکتات در موش‌های نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۳۳۰ – ۳۰۰ گرم هنگام آشنایی با دویدن روی نوار گردان در سرعت ۲۰ m/min اتفاق می‌افتد (۶۳، ۵۳). در پژوهش سویا و همکاران (۲۰۰۷) برنامهٔ تمرینی شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان در هر جلسه در روز و به مدت هفت جلسه طی ۱۰ روز بود. پس از آن موش ها در دو گروه فعالیت ورزشی شدید بالای آستانه لاکتات (۲۵ m/min) و سبک زیر آستانه لاکتات (۱۵ m/min) به مدت ۳۰ دقیقه روی نوار گردان دویدند. نتایج نشان داد پس از حدود ۲۰۰ دقیقه از قطع فعالیت ورزشی، سطوح BDNF در گروهی که با شدت متوسط ۲۵ m/min دویده بودند، تقریباً ثابت ماند، درصورتی‌که در گروهی که با شدت کم (۱۵m/min) دویدند، سطوح BDNF افزایش یافت (۵۷). در پژوهش حاضر نیز سطوح BDNF گروه تمرین استقامتی که با سرعت ۲۵ m/min دویده بودند، پس از قطع تمرین در ۳ و ۵ روز بعد از تمرین تقریباً ثابت ماند.

گلد و همکاران[1] (۲۰۰۳) گزارش کردند یک جلسه فعالیت ورزشی طولانی‌مدت (۳۰ دقیقه رکاب زدن در شدت برابر با۶۰ درصد %VO2max موجب افزایش معنادار BDNF سرم در افراد سالم و بیماران مبتلا به MS شد (۱۸). روجاس وگا و همکاران[2] (۲۰۰۶) نیز گزارش کردند که یک جلسه فعالیت ورزشی فزاینده در ورزشکاران (با شدتی برابر VO2max = ۵۶/۶ ± ۸/۶ $ml.kg^{-1}\ min^{-1}$) به افزایش معنادار BDNF سرم منجر شد. درحالی‌که ۱۰ دقیقه فعالیت ورزشی متوسط برای افزایش معنادار BDNF سرم نسبت به سطوح پیش از تمرین آن کافی نیست (۴۷) که این نتایج مشابه نتایج پژوهش زولادز و همکاران (۲۰۰۸) (۷۲) بود. یافته‌های اخیر بیانگر این است که علاوه‌بر شدت فعالیت ورزشی (۴۷، ۱۵) مدت اجرای آن و سطح آمادگی آزمودنی‌ها نیز در تغییرات BDNF ناشی از فعالیت ورزشی نقش دارند. در پژوهش حاضر نیز شدت تمرین در هفتهٔ هشتم متوسط بود و باتوجه به اینکه مدت اجرای آن ۶۰ دقیقه طول کشید، می‌تواند یک دلیل دیگر مهار افزایش BDNF باشد.

1 . Gold & et al
2 .Rojas Vega & et al

پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که سطوح نوروتروفین‌ها پس از یک جلسه فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت افزایش می‌یابد، اما پس از حدود چهار هفته تمرین دیگر افزایش پیدا نمی‌کند (۴۹). همچنین پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند سطوح پروتئین BDNF در موش‌های صحرایی بین دو تا شش ماهگی افزایش می‌یابد، اما پس از آن تا ۱۸ ماهگی در همین سطح بالا باقی می‌ماند (۲). بنابراین سازوکار مشابهی می‌تواند عدم افزایش بیشتر را پس از دورهٔ تمرینی در پژوهش حاضر توضیح دهد.

افزایش BDNF پلاسما ناشی از فعالیت ورزشی به روش‌های گوناگونی برای بدن مفید است. این روش‌ها شامل سازوکارهایی است که از طریق آن خلق و خو بهتر شده و از استحالهٔ نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی جلوگیری می‌شود و حتی موجب پیدایش و تکامل عروق خونی جدید در عضلهٔ قلبی و اسکلتی می‌شود (۲۸، ۹). همچنین در درمان افسردگی به‌کار می‌رود، اما بیشترین تأثیر BDNF که بررسی نیز شده، اثر آن بر سلول‌های عصبی موجود در سیستم عصبی مرکزی و محیطی است. از C-fos[1] به‌عنوان یک نشانگر برای نشان دادن فعالیت نورون‌ها استفاده می‌شود. در پژوهش‌های پیشین آمده است که بیان پروتئین C-fos در هیپوکامپ پس از یک جلسه فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت در موش‌های صحرایی به شدت و مدت فعالیت ورزشی روی نوار گردان وابسته است (۳۳) و در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ، C-fos mRNA پس از فعالیت ورزشی دویدن با شدت کم و متوسط به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. سویا و همکاران (۲۰۰۷) با اندازه‌گیری C-fos نشان دادند که به‌دنبال ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی دویدن روی نوار گردان در سرعت‌های m/min ۲۵ و ۱۵، بیان C-fos نیز افزایش یافت و به این معناست که در پاسخ به فعالیت ورزشی با شدت‌های مذکور، نورون‌های هیپوکامپ فعال می‌شوند و این پاسخ به شدت فعالیت ورزشی وابسته است (۶۴).

در پژوهش حاضر که از همین شدت‌ها برای تمرین موش‌های صحرایی استفاده شد، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش BDNF ناشی از فعالیت ورزشی بازتابی از فعالیت نورون‌ها در سیستم عصبی است که همان تأثیری است که پژوهش‌های بسیاری به‌منظور تحقق این فرضیه انجام گرفته است. فعالیت ورزشی می‌تواند عملکرد

---

۱ - در زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک، پروتئینی است که از طریق ژن FOS کد می‌شود و در پاسخ به بسیاری از سیگنال‌های خارج‌سلولی مانند عوامل تنظیم افزایش می‌یابد و از سلول در مقابل آسیب سلولی محافظت می‌کند.

نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی را بهبود بخشد و از استحالهٔ آنها که پاسخی است به افزایش سن یا بیماری‌های دستگاه عصبی، جلوگیری کند.

به‌تازگی گزارش شده است که عضلات اسکلتی نیز قادر به بیان BDNF هستند (۸). اگرچه زمان بیان BDNF پس از یک جلسه فعالیت ورزشی نشان می‌دهد که افزایش کوتاه‌مدت BDNF در سرم، دلیل دیگری به‌جز عضلات اسکلتی دارد و افزایش طولانی‌مدت BDNF پلاسما تا حدودی به تنظیم افزایشی بیان BDNF در عضلات اسکلتی وابسته است (۷۲).

در پژوهش حاضر، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین در هفته‌های چهارم و هشتم، سطوح BDNF در گروه تمرین مقاومتی بالاتر بود. شاید تا حدودی به دلیل تحریکات بیشتر این نوع تمرین بر عضلات اسکلتی باشد.

در پژوهش لوماتزش و همکاران[1] (۲۰۰۵) نشان داده شد که ارتباط منفی بین BDNF پلاسما و وزن بدن در آزمودنی‌های سالم وجود دارد بنابراین احتمال دارد دلیل دیگر کاهش BDNF به مرور زمان افزایش وزن حیوانات نیز باشد (۳۴).

پس از فعالیت ورزشی طولانی‌مدت، سطوح کورتیزول سرم به‌دلیل افزایش نیاز به انرژی افزایش می‌یابد (۵۶). افزایش کورتیزول موجب ذخیرهٔ گلوکز و به ویژه گلیکوژن عضله از طریق استفاده از اسیدهای چرب آزاد می‌شود. در پژوهش ادلارد و کاتمن[2] (۲۰۰۴) همان‌طور که پیشتر ذکر شد، نشان داد که مشابه نتایج پژوهش حاضر، فعالیت ورزشی سطوح پروتئین BDNF را افزایش می‌دهد (۱).

باتوجه به نتایج پژوهش‌هایی که روی موش‌های آدرنالکتومی‌شده، در موش‌هایی که فعالیت ورزشی انجام دادند (با و بدون استرس)، سطوح پروتئین BDNF افزایش معناداری داشت (۱). فعالیت ورزشی به‌عنوان یک واکنش استرس‌زا برای بدن به افزایش سطوح کورتیزول منجر می‌شود. افزایش کورتیزول ناشی از فعالیت ورزشی در پژوهش حاضر همسو با پژوهش‌های ادلارد و کاتمن (۲۰۰۴) و سویا و همکاران[3] (۲۰۰۷) است (۱،۶۳).

1 . Lommatzsch & et al
2 . Adlard & Contman
3 . Soya & et al

هیپوکامپ دارای هر دو نوع گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدهاست که هر دو این گیرنده‌ها، عملکرد گلوکوکورتیکوئیدها را واسطه‌گری می‌کنند (۶۹). ورود کورتیزول به هیپوکامپ موجب کاهش تحریک‌پذیری و سرکوب LTP[1] می‌شود (۵۷) که ممکن است به اختلال در یادگیری و حافظهٔ فضایی منجر شود.(۵،۲۴،۳۶، ۶۲،۶۹)همان‌طور که در نتایج پژوهش های بسیاری آمده است، تمرینات استقامتی در مقایسه با تمرینات مقاومتی به افزایش بیشتر کورتیزول منجر می‌شود و به‌دلیل قابلیت ورود کورتیزول به مغز و همان‌طور که بیان شد به علت وجود گیرنده‌های آن در سیستم عصبی مرکزی، شاید دلیل دیگر عدم افزایش شدید سطوح BDNF در پایان هفتهٔ هشتم، ترشح بیشتر کورتیزول در این هفته به سبب افزایش شدت و مدت برنامهٔ تمرینی و ورود کورتیزول به مغز و مهار سنتز و ترشح BDNF باشد. همچنین به‌دلیل اینکه تمرینات استقامتی به افزایش کمتر سطوح در هفته‌های تمرینی در گروه استقامتی نسبت به گروه مقاومتی منجر شده است، شاید به‌دلیل افزایش بیشتر کورتیزول در گروه استقامتی و اثر مهاری آن روی BDNF باشد.

همچنین نشان داده شده است که سطوح افزایش‌یافتهٔ کورتیزول موجب کاهش BDNF mRNA در هیپوکامپ می‌شود که بیشترین تغییرات در شکنج دندانه‌ای دیده می‌شود (۶۹، ۵۸، ۴۱، ۴۰). ولی این اثر کاهشی ۶ ساعت پس از قطع فعالیت ورزشی به سطوح پایهٔ خود بازمی‌گردد.

نتایج پژوهش سویا و همکاران[2] (۲۰۰۷) نشان داد که ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی روی نوار گردان با شدت متوسط (۲۵ m/min) سطوح کورتیکواسترون‌ها را به‌طور معناداری افزایش داد و پس از حدود ۱ ساعت پس از قطع تمرین به سطوح استراحتی خود بازگشت، ولی دویدن با شدت کم (۱۵m/min) تغییر معناداری روی سطوح کورتیکواسترون‌ها نداشت (۶۴).

گزارش شده است که سطوح کورتیکواسترون سرم پس از ۶۰ دقیقه به سطوح پایه خود بازمی‌گردد، ولی به‌طور کلی سطوح کورتیزول نزد آزمودنی‌های تمرین‌کرده نسبت به آزمودنی‌های تمرین‌نکرده بالاتر است (۲۵) و همان‌طور که انتظار می‌رفت، سطوح کورتیزول در موش‌های گروه تمرین مقاومتی و استقامتی بالاتر از گروه کنترل بود. در پژوهش‌های گذشته نشان داده شد که محدودیت‌های غذایی نیز به افزایش سطوح کورتیزول و

1 . Long term potentiation
2 . Soya & et al

BDNF در مدل‌های متفاوتی از موش‌ها منجر می‌شود و این استرس سبک می‌تواند موجب افزایش BDNF هم شود (۳۲، ۱۰). این استرس در سطح متوسط می‌تواند شکل‌پذیری واسطه‌گری‌شده به‌وسیلهٔ BDNF را افزایش دهد که شامل هر دو یادگیری و حافظه می‌شود، ولی سازوکاری که از طریق آن، این افزایش با وجود افزایش در کورتیزول اتفاق می‌افتد، شناخته نشده است. افزایش BDNF ناشی از فعالیت ورزشی به کورتیزول وابسته نیست، اما پژوهش روی موش‌های فاقد غدد کلیوی نشان داد این فرایند به‌طور کامل غیروابسته به کورتیزول نیست (۱). باتوجه به نتایج پژوهش ادلارد و کاتمن[1] (۱) روی موش‌های صحرایی، فعالیت ورزشی موجب افزایش سطوح کورتیزول هم در فاز روشنایی و هم در فاز تاریکی می‌شود و در برخی پژوهش‌های پیشین آمده است که افزایش سطوح کورتیزول، BDNF را به طور معناداری کاهش می‌دهد. ولی کاهش معنادار سطوح BDNF زمانی به‌طور کامل خود را نشان می‌دهد که سطوح کورتیزول در حدود سه برابر سطوح فیزیولوژیک آن باشد (۱) که در پژوهش حاضر شدت تمرین موجب افزایش سطوح کورتیزول شد، ولی این افزایش در هر دو گروه حدود ۲/۲ برابر سطوح پایه بود. شاید به همین دلیل، باتوجه به افزایش سطوح کورتیزول و کاهش سطوح BDNF در سطح معناداری P = ۰/۰۵ ارتباط معناداری بین سطوح BDNF و کورتیزول دیده نشد.

بین سطوح BDNF و کورتیزول ارتباط معناداری دیده نشد ولی باتوجه به نتایج پژوهش‌های گذشته مبنی‌بر اینکه سطوح گلوکوکورتیکوئیدها با سطوح BDNF ارتباط معکوس دارد، شاید یک دلیل کاهش BDNF در هفتهٔ هشتم در هر دو گروه تمرینی علاوه‌بر شدت تمرین، افزایش سطوح کورتیزول در هر گروه باشد (جدول ۱). همچنین عدم مشاهدهٔ ارتباط معنادار بین سطوح BDNF و کورتیزول احتمالاً به این دلیل است که چون جمع‌آوری نمونه‌ها حداقل ۲۴ ساعت پس از قطع فعالیت ورزشی بوده است، در نتیجه سطوح کورتیزول نسبت به زمان فعالیت ورزشی کاهش یافته و رابطهٔ معناداری بین آنها مشاهده نشده است.

شواهد بسیاری نشان می‌دهد که می‌توان از فعالیت ورزشی به‌تنهایی یا به‌صورت مکمل درمانی همراه با دارو در درمان افسردگی و استرس استفاده کرد (۷۱، ۶۱، ۵۱، ۵۰، ۳۸، ۱۱، ۳). زیرا در بسیاری از موارد، داروهای ضدافسردگی نیز موجب افزایش سطوح پروتئین BDNF می‌شوند. همان‌طور که ذکر شد، یکی دیگر از مزایای

1 . Adlard & Contman

فعالیت ورزشی اثر آن بر سیستم عصبی مرکزی است که می‌توان از آن برای به تعویق انداختن و بهبود بسیاری از بیماری‌های شناختی همچون آلزایمر و زوال عقلی استفاده کرد (۵۹، ۴۵، ۳۰، ۱۸).

فعالیت ورزشی منظم موجب کاهش خطر ابتلا به اختلال‌های شناختی و بیماری‌های مرتبط با آلزایمر و زوال عقل در این افراد می‌شود. آثار دیگر فعالیت ورزشی بر مغز شامل افزایش جریان خون مغز، مصرف گلوکز، فعالیت نورونی در هیپوکامپ و کرتکس حرکتی (۳۷) و افزایش نورون‌زایی (۶۸، ۶۷، ۲۲) است. فعالیت ورزشی، تأثیرات مفیدی روی آسیب‌های مغز و نخاع نیز دارد و علاوه‌بر بهبود عملکرد شناختی و حرکتی مغز، مقاومت آنها به فشارهای وارده به سیستم عصبی مرکزی را افزایش می‌دهد (۷۰، ۳۹، ۲۷، ۲۰). باتوجه به نتایج پژوهش حاضر و پژوهش‌های پیشین همان‌طور که انتظار می‌رفت، فعالیت ورزشی هم از نوع استقامتی و هم فعالیت ورزشی مقاومتی باعث افزایش سطوح BDNF شد که این افزایش نسبت به گروه کنترل در بسیاری از زمان‌های نمونه‌گیری از نظر آماری معنادار بود.

هدف دیگر این پژوهش بررسی تفاوت بین فعالیت ورزشی استقامتی و مقاومتی بر BDNF بود که باتوجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان نتیجه گرفت که در طول دورهٔ تمرینی، فعالیت ورزشی مقاومتی موجب افزایش بیشتر سطوح پروتئین BDNF می‌شود، ولی پس از اتمام دورهٔ تمرینی افزایش سطوح پروتئین BDNF در گروه استقامتی پایداری بیشتری نسبت به افزایش آن در اثر فعالیت ورزشی مقاومتی داشت.

تشکر و قدردانی

در انتها لازم می‌دانم از زحمات بی‌دریغ سرکار خانم سحر دانشور، جناب آقای دکتر محمدرضا عباسی‌فرد، سرکار خانم مریم پورنعمتی، جناب آقای دکتر حق شناس، دکتر شریعت‌زاده، دکتر اسد، و سرکار خانم‌ها قدکساز و حقوقی از پژوهشکدهٔ علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی و سرکار خانم وثوق از مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان شریعتی تشکر و قدردانی کنم. همچنین از همکاری صمیمانهٔ جناب آقای دکتر اکبرنژاد و سرکار خانم دکتر شب‌خیز کمال تشکر را دارم.

منابع و مآخذ

1. Adlard, P. Contman, CW. (2004). "Voluntary exercise protects against stress- induced decreases in brain – derived neurotrophic factor protein expression". Neuroscience, Vol. 124, PP: 985-992.

2. Adlard, P. Perreau, V., Cotman, C.W. (2005). "The exercise – induced expression of BDNF within the hippocampusvaries across life – span". Neurobiology of aging, Vol. 26, PP: 511-520.

3. Altar, C. (1999). "Neurotrophins and depression". Trends pharmacol Sci, Vol. 20, PP: 59-61.

4. Bekinschtien, P. Cammarota, M. Katche, C. Slipczuk, L. Rossato, JL, Goldin, A. Izquierdo, L. Medina, JH. (2008). "BDNF is essential to promote persistence of long – tern memory storage". Proc. Natil. Acad. Sci. USA. Vol. 105, No. 7, PP: 2711-6.

5. Bowman, R., Zrull, M. Luine, V. (2001). "Chronic restraint stress enhances radial arm maze performance in female rats". Brain Res, Vol. 904. PP: 279-289, 32.

6. Cechettia, F., Fochesattob, C. Scopela, D. Nardinb, P. Alberto Goncalvesb, C., Netto, C.A. Siqueira, I. (2008). "Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative stateand BDNF levels in the rat hippocampus". Brain research, Vol. 188. PP: 182-188.

7. Cotman, CW. Berchtold, NC. (2002). "Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity, trends neurosci". Vol. 25, No. 6, PP: 295-301.

8. Cuppini, R., Sartini, S., Agostini, D. (2007). "BDNF expression in rat skeletal muscle after acute and repeated exercise". Arch Ital Biol, Vol. 145, PP: 99-110.

9. Donovan, MJ., Lin, ML. Wiegn, P. (2000). "Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel

Stabilization". Development, Vol. 127, PP: 4531-4540.

10. Duan, W., Guo, Z. Jiang, H., Ware, M. Li X – J., Mattson, M. (2003). "Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression and increases survival in huntingin mutant mice". Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 100, PP: 2911-2916.

11. Duman, R.S. (2002). "Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity". Eur. Psychiatr, Vol. 17, PP: 306-310.

12. Egan, M. F., Kojima, M., Calicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A. Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D. Dean, M. Lu, B. Weinberger, D.R. (2003). "BDNF val66 net polymorphism affects activity – dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function". Cell, Vol. 112, PP: 257-269.

13. Ernfors, P., Kucera, J., Lee, KF., Loring, J., Jaenisch, R. (1995). "Studies on the physiological role of brain – derived neurotrophic factor and neurotrophin – 3 in knockout mice". Int. J. Dev. Biol. Vol. 39, No. 5, PP: 799-807.

14. Fahnestock, M. Garzon, D. Holsinger, R.M.D., Michalski, B. (2002). "Neurotrophic factors and Alzheimers disease". Are we focusing on the wrong molecule? J. Neural transm, Vol. 62, PP: 241-252.

15. Ferris, L.T. Williams, JS, Shen, CL. (2007). "The effect of actue exercise on serum brain – derived neurotrophic factor levels and cognitive function". Med Sci Sports Exerc. Vol. 39, PP: 728-734.

16. Gleeson, T., Baldwin, K.M. (1981). "Cardiovascular response to treadmill exercise in untrained rats". J Appl physiol Res. Vol. 50, No. 6. PP: 1206-1211.

17. Goekint, M., Pauw, K., Roelands, B., Njemini, R., Bautmans, L. Mets, T., Meeusen, R. (2010). "Strength training does not influence serum brain – derived neurotrophic factor". Eur J Appl Physiol, Vol. 110, PP: 285-293.

18. Gold, S.M. Schulz, K., Hartmann, S., Mladek, M. Lang, U. Hellweg, R., Reer, R. Braumann, K., Heesen, C. (2003). "Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain derived neruotropic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls". J. Neuroimmunol. Vol. 138, PP: 99-105.

19. Gomez – Pinilla, F., Ying, Z. Roy, R. Molteni, R. Edgerton, R. (2002). "Voluntary exercise induces a BDNF – Mediated Mechanism that promotes neuroplasticity". Journal of neurophysiology, Vol. 88. PP: 2187-2195.

20. Gomez – Pinilla, F. Ying, Z. Roy, RR. Hodgson, J. Edgerton, R. (2004). "Afferent input modulates neurotrophins and synaptic plasticity in the spinal cord". J Neurophysiol, Vol. 92. PP: 3423-3432.

21. Gould, E., Cameron, H. A. Daniels, D.C. Wooley, C.S. McEwen, B.S. (1992). "Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus". J. Neurosci, Vol. 15, PP: 3462-3650.

22. Gould, E., Tanapat, P., Rydel. T. Hastings, N. (2000). "Molecular and cellular hypothesis of antidepressant action". Biol Psychiatry, Vol. 48, PP: 715-720.

23. Harris, M., Slack, K., Prestosa, D., Hryvniak, D. (2010). "Resistance training improves femoral artery endothelial dysfunction in aged rats". Eur J Appl Phsyiol, Vol. 108, PP: 533-540.

24. Holscher, C. (1999). "Stress impairs performance in spatial water maze learning tasks". Behav Brain Res, Vol. 100. PP: 225-235.

25. Huang, A.M. Jen, C.J., Chen, H.F., Yu, L., Kuo, Y.M., Chen, H.L., (2006). "Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain derived neurotrophic factor". (2006). J. Neural transm. Vol. 113, PP. 803-811.

26. Jacobs, B.L., Van Pragn, H., Gage, F.H. (2000). "Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression". Mol. Psychiatry, Vol. 5, PP: 262-269.

27. Johnson, RA., Rhodes, JS. Jeffrey, SL., Garland, T., Mitchell, GS. (2003). "Hippocampal brain – derived neurotrophic factor but not neurotrophin – 3 increases more in mice selected fur increased voluntary wheel running". Neuroscience, Vol. 121. PP: 1-7.

28. Kermani, P., Hempstead, B. (2007). "Brain – derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis". Trends Cardiovasc Med, Vol. 17, PP: 140-143.

29. Kim, M., Bang, M. Han, T., Ko, Y., Yoon, B., Kim, J., Kang, L., Lee, K., Kim, M.H. (2005). "Exercise increased BDNF and trKB in the contralateral hemisphereof the ischemic rat brain". Brain Research, Vol. 1052. PP: 16-21.

30. Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., Rockwood, K. (2001). "Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons". Arch Neurol, Vol. 58, PP: 498-504.

31. Lawer, J. M., Powers, S.K. Hummeren, J. Martin, A.D. (1993). "Oxygen cost treadmill running in 24 – month – old fisher". 334 rats. Med Sci Sport Exer, Vol. 25, No. 11, PP: 1259-1264.

32. Lee, J. duan, W., Mattson, M. (2002). "Evidence that brain – derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice". J Neurochem, Vol. 82. PP: 1367-1375.

33. Lee, T.H. Jang, M.H., shin, M.C., Lim, B.V., Kim, Y.P., Kim, H., Choi, H.H., Lee, K.S., Kim, E.H., Kim, C.J. (2003). "Dependence of rat hippocampal c-Fos expression on intensity and duration of exercise". Life Sci. 72, PP: 1421-1436.

34. Lommatzsch, M., Zingler, D., schuhbaeck, K., Schloetcke, K. Zingler, C., Schuff – Werner, P. Virchow, J. C. (2005). "The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma". Neurobiol. Aging, Vol. 26, PP: 115-123.

35. Lu, B. (2003). "Pro – region of neurotrophins: role in synaptic modulation". Neuron, Vol. 39. PP: 735-738.

36. Luine, V., Martinez, C., Villegas, M. Magarinos, A., McEwen, B. (1996). "Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance". Physiol Behav, Vol. 59, PP: 27-32.

37. McCloskey, D., Adamo, D., Anderson, B. (2001). "Exercise increases metabolic capacity in the motor cortex and striatum, but not in the hippocampus". Brain Res, Vol. 891. PP: 168-175.

38. Mooren, Frank C. Volker, Klaus. (2005). "Molecular and cellular exercise physiology". Human Kinetics publication, USA

39. Neeper, SA. Gomez – Pinilla, F. Choi, J. Cotman, C. (1995). "Exercise and brain neurotrophins". Nature, Vol. 373. PP: 109.

40. Nibuya, M. Takahashi, M. Russell, D. Duman, R. (1999). "Repeated stress increase catalytic TrKB mRNA in rat hippocampus". Neurosci Lett, Vol. 267, PP: 81-84.

41. Nitta, A., Fukumitsu, H., Kataoka, H., Nomoto, H., Furukawa, S. (1997). "Administration of corticosterone alters intracellular localization of brain – derived neurotrophic factor – like immunoreactivity in the rat brain". Neurosci Lett, Vol. 226, PP: 115-118.

42. Oliff, H., Berchtold, N., Isackson, P. Cotman, C.W. (1998). "Exercise – induced regulation of brain derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus". Brain Res. Mol. Brain Res, Vol. 61, PP: 147-153.

43. Pan, W., Banks, WA., Fasold, MB., Bluth, J., Kastin, AJ (1998). "Transport of brain – derived neurotrophic factor across the blood – brain barrier". Neruopharmacology, Vol. 37, PP: 1553-1561.

44. Ploughman, M. (2008). "Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function". Dev Neurorehabil, Vol. 1, PP: 236-240.

45. Qiang, MA. (2008). "Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biologicalmechanisms on brain health". Neurosci Bull, Vol. 24, No. 4, PP: 265-270.

46. Rhodes, J.S., Van Praag, H., Jeffrey, S., Girard, I. Mitchell, G., Garland Jr, Gage, F.H. (2003). "Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running". Behav. Neurogenesis, Vol. 117, PP: 1006-1016.

47. Rojas Vega, S., Struder, HK. Vera Wahrmann, B., Schmidt, A. Bloch, W., Hollmann, W. (2006). "Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans". Brain Res, Vol. 1121, PP: 59-65.

48. Rosenfeld, RD. Zeni, L., Haniu, M., Talvenheimo, J., Radka, SF. Bennett, L. Miller, JA. Welcher, AA. (1995). "Purification and identification of brian – derived neurotrophic factor tram human serum". Protein Expr Purif, Vol. 6, PP: 467-471.

49. Ruscheweyh, R. Willemer, C., Kruger, K. Duning, T., Warnecke, T., Sommer, J. Volker, K., Ho, H.V. Mooren, F., Knecht, S., Floel, A. (2009). "Physcial activity and memory functions: an interventional study". Neurobiology of aging. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001

50. Russo – Neustadt, A., Beard, R., Cotman, C. (1999). "Exercise, antidepressant medications and enhanced brain derived neurotrophic factor expression". Neuropsychopharmacology, Vol. 21, PP: 679-682.

51. Russo – Neustadt, A., Ha, T., Ramirez, R., Kesslak, J. (2001). "Physical activity – antidepressant treatment combination: impact on brain – derived neurotrophic factor and behavior in an animal model". Behave Brain Res, Vol. 120, PP:87-95.

52. Russo – Neustadt. A.A., Beard, R.C., Huang, Y.M., Cotman, C. W. (2000). "Physcial activity and antidepressant treatment potentiate the expression of

specific brain – derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus". Neuroscience, Vol. 101, PP: 305-312.

53. Saito, T., soya, H. (2004). "Delineation of responsive AVP – containing neurons to running stress in the hypothalamus". Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. Vol. 286, PP: R484-R490.

54. Santi, S., Cappello, S., Riccio, M., Bergami, M., Aicardi, G., Schenk, U. Matteoli, M., Canossa, M. (2006). "Hippocampal neturons recycle BDNF for activity – dependent secretion and LTP maintenance". EMBO J. Vol. 25, PP: 4372- 4380.

55. Sapolsky, R.M. (1993). "Potential behaviorual modification of glucocorticoid damage to the hippocampus". Behav. Brain Res, Vol. 30, PP: 175-182.

56. Savo, D. Barletta, C. Vagiri, D., Letizia, C. (1991). "Adrenocorticotropic hormone, beta – endorphin, cortisol, growth hormone and prolactin circulating levels in nineteen athletes before and after half – marathon and marathon". J Sports Med Phys Fitness, Vol. 3, PP: 401-406.

57. Schaaf, M., Jong, J., Kloet, E., Vreugdenhil, E. (1998). "Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone". Brain Res, Vol. 813, PP: 112-120.

58. Schaaf, M., Siburg, R., Duurland, R., Flutter, M., Oitzl M., Kloet, E., Vreugdenhil, E. (1999). "Corticosterone effects on BDNF mRNA expression in the rat hippocampus during Morris water maze training, Stess.". Vol. 3. PP: 173-183.

59. Schulz, K., Gold, S., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U., Hellweg, R., Reer, R. Braumann, K., Hessen, C. (2004). "Impact of aerobic training on immune – endocrine parameters, neurotrophicfactors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis". Journal of the Neurological Sciences, Vol. 225, PP: 11-18.

60. Selfert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stalknecht, B., Adser, H., Jakobsen, A., Pilegaard, H. Nielsen, H., Secher, N. (2010). "Endurance training enhances BDNF release from the human brain". Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, Vol. 298. PP: 372-377.

61. Shirayama, Y., Chen, A., Nakagawa, S., Russell, D., Duman, R. (2002). "Brain – derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression". J Neurosci, Vol. 22, PP: 3251-3261.

62. Smith, M., Cizza, G. (1996). "Stress – induced changes in brain – derived neurotrophic factor expression are attenuated in aged fischer 344/N rats". Neurobiol Aging, Vol. 17, PP: 859-864.

63. Soya, H., Mukal, A., Deocaris, C.C. Ohiwa, N., Chang, H., Nishijima, T., Fujikawa, T. Togashi, K., Saito, T. (2007). "Threshold like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running; establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. Neurosci. Res.

64. Soya, H., Nakamura, T., Deocaris, C., Kimpara, A., Limura, M., Fujikawa, T., Chang, H., McEwen, B., Nishijima, T. (2007). "BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus". Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 358. PP: 961-967.

65. Tipton, C., Sawka, M. Tate, CH., Terjung, R. (2006). "ACSM's Advanced Exercise Physiology". American college of sports medicine publication, USA.

66. Tsai, SJ. (2003). "Brain – derived neurotrophic factor; a bridge between major depression and Alzheimer's disease?" Med Hypotheses, Vol. 61, PP: 110-113.

67. Van Praag, H., Christie, B., Sejnowski, T., Gage, F. (1999a). "Running enhances neurogenesis, learning and long – term potentiaton in mice". Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 96. PP: 13427-13431.

68. Van Praage, H., Kemperman, G., Gage, F. (1999b). "Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus". Nat Neurosci, Vol. 2, PP: 266-270.

69. Vellucci, S., Parrott, R., Mimmack, M. (2001). "Down – regulation of BDNF mRNA, with no effect on TrKB or glucocorticoid receptor mRNAs, in the porcine hippocampus after acute dexamethosone treatment". Res Vet Sci, Vol. 70, PP: 157-162.

70. Ying, Z., Roy, RR. Edgerton, VR. Gomez – pinilla, F. (2005). "Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury". Exp Neurol, Vol. 193, PP: 411-419.

71. Yoo, H., Tackett, R., Crabbe, J., Bunnell, B., Dishman, R. (2000). "Antidepressant – like effects of physical activity versus imipramine: neonatal clomipramine model". Psychobiology, Vol. 28, PP: 540-549.

72. Zoladz, J.A., Pile, A., Majerczak, J., Grandys, M., Zarpart – Bukowska, J., Duda, K. (2008). "Endurance training increases plasma brain – derived neurotrophic factor concentration in young healthy men". Journal of Physiology and Pharmacology, Vol. 59, PP: 119-132.