Impact of Endurance Training on Oxidative Stress Markers Expression in the Hippocampus of Wistar Rats Following Ischemic Stroke

Bahador Tolabi, Abdolhossein Taheri Kalani*, Mahmoud Nikseresht, Somayeh Bakhtiari Dehbalaei

Department of Exercise Physiology, Ilam Branch, Islamic Azad University, Ilam, Iran

Article Info:

Received: **14 Aug 2024** ***Revised:*** **27 Nov 2024** ***Accepted:*** **7 Dec 2024**

ABSTRACT

Introduction: Oxidative stress (OS) is one of the main factors of neuronal damage during cerebral ischemia. OS leads to the formation of reactive oxygen species (ROS) and triggers several destructive mechanisms, including mitochondrial dysfunction, elevated calcium levels, reperfusion injury, and inflammation. This study aimed to investigate the effects of eight weeks of endurance training on the expression of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in the hippocampus of rats following ischemic stroke. ***Materials and Methods:*** In this experimental study, 21 adult male Wistar rats were randomly assigned to three groups: control, stroke, and stroke + training. Brain ischemic stroke was induced by occluding both common carotid arteries (CCA) for 45 minutes. The training group underwent treadmill running at speeds ranging from 18 to 30 meters per minute, with sessions lasting 20 to 50 minutes, five days per week for eight weeks. Forty-eight hours after the final training session, the rats were sacrificed, and the gene expression of SOD and protein expression of MDA in the hippocampus were analyzed. ***Results:*** Ischemic stroke resulted in a significant increase in MDA protein expression and a decrease in SOD gene expression in the hippocampus of rats compared to the control group. However, endurance training significantly reduced MDA protein expression and enhanced SOD gene expression in the hippocampus of rats following ischemic stroke. ***Conclusion:*** Endurance training increased SOD gene expression and decreased MDA protein expression, leading to reduced OS and enhanced antioxidant defense in rats following brain ischemic stroke. These findings highlight the potential of physical exercise as a therapeutic strategy for reducing oxidative damage after ischemic events.

Keywords:

1. Reactive Oxygen Species
2. Exercise
3. Brain Ischemia
4. Reperfusion Injury
5. Malondialdehyde

Corresponding Author: Abdolhossein Taheri Kalani

Email: *htaheriedu@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]

شفای خاتم

اثر تمرین استقامتی بر بیان نشانگرهای فشار اکسایشی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی ویستار متعاقب سکته ایسکمیک

بهادر طولابی، عبدالحسین طاهری کلانی*، محمود نیک‌سرشت، سمیه بختیاری ده‌بالائی

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ایلام، دانشگاه آزاد اسلامی، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۲۴ مرداد ۱۴۰۳ **اصلاحیه:** ۷ آذر ۱۴۰۳ **پذیرش:** ۱۷ آذر ۱۴۰۳

چـــــکیده

مقدمـه: فشـار اکسـایشی یـکی از عوامـل اصـلی آسیـب نـورونی در طی ایسـکمی مغـزی می‌باشـد. فشـار اکسـایشی سـبب تشـکیل گونه‌هـای واکنش‌گـر اکسیـژن (ROS) شـده و مکانیسـم‌های مخـرب متعـددی شـامل اخـتلال عملکـرد میتوکنـدری، افزایـش سـطح کلسیـم، آسیـب خون‌رسـانی مجـدد و التهـاب را تحریـک می‌کنـد. ایـن پژوهـش بـا هـدف بـررسی اثـر هشـت هفتـه تمریـن اسـتقامتی پـس از سـکته ایسـکمیک بـر بیـان مالون‌دی‌آلدئیـد (MDA) و سـوپراکسید دیسـموتاز (SOD) در هیپوکامـپ موش‌هـای صحـرایی اجـرا شـد. **مـواد و روش‌هـا:** در ایـن پژوهـش تجـربی، ۲۱ سـر مـوش صحـرایی نـر بالـغ ویسـتار به‌طـور تصـادفی بـه سـه گـروه کنتـرل، سـکته و سـکته + تمریـن توزیـع شـدند. سـکته ایسـکمیک مغـزی بـا بسـتن هـر دو سـرخرگ کاروتیـد مشـترک (CCA) بـه مـدت ۴۵ دقیقـه القـا گردیـد. گـروه تمریـن اسـتقامتی بـا سـرعت ۳۰-۱۸ متـر بـر دقیقـه، ۵۰-۲۰ دقیقـه در هـر جلسـه، پنـج جلسـه در هفتـه و بـه مـدت هشـت هفتـه روی نوارگـردان دویدنـد. چهل‌وهشـت سـاعت پـس از آخریـن جلسـه تمرینـی، مـوش صحـرایی قربـانی شـده و بیـان ژن SOD و بیـان پروتئیـن MDA در هیپوکامـپ موش‌هـای صحـرایی ارزیـابی گردیـد. **یافته‌هـا:** سـکته ایسـکمیک منجـر بـه افزایـش معنـی‌دار بیـان پروتئیـن MDA و کاهـش بیـان ژن SOD هیپوکامـپی موش‌هـای صحـرایی در مقایسـه بـا گـروه کنتـرل شـد. اگرچـه، تمریـن اسـتقامتی به‌طـور معنـی‌داری بیـان پروتئیـن MDA را کاهـش و بیـان ژن SOD هیپوکامـپی موش‌هـای صحـرایی را پـس از سـکته ایسـکمیک افزایـش داد. **نتیجه‌گیـری:** تمریـن اسـتقامتی بـا افزایـش بیـان ژن SOD و کاهـش بیـان پروتئیـن MDA، موجـب کاهـش فشـار اکسـایشی و تقویـت دفـاع ضداکسـایشی پـس از بـروز سـکته ایسـکمیک مغـزی در موش‌هـای صحـرایی گردیـد. ایـن یافته‌هـا پتانسـیل فعالیـت ورزشی را به‌عنـوان یـک راهبـرد درمـانی بـرای کاهـش آسیـب اکسـایشی پـس از حـوادث ایسـکمیک برجسـته می‌کنـد.

واژه‌های کلیدی:

۱- گونه‌های فعال اکسیژن
۲- فعالیت ورزشی
۳- ایسکمی مغزی
۴- آسیب خون‌رسانی مجدد
۵- مالون‌دی‌آلدئید

***نویسنده مسئول:** عبدالحسین طاهری کلانی

پست الکترونیک: *htaheriedu@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]

مقدمه

متابولیسم پیوسته موجب تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها می‌شود که می‌تواند برای ساختارهای زیستی زیان‌بار باشد. رادیکال‌های آزاد به دلیل داشتن الکترون جفت‌نشده در مدار خارجی خود بسیار فعال هستند (۱). این ترکیبات بر اساس وجود اکسیژن و یا نیتروژن در مرکز مولکول، به دو گروه رادیکال‌های آزاد اکسیژن محور و نیتروژن محور تقسیم می‌شوند. پراکسید و سوپراکسید مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد اکسیژن محور و نیتریک اکساید مهم‌ترین رادیکال نیتروژن محور به‌شمار می‌رود. بدن انسان به سازوکارهایی مجهز است که آثار زیان‌بار رادیکال‌های آزاد را تا حد ممکن کاهش می‌دهد؛ این سازوکارها روی هم رفته دستگاه آنتی‌اکسیدانی نامیده می‌شوند (۲). دستگاه آنتی‌اکسیدانی بدن شامل آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زای آنزیمی و غیرآنزیمی مانند گلوتاتیون، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز[1] (SOD) و کاتالاز و آنتی‌اکسیدان‌های خوراکی شامل ویتامین‌های C، E و کارتنوئیدها می‌باشد (۳). آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا به‌طور طبیعی در بدن تولید شده و سنتز و سطح فعالیت‌شان در اثر سازگاری با فعالیت‌های ورزشی تغییر می‌یابد.

فشار اکسایشی در شرایطی ایجاد می‌شود که تعادل فیزیولوژیکی بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها به‌هم خورده و در جهت اکسیدان‌ها پیش می‌رود و سبب سرعت بخشیدن به بروز عوارض بالینی و ایجاد آسیب‌های بافتی در بیماران می‌گردد (۴). فشار اکسایشی موجب اکسیداسیون و تخریب درشت مولکول‌های زیستی می‌گردد. مطالعات متعددی افزایش اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را در شرایط فشار اکسایشی سلول گزارش کرده‌اند (۵). شاخص‌های متنوعی برای ارزیابی فشار اکسایشی از استفاده می‌شود که به‌طور معمول شامل اندازه‌گیری رادیکال‌های آزاد، آنتی‌اکسیدان‌ها و درشت مولکول‌های اکسایش یافته است. افزایش رادیکال‌های آزاد و درشت مولکول‌های اکسایش یافته نشان دهنده افزایش فشار اکسایشی و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها را به‌عنوان کاهش فشار اکسایشی در نظر می‌گیرند (۶). مالون دی‌آلدئید[2] (MDA) از فرآورده‌های عمده تخریب اسیدهای چرب اشباع نشده است که به‌عنوان یکی از نشانگرهای آسیب اکسایشی به لیپیدها از جمله غشای فسفولیپید در نظر گرفته می‌شود (۷).

مغز و به‌ویژه هیپوکامپ نسبت به سایر بافت‌های بدن بیشتر در معرض ایسکمی و آسیب اکسایشی است، زیرا مغز میزان اکسیژن بیشتری را در واحد توده بافتی مصرف می‌کند. به‌علاوه، سطوح بالایی از لیپیدهای با قابلیت پراکسیداسیون، اسیدهای آمینه محرک و سطوح پایینی از آنتی‌اکسیدان‌ها را داراست (۸). برخی از انتقال دهنده‌های عصبی خوداکسایشی[3] هستند. برای مثال، دوپامین و نورآدرنالین با مولکول اکسیژن واکنش داده تا کینون‌ها و شبه‌کینون‌ها[4] ر تشکیل دهند و منجر به تخلیه گلوتاتیون می‌شوند همین‌طور اکسیداسیون دوپامین در مغز از راه مونوآمین اکسیداز موجب آزاد شدن پراکسید هیدروژن به‌عنوان یک فرآورده متابولیکی طبیعی می‌شود (۹).

سکته مغزی، نوعی اختلال نورولوژیک است که بر اثر عدم خون‌رسانی (ایسکمی) به قسمتی از مغز ایجاد می‌شود. تولید رادیکال‌های آزاد یکی از علائم در سکته مغزی است (۱۰). پس از ایسکمی مغزی، مجموعه‌ای از رویدادهای پیاپی آغاز می‌شود که به آبشار ایسکمی موسوم است و سمیت سلولی، فشار اکسایشی و التهاب را به دنبال دارد (۱۱). فشار اکسایشی یکی از عوامل اصلی آسیب نورونی در طی ایسکمی مغزی می‌باشد. فشار اکسایشی سبب تشکیل گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS)[5] شده و مکانیسم‌های متعدد مخربی چون مهار عملکرد میتوکندری، افزایش سطح کلسیم، آسیب خون‌رسانی مجدد و التهاب را به وجود می‌آورد (۱۲). در بافت‌های هوازی مثل مغز به دلیل حضور اکسیژن زیاد، امکان تشکیل ROS بیشتر از سایر بافت‌های بدن است. افزایش ROS سبب آسیب اکسایشی به اجزای سلولی، تغییر بازهای اسیدهای نوکلئیک، شکستن اسکلت DNA به دو شکل تک و دو رشته‌ای و شکستن پیوندهای گلیکوزیلی بین ریبوز و بازها می‌شود (۱۳).

بروز سکته حاد مغزی در ایران ۲۳ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است که رقم به نسبت بالایی است (۱۴). بنابراین، شناخت درمان‌های دارویی و غیردارویی از جمله فعالیت ورزشی برای کاهش عوارض سکته مغزی ضروری به‌نظر می‌رسد. فعالیت‌های ورزشی گوناگون علاوه بر آثار مثبت بر استقلال عملکردی در بیماران مبتلا به سکته مغزی (۱۵)، می‌تواند سبب تقویت دستگاه آنتی‌اکسیدانی و کاهش فشار اکسایشی شود. گزارش شده است که ۱۰ هفته دویدن بر روی نوارگردان با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان به ویژه SOD پس از ایجاد هیپوپرفیوژن اثر حفاظتی بر هیپوکامپ موش صحرایی‌ها دارد (۱۶). همچنین، افزایش فعالیت SOD مغز موش صحرایی پس از شش هفته تمرین هوازی تداومی گزارش شده است (۱۷). گرچه در مطالعات دیگر میزان SOD، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما و MDA پس از تمرین هوازی تغییر معنی‌داری نداشت (۱۹، ۱۸). بنابراین، به دلیل تناقض یافته‌های موجود دیدگاه روشنی در مورد آثار بلندمدت تمرینات ورزشی بر نشانگرهای فشار اکسایشی وجود ندارد. با توجه به محدود بودن مطالعات در زمینه آثار تمرین ورزشی در شرایط بروز سکته مغزی این پژوهش با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین

[1] Superoxide dismutase (SOD)
[2] Malondialdehyde (MDA)
[3] Autoxidizable
[4] Semiquinones
[5] Reactive oxygen species (ROS)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]

استقامتی پس از القای سکته ایسکمیک مغزی بر بیان نشانگرهای فشار اکسایشی (MDA و SOD) در هیپوکامپ مغزی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار اجرا شد.

مواد و روش‌ها

روش پژوهش حاضر تجربی آزمایشگاهی و طرح آن پس‌آزمون با گروه کنترل بود. بهمنظور اجرای پژوهش ۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در دامنه وزنی ۲۵۲-۲۱۰ گرم، به طور تصادفی به سه گروه (۷ سری) شامل کنترل سالم، سکته و سکته+ تمرین استقامتی تقسیم شدند. حیوانات در آزمایشگاه ویژه حیوانات و محیط کنترل شده با دمای ۲۴°c-۲۲، رطوبت ۵۰-۴۵ درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲: ۱۲ ساعت نگه‌داری شدند. ضمن اینکه موش‌های صحرایی در طول مطالعه به آب و غذای مخصوص دسترسی آزاد داشتند. فرایند کار مربوط به موش‌های صحرایی و اصول اخلاقی و دستورالعملهای مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی، زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلام با شناسه IR.IAU.ILAM.REC.1403.018 اجرا شد.

روش القای سکته

مدل حیوانی ایسکمی مغزی با انسداد دو سرخرگ کاروتید، متداول‌ترین روش در پژوهش‌های پاتوفیزیولوژیک ایسکمی برای شناخت سازوکارهای آن است (۲۰). برای القای سکته ایسکمیک مغزی در گروه‌های سکته و سکته+ تمرین استقامتی، ابتدا موش‌های صحرایی با داروی کتامین (۵۰-۳۰mg/kg) و زایلازین (۵mg/kg-۳) بی‌هوش شدند. سپس هر دو سرخرگ کاروتید مشترک از صفحه کاروتید خود آزاد شده، و عصب واگ به دقت از سرخرگ کاروتید جدا گردید. در ادامه هر دو سرخرگ کاروتید مشترک به مدت ۴۵ دقیقه با استفاده از گیره‌های جراحی مسدود شدند. پس از آن، با برداشتن گیره‌ها سرخرگ‌های کاروتید آزاد و بلافاصله جریان خون برقرار شد. برقراری مجدد جریان خون در سرخرگ‌های کاروتید با مشاهده تأیید شد. در طول عمل جراحی، درجه حرارت مقعدی موش‌های صحرایی با استفاده از یک سیستم گرمایش تنظیم بازخوردی در ۳۶/۵±۰/۵ درجه سانتیگراد حفظ شد. موش‌های صحرایی پس از القای سکته و جراحی با دسترسی آزاد به آب و غذا به قفس خود بازگردانده شدند.

پروتکل تمرین استقامتی

موش‌های صحرایی گروه تمرین، ۲۴ ساعت پس از القای سکته هشت هفته تمرینات استقامتی را شروع کردند. ابتدا گروه تمرینی طی یک هفته و سه جلسه متناوب به منظور آشناسازی با فعالیت ورزشی و دستگاه نوارگردان با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه تمرین کردند. پس از یک روز استراحت، اجرای پروتکل تمرینی با پنج جلسه در هفته شروع شد. جهت رعایت اصل اضافه بار، پروتکل تمرینی با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، مدت ۲۰ دقیقه و شیب صفر درصد در هفته اول شروع و به طور فزاینده به سرعت ۳۰ متر بر دقیقه، مدت ۵۰ دقیقه با شیب ۱۵ درجه در هفته هشتم رسید. پیش از تمرین اصلی، گرم کردن به مدت سه دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه و به دنبال آن به مدت دو دقیقه با شدت ۱۵ متر بر دقیقه اجر شد. به منظور سرد کردن پس از اجرای تمرین اصلی، حیوانات به مدت یک دقیقه با شدت ۱۵ متر بر دقیقه و سپس مدت دو دقیقه با شدت ۱۰ متر بر دقیقه روی نوارگردان دویدند (۲۱). جهت کاهش استرس در حیوانات از هیچ گونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به جز لمس کردن و مالیدن دم برای تحریک استفاده نگردید.

روش بافت‌برداری

دو روز پس از اتمام دوره تمرینی (هشت هفته)، عملیات جراحی و آسان‌کشی صورت گرفت. موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی ترکیبی از داروی کتامین (kg/ ۵۰-۳۰mg) و زایلازین (۵mg/kg-۳) بی‌هوش شدند. سپس سر آن‌ها از ناحیه گردن با قیچی مخصوص جدا شد. با استفاده از تیغ جراحی جمجمه آنها شکافته و با احتیاط مغز خارج گردید. مغز سالم با تیغ جراحی به دقت از وسط به دو نیم تقسیم شده، هیپوکامپ از سیستم لمبیک جدا و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد گردید.

روش اندازه‌گیری متغیرها

میزان بیان پروتئین MDA با استفاده از دستگاه BIO RAD (C1000™Thermal Cycler) و به روش رنگآمیزی ایمونوهیستوشیمی تعیین گردید. در این روش پس از تهیه برش‌های چهار میکرونی از بافت روی اسلایدهای آغشته به چسب مخصوص ایمونوهیستوشیمی و انجام مراحل پارافین‌زدایی با گزیلل و آب‌دهی با الکل، مراحل شست‌وشو و خنثی‌سازی پراکسیداز اندوژن با استفاده از آب اکسیژنه یک درصد طی ۱۰ دقیقه انجام شد. مرحله بازیافت آنتی‌ژن بهصورت حرارتی و توسط دستگاه ماکروویو انجام گرفت. پس از انجام مراحل شست‌وشو، آنتی‌بادی MDA با رقت مشخص شده در کیت (۱:۵۰) اضافه شد. پس از انکوباسیون در دمای اتاق (۳۰ دقیقه)، دوباره لام‌ها شست‌وشو شده و با اضافه کردن آنتی‌بادی ثانویه رویت‌سازی رنگ‌ها انجام گردید. جهت اندازه‌گیری میزان بیان ژن SOD از تکنیک Real-time PCR استفاده شد. جهت سنجش تعداد کپی‌های ژن‌های هدف و مرجع (جدول ۱) از روش مقایسه‌ای سیکل آستانه استفاده شد؛ این روش برای آنالیز بیان نسبی ژن‌ها به کار رفت. به طور خلاصه در این روش، ژن مورد نظر (SOD) و ژن مرجع (GAPDH) با کارایی نزدیک به ۱۰۰ درصد (با ۵ درصد اختلاف یعنی از ۵±۱۰۰) درون دستگاه PCR (Foster City, CA, USA) تکثیر شدند. برای جداسازی RNA از کیت Qiagen (RNeasy Mini Kit

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]

(50)- Netherland) طبق دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. کیت QuantiTect Reverse Transcription Kit cDNA synthesis (Qiagen) برای ساخت cDNA طبق دستورالعمل شرکت سازنده به کار رفت. از دستگاه BIO RAD (C1000™Thermal Cycler) برای اندازه‌گیری میزان بیان ژنی استفاده شد. برنامه زمانی- گرمایی دستگاه در سه مرحله انجام گردید. مرحله اول که منجر به دناتوره شدن مولکول‌های DNA و فعال شدن آنزیم پلی‌مراز گردید، به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، مرحله دوم ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه برای ۴۵ سیکل متوالی و مرحله نهایی جهت ترسیم منحنی تفکیک یا ذوب به صورت ۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد، با افزایش ۰/۵ درجه طی ۵ ثانیه انجام شد. واکنش‌های Real-Time PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد. در مطالعه حاضر از ماده‌ای با رنگ فلوئورسنت سبز به نام SYBR-Green استفاده شد که قادر است در میان شیار کوچک مولکول DNA دو رشته‌ای قرار گرفته و نور فلوئورسنت را منتشر کند. میزان تولید نور فلوئورسنت، نسبت مستقیم با میزان تولید محصول PCR دارد. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ گزارش شده است.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو- ویلک و بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها، آزمون واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و تعقیبی تعقیبی شفه به کار رفت. سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همه داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

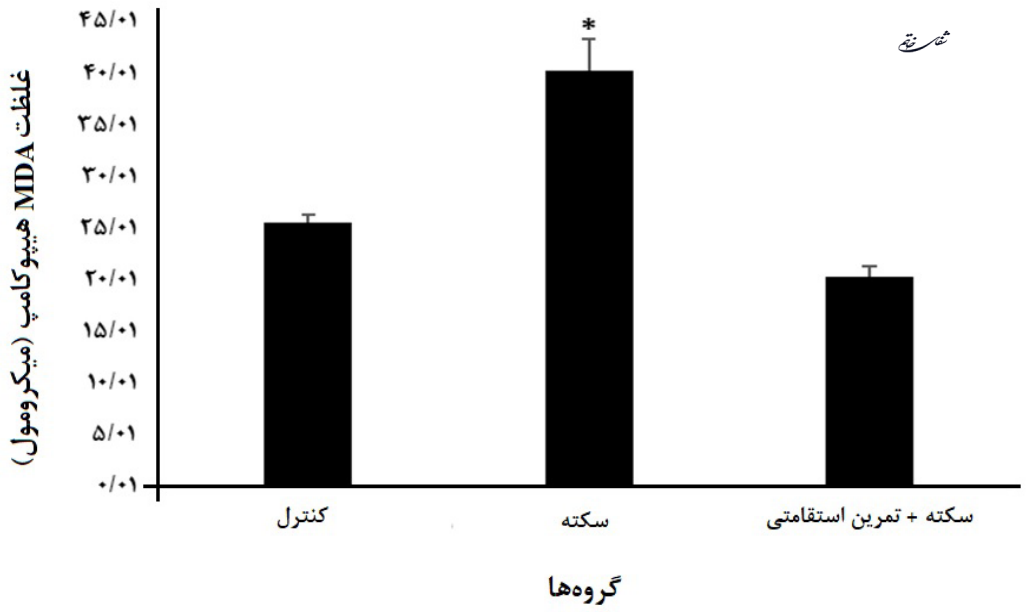
یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد، میزان بیان پروتئین MDA هیپوکامپ در گروه سکته به طور معنی‌داری از گروه‌های کنترل (P=۰/۰۰۱) و سکته+ تمرین استقامتی (P=۰/۰۰۰۱) بیشتر بود. گرچه، تفاوت معنی‌داری در میزان بیان پروتئین MDA بین دو گروه کنترل و سکته+ تمرین استقامتی (P=۰/۱۸۹) وجود نداشت (نمودار ۱).

همچنین، در میزان بیان ژن SOD گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های سکته (P=۰/۰۰۸) و سکته+ تمرین استقامتی (P=۰/۰۰۰۱) و در گروه سکته+ تمرین استقامتی نسبت به سکته (P=۰/۰۰۲) افزایش معنی‌داری دیده شد (نمودار ۲).

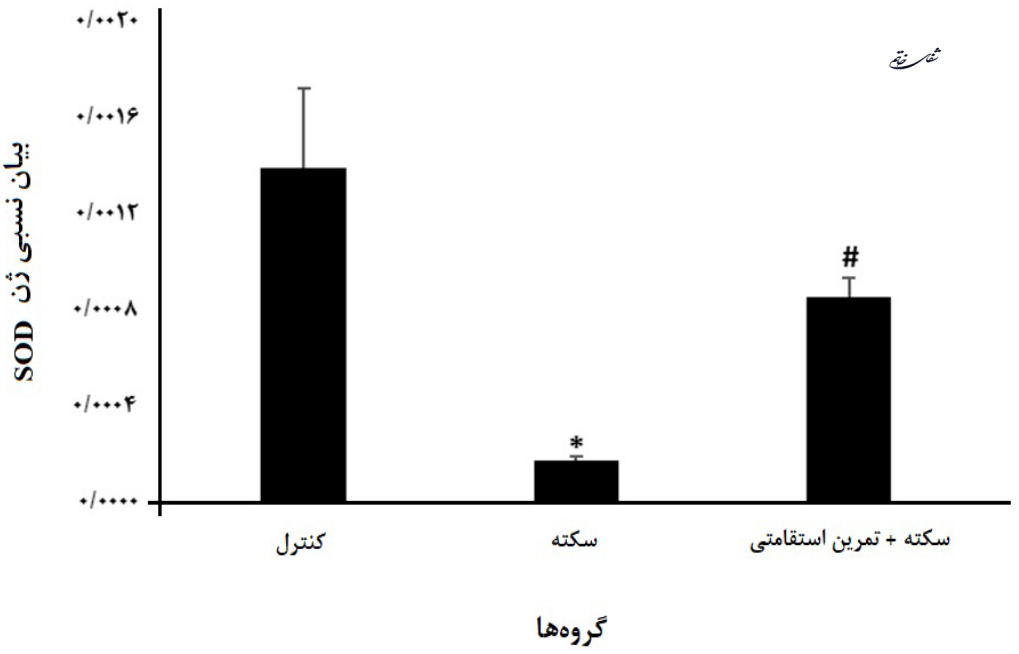
جدول ۱- مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در واکنش Real-Time PCR

نام پرایمر	توالی پرایمر	طول پرایمر (bp)	دمای آنالینگ (C°)	طول محصول (bp)
SOD	Forward: CGGTCCAGCGGATGAAGAGAGG	۲۲	۶۴/۶	۲۴۱
	Reverse: GGCAATCCCAATCACACCACAAGC	۲۴	۶۴/۹	
GAPDH	Forward: AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG	۲۲	۶۱/۵	۱۲۱
	Reverse: CATACTCAGCACCAGCATCACC	۲۲	۶۱/۳	



نمودار ۱- میزان بیان پروتئین MDA هیپوکامپ در گروه‌های مورد بررسی (انحراف استاندارد ± میانگین)، *: تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل و سکته+ تمرین استقامتی (P<۰/۰۰۱)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]



نمودار ۲- میزان بیان ژن SOD هیپوکامپ در گروه‌های مورد بررسی (انحراف استاندارد ± میانگین)، *: تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل و سکته+ تمرین استقامتی (P<۰/۰۰۸)، #: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (P<۰/۰۰۲)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد، هشت هفته تمرین استقامتی سبب کاهش معنی‌داری در بیان پروتئین MDA هیپوکامپی متعاقب سکته مغزی شد به‌طوری که افزایش آن را در اثر سکته مغزی جبران کرده و به سطح طبیعی بازگرداند. این نتایج بیانگر آن است که پس از القای سکته مغزی پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ رخ می‌دهد ولی، با اجرای هشت هفته تمرین استقامتی ظرفیت آنتی اکسیدانی هیپوکامپ بهبود یافته (همان‌طور که با افزایش بیان ژن SOD نشان داده شد) و منجر به کاهش نشانگان پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) شده است. گزارش شده است که اجرای دست کم هشت هفته تمرین هوازی برای کاهش معنی‌دار مقادیر MDA بافت‌های قلب، مخچه، هیپوکامپ و کبد ضروری است (۲۲)، و یافته ما با این فرضیه مطرح شده مطابقت دارد.

افزایش میزان MDA پس از القای سکته مغزی ممکن است ناشی از افزایش هورمون‌هایی از قبیل کاتکولامین‌ها، پروستانوئیدها و فعالیت ماکروفاژها بر عملکرد اکسایشی سلول‌ها و ساختارهای غشای سلولی باشد که منجر به افزایش فشار اکسایشی و پراکسیداسیون لیپیدی شده است. افزون‌براین کاهش جریان خون در بافت مغزی و هیپوکامپ و هیپوکسی ناشی از آن، عامل دیگری در روند پراکسیداسیون لیپیدی است (۲۳). لذا احتمال دارد که تمرین ورزشی با تنظیم کاهشی هورمون‌های استرس و عوامل التهاب‌زا از یک سو و تقویت عوامل رگ‌زایی در بخش‌های گوناگون مغز و هیپوکامپ از سوی دیگر، عوامل زمینه‌ساز پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش دهد.

کاهش میزان MDA و دیگر نشانگان پراکسیداسیون لیپیدی متعاقب تمرینی ورشی که به‌عنوان آثار مطلوب فعالیت ورزشی قلمداد می‌شود، همسو با مطالعه ما در پژوهش‌های دیگر نیز دیده شد (۲۶-۲۴). همسو با پژوهش ما به دنبال ۱۲ هفته تمرینات هوازی، کاهش معنی‌داری در سطح MDA مغز موش‌های صحرایی مدل سکته مغزی گزارش گردید (۲۴). همین‌طور، هشت هفته تمرینات شنا میزان MDA مغز موش‌های صحرایی ویستار را کاهش داد (۲۶). هم‌چنین سه هفته تمرین هوازی با کاهش نشانگرهای فشار اکسایشی، حجم انفارکت و بهبود نتایج عملکرد نورولوژیک پس از آسیب ایسکمی مغزی موش‌های صحرایی همراه بود (۲۵). با توجه به نتایج پژوهش حاضر و مطالعات مشابه می‌توان گفت، چون بافت مغز در برابر استرس اکسایشی آسیب‌پذیرتر است لذا، در پاسخ به تمرین ورزشی نسبت به سایر بافت‌ها حساس‌تر است و دفاع آنتی‌اکسیدانی آن سریع‌تر تقویت می‌شود.

از طرفی، پژوهش‌های دیگری به نتایجی مغایر با مطالعه ما دست پیدا کرده‌اند (۲۷، ۱۹، ۱۸). هشت هفته تمرین تناوبی سرعتی تغییری را در میزان MDA هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالم ایجاد نکرد (۱۸). همچنین، میزان MDA بافت کبدی و قلب موش‌های صحرایی پس از شش هفته تمرین تناوبی شدید تغییر معنی‌داری نداشت (۱۹). همینطور، سطح TBARS در بخش جلویی قشر مخ، جسم مخطط و هیپوکامپ

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]

موش‌های صحرایی پس از هشت هفته دویدن روی نوارگردان بدون تغییر باقی ماند (۲۷). به نظر می‌رسد استفاده از حیوانات سالم در این مطالعات و طبیعی بودن میزان MDA در آزمودنی‌ها، از عوامل بی‌تأثیری تمرینات ورزشی بر سطح این شاخص فشار اکسایشی باشد.

یافته دیگر مطالعه حاضر، افزایش معنی‌دار میزان بیان ژن SOD هیپوکامپی موش‌های صحرایی با اجرای تمرین استقامتی در مقایسه با گروه سکته بود. گرچه، با تمرین ورزشی میزان بیان ژن SOD را نسبت به گروه سکته مغزی افزایش داد ولی نتوانست آنرا به سطح گروه کنترل بازگرداند. ممکن است که برای توسعه دفاع اکسایشی پس از سکته ایسکمیک به سطح طبیعی، به دوره‌های طولانیتر تمرین ورزشی نیاز باشد. گرچه طول دوره تمرینی لازم برای ایجاد تغییرات معنی‌دار در مقادیر SOD مشخص نشده است، اما عنوان شده است که دستکم شش هفته تمرین نیاز است، و نتیجه پژوهش ما این فرضیه را تأیید کرد (۲۲). در پژوهش‌های دیگری نیز نتایج مشابهی با مطالعه حاضر حاصل شده است (۲۸، ۲۴، ۱۸). در این زمینه، افزایش فعالیت SOD در هیپوکامپ و قشر مخ موش های صحرایی مسن پس از چهار ماه تمرین شنا گزارش گردید (۲۹). همینطور، هشت هفته تمرین تناوبی سرعتی با افزایش SOD هیپوکامپی موش های صحرایی همراه بود (۱۸). بهطور مشابهی، پس از ۱۰ هفته دویدن روی نوارگردان افزایش آنزیم SOD هیپوکامپی متعاقب هیپوپرفیوژن مغزی گزارش شد (۱۶). دلیل مشابهت نتایج ممکن است ناشی از دوره تمرینی هشت هفتهای و بیشتر، ماهیت هوازی تمرینات و بافت اندازهگیری SOD (هیپوکامپ) باشد.

از جمله سازوکارهایی که فعالیت ورزشی از راه آن آسیب سلول‌های عصبی را کاهش می‌دهد، افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مثل SOD است (۲۴). شواهد موجود حاکی از آن است که تمرین ورزشی به طور انتخابی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را در نواحی مختلف مغز تنظیم می‌کند. احتمال دارد که میزان پاسخ آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مغز به فعالیت ورزشی، به نوع، شدت و مدت ورزش، سن، جنس، و نژاد موش‌های مورد استفاده مرتبط باشد (۳۰). در مطالعات دیگری همسو با نتایج ما نشان داده شده است که تمرین ورزشی موجب افزایش فعالیت SOD و دیگر آنزیم‌های با ویژگی آنتی‌اکسیدانی در بخش‌های خاصی از مغز می‌شود (۲۵، ۱۶). آنزیم SOD هم در میتوکندری و هم در سیتوزول وجود دارد. از آنجایی که تمرین استقامتی متکی به سیستم هوازی بوده و آن را به چالش می‌کشد، ممکن است هر دو نوع ایزوآنزیم‌های میتوکندریایی و سیتوزولی SOD را تحریک و افزایش دهد (۳۱).

در مقابل، پژوهش‌هایی وجود دارد که نتایج آن‌ها با یافته‌های ما مغایرت دارد (۳۲، ۲۷، ۱۹). گزارش شده است که ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید، تغییری در میزان فعالیت SOD مغز موش‌های صحرایی ایجاد نکرد (۳۲). پس از شش هفته تمرین تناوبی شدید تفاوت معنی‌داری در میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و SOD موش صحرایی دیده نشده است (۱۹). نشان داده شده است که در نتیجه فعالیت ورزشی با شدت‌های مختلف سطح آنزیم SOD در هیپوکامپ مغز کاهش می‌یابد. آنان دلیل کاهش فعالیت SOD را به افت میزان دوپامین به سطح طبیعی پس از فعالیت ورزشی شدید نسبت دادند (۲۷). به نظر می‌رسد، تناقض نتایج ناشی از تفاوت در شدت پروتکل تمرینی و وضعیت تندرستی آزمودنی‌های این پژوهش‌ها باشد.

فشار اکسایشی باعث فعال‌سازی چندین مسیر انتقال سیگنال درون سلولی از قبیل MAPKs می‌شود (۳۳). فعال شدن MAPKs مسئول انتقال سیگنال‌های برون‌سلولی به هسته است (۳۴). مسیر PI3K/Akt و ERK1/2 که یکی از اعضای خانواده MAPKs می‌باشد نقش مهم و حیاتی در بقا و مرگ سلولی دارد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که افزایش PI3K/Akt و کاهش فسفوریلاسیون ERK1/2 باعث آثار حفاظتی در نورون‌ها می‌شود. افزایش تولید ROS در نورون‌ها باعث افزایش فسفوریلاسیون ERK1/2 و در نهایت باعث مرگ سلولی می‌شود (۳۳). به نظر می‌رسد کاهش فشار اکسایشی ناشی از فعالیت ورزشی، مربوط به مکانیسم‌های حفاظتی آن است که موجب رگزایی و بهبود جریان خون مغزی در شرایط بروز ایسکمی می‌شود (۲۵). افزایش میزان عامل رشد عصبی مشتق از مغز[6] (BDNF) بر اثر فعالیت ورزشی از دیگر مکانیسم‌های کاهش فشار اکسایشی است. مشخص شده است که BDNF از راه بهبود عملکرد میتوکندری، میزان تولید رادیکال‌های آزاد پس از بروز ایسکمی را کاهش می‌دهد (۳۵).

به طور اجمالی می‌توان گفت که تمرینات استقامتی با افزایش آنزیم SOD و کاهش MDA (یعنی کاهش فشار اکسایشی) در هیپوکامپ موش‌های صحرایی پس از سکته مغزی همراه بود. در واقع، دوره هشت هفته‌ای تمرین استقامتی چنانچه از شدت کافی برخوردار باشد، می‌تواند با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا، فشار اکسایشی را تعدیل کند. بنابراین بیماران پس از بروز سکته مغزی، می‌توانند علاوه بر مصرف داروهای تجویز شده از تمرینات استقامتی به‌عنوان یک روش مکمل درمانی جهت کاهش آسیب ناشی از سکته ایسکمیک مغزی و تسریع بازتوانی نورولوژیک استفاده نمایند.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایاننامه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی مصوب گروه علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایلام است. از همه کسانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، قدردانی می‌شود.

[6] Brain derived neurotrophic factor (BDNF)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]

منابع

1. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutrition Reviews. 2012;70(5):257-65.

2. Alam MN, Bristi NJ, Rafiquzzaman M. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. Saudi Pharmaceutical Journal. 2013;21(2):143-52.

3. Paulsen G, Cumming KT, Holden G, Hallén J, Rønnestad BR, Sveen O, et al. Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: A double-blind, randomised, controlled trial. The Journal of Physiology. 2014;592(8):1887-901.

4. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. Cardiovascular Diabetology. 2011;10(1):12.

5. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu PT, Ryong Chung H, Vallurupalli S, Lakshminarayanan B, et al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: A pilot study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25(8):2695-701.

6. Kabasakalis A, Kyparos A, Tsalis G, Loupos D, Pavlidou A, Kouretas D. Blood oxidative stress markers after ultramarathon swimming. The Journal of Strength and Conditioning Research. 2011;25(3):805-11.

7. Ahmadiasl N, Soufi FG, Alipour M, Bonyadi M, Vatankhah A, et al. Effects of age increment and 36-week exercise training on antioxidant enzymes and opoptosis in rat heart tissue. Journal of Sports Science and Medicine. 2007; 6: 243-9.

8. Lee CC, Wu DY, Chen S, Lin YP, Lee TM. Exercise intensities modulate cognitive function in spontaneously hypertensive rats through oxidative mediated synaptic plasticity in hippocampus. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2021;25(17):8546.

9. Guo H, Zheng L, Xu H, Pang Q, Ren Z, Gao Y, Wang T. Neurobiological links between stress, brain injury, and disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022; 2022: 8111022.

10. Warner D, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. Journal of Experimental Biology. 2004;207(18):3221-31.

11. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A. Therapeutic factors in ischemic stroke control. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022;10(4):77-91.

12. Mirshekari Jahangiri H, Rahmani G, Karimzadeh F. A review on the experimental animal models of cerebral ischemia. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021;9(3):130-139.

13. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? Journal of Sport and Health Science. 2020;9(5):415-425.

14. Abedi A, Sedaghati J, Shamsabadi A, Poshtchaman Z, Rajabpoor M, Mirhaghi A. Stroke triage scales for patients with neurosensory complaints: A literature review. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023;11(2):81-92.

15. Nasiri F, Fathi M, kadkhodai M, Rezaei R, Bahrami A. Investigating functional independence, balance, walking, and electromyographic changes in chronic stroke patients under the influence of home-based exercises with functional overload. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024;12(3):1-9.

16. Moghaddasi M, Javanmard SH, Reisi P, Tajadini M, Taati M. The effect of regular exercise on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in both hippocampi after occluding one carotid in rat. The Journal of Physiological Sciences. 2014; 64: 325-32.

17. Taheri Chadorneshin H, Nayebifar S, Abtahi-Eivary S, Nakhaei H. Comparison of effects of high-intensity interval training and continuous training on memory and correlation with antioxidant enzyme activity in the rat brain. Annals of Military and Health Sciences Research. 2021;19(2): e113888.

18. Beiksay Afshar F, Nasiri E, Samadi A. The effect of eight-week sprint interval training on hippocampal oxidative stress markers in adult male wistar rats. Metabolism and Exercise. 2022;12(1):59-72.

19. Nils TS, Frostmo KH, Dragøy HA, Basnet P, Ytrehus K, Acharya G. Effects of high intensity interval training on pregnant rats, and the placenta, heart and liver of their fetuses. PLoS One. 2015;13(10): e0143095.

20. Fereidoni M, Farhadi Moghadam B, Abdolmaleki A. Neuropathology of cerebral ischemia. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021;9(3):90-103.

21. Asa A, Taheri Kalani A, Nikseresht M. The effect of endurance training on gene expression of nerve and fibroblast growth factors in the hippocampus of rats after brain stroke. Studies

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]

in Medical Sciences. 2020;30(11):912-923.

22. Yeylaghi Ashrafi M, Dabidi Roshan V. Aerobic and anaerobic exercise of the acute and chronic and the selected markers of oxidative stress: A systematic review in human and animal studies. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2016; 22: 1126-1138.

23. Wu L, Xiong X, Wu X, Ye Y, Jian Z, Zhi Z, Gu L. Targeting oxidative stress and inflammation to prevent ischemia-reperfusion injury. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2020; 13: 28.

24. Cechetti F, Worm PV, Elsner VR, Bertoldi K, Sanches E, Ben J, et al. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. Neurobiology of Learning and Memory. 2012;97(1):90-6.

25. Hamakawa M, Ishida A, Tamakoshi K, Shimada H, Nakashima H, Noguchi T, et al. Repeated short-term daily exercise ameliorates oxidative cerebral damage and the resultant motor dysfunction after transient ischemia in rats. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. 2013; 53: 8-14.

26. Nonato LF, Rocha-Vieira E, Tossige-Gomes R, Soares AA, Soares BA, Freitas DA, et al. Swimming training attenuates oxidative damage and increases enzymatic but not non-enzymatic antioxidant defenses in the rat brain. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2016;49(10): e5310.

27. Aksu I, Topcu A, Camsari UM, Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. Neuroscience Letters. 2009;452(3):281-5.

28. Franzoni F, Federighi G, Fusi J, Agosta V, Cerri E, Banducci R, et al. Physical exercise improves total antioxidant capacity and gene expression in rat hippocampal tissue. Archives Italiennes de Biologie. 2017;155(1-2):1-10.

29. Devi SA, Kiran TR. Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary vitamin E in aging rat brain. Neurobiology of Aging. 2004; 25: 501-508

30. Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. Applied Physiology, Nutrition and Metabolism. 2007;32(5):942-6.

31. Camiletti D, Aparicio VA, Aranda P, Radak Z. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 2013;23(4): e202-12.

32. Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, Nebot E, Medina G, Martínez R, Kapravelou G, et el. High-protein diet induces oxidative stress in rat brain: protective action of high-intensity exercise against lipid peroxidation. Nutricion Hospitalaria. 2014;31(2):866-74.

33. Cao J, Viholainen JI, Dart C, Warwick HK, Leyland ML, Courtney MJ. The PSD95-nNOS interface a target for inhibition of excitotoxic p38 stress-activated protein kinase activation and cell death. The Journal of Cell Biology. 2005;168(1):117-126.

34. Kodama M, Aizawa Y. Edaravone inhibits JNK-c-Jun pathway and restores anti-oxidative defense after ischemia-reperfusion injury in aged rats. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2006;29(4):713-718.

35. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. Circulation. 2004;109(2):220-6.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.61186/shefa.12.4.1]