Exercise Preconditioning and Neuroprotection: A Review of Mechanisms

Ali Samadi*

Department of Physical Education and Sport Science, Faculty of Humanities, Shahed University, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **6 Jan 2015** ***Accepted*****: 4 Feb 2015**

ABSTRACT

Introduction: Cerebrovascular accident or stroke is the first cause of acquired disability and the third leading cause of mortality in adults. It is known that exercise modifies risk factors such as hypertension, lipid profile, diabetes that may play an important role in the prevention of cerebrovascular accidents. However, recent findings suggest that besides adjusting the risk factors of stroke, exercise may be helpful in inducing endogenous neuroprotection and neuronal survival in ischemia-reperfusion condition which is the main mechanism of ischemic stroke. The effect of previous exercises in protecting neurons against ischemic injury and inducing neuronal resistance known as exercise preconditioning, which is a relatively new field of research on the effects of exercise on the brain. Although the exact mechanisms of neuroprotection induced by exercise preconditioning have yet to be known, previous studies have shown that exercise preconditioning may be helpful through several mechanisms, such as strengthening blood-brain barrier, inducing cerebral angiogenesis and arteriogenesis, improving cerebral metabolism and decreasing neuronal metabolic disturbances following ischemic injury, upregulation of neurotrophins expression, as well as reducing inflammation, apoptosis, and oxidative stress. ***Conclusion:*** It seems that exercise preconditioning in people predisposed to brain ischemic injuries or in people with history of mild ischemic injury may help in reducing the primary damage and improve the neurological outcomes after ischemia-reperfusion injury. However, more research is needed to develop exercise protocols with appropriate time, intensity, and type to induce the optimal neuroprotection.

Key words:

1. Exercise
2. Stroke
3. Ischemia

* ***Corresponding Author:*** Ali Samadi

E-mail: *a.samadi@Shahed.ac.ir*

پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی و حفاظت عصبی: مروری بر مکانیسم‌ها

علی صمدی*

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۶ دی ۱۳۹۳

تاریخ پذیرش: ۱۵ بهمن ۱۳۹۳

چـــــکیده

مقدمه: حوادث عروق مغزی یا سکتهٔ مغزی نخستین عامل ناتوانی و سومین علت مرگ و میر در افراد بزرگسال به شمار می‌رود. مشخص شده است که ممکن است فعالیت ورزشی با تعدیل عوامل خطری مانند فشارخون بالا، پروفایل لیپیدی و دیابت، نقش مهمی را در پیشگیری از حوادث عروق مغزی ایفاء کند. در هر حال یافته‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که فعالیت ورزشی علاوه بر تعدیل عوامل خطر سکته مغزی، ممکن است در القای حفاظت عصبی اندوژن و حفظ حیات نورون‌ها در شرایط آسیب ایسکمی -خونرسانی مجدد، که مکانیسم اصلی سکتهٔ مغزی ایسکمیک می‌باشد، تأثیر داشته باشد. تأثیر فعالیت‌های ورزشی پیشین بر حفاظت نورونی در مقابل آسیب ایسکمی و القای مقاومت نورونی به عنوان پیش آماده سازی فعالیت ورزشی نامیده می‌شود، که حیطهٔ مطالعات پژوهشی جدیدی در زمینهٔ تأثیرات فعالیت ورزشی بر مغز به شمار می‌رود. اگرچه مکانیسم دقیق حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، مطالعات گذشته نشان داده‌اند که پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی ممکن است از طریق چندین مکانیسم از قبیل تقویت سد خونی -مغزی، القای عروق زایی و ایجاد شریان‌های جدید مغزی، بهبود متابولیسم مغز و کاهش اختلالات متابولیکی مغز متعاقب آسیب ایسکمی، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها و نیز کاهش التهاب، آپوپتوز و استرس اکسیداتیو به القای حفاظت عصبی در مغز کمک کند. **نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد که ممکن است پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی به کاهش آسیب اولیه و بهبود نتایج نورولوژیک بعد از آسیب ایسکمی -خونرسانی مجدد، در افراد مستعد به آسیب‌های ایسکمیک مغزی یا در افراد با سابقهٔ آسیب ایسکمیک خفیف، منجر شود. با این وجود مطالعات بیشتر برای بهبود راهکارهای فعالیت‌های ورزشی با مدت، شدت و نوع مناسب جهت القای حفاظت عصبی بهینه مورد نیاز است.

کلید واژه‌ها:

۱. فعالیت ورزشی
۲. سکتهٔ مغزی
۳. ایسکمی

* **نویسنده مسئول:** علی صمدی

آدرس الکترونیکی: *a.samadi@Shahed.ac.ir*

مقدمه

حادثهٔ عروق مغزی یا سکتهٔ مغزی، یک اختلال عصبی حاد است که به دلیل قطع خونرسانی به مغز بر اثر انسداد عروقی ناشی از آمبولی، ترومبوز و یا خونریزی و اسپاسم عروق مغزی ایجاد می‌شود و پیامد آن ایسکمی و آسیب بافت مغزی است (۱). این بیماری نخستین عامل ناتوانی و معلولیت اکتسابی و پس از بیماری‌های قلبی و سرطان، سومین علت مرگ و میر در افراد بزرگسال به شمار می‌رود (۴-۲). بنابر اعلام سازمان بهداشت جهانی سالانه ۱۵ میلیون نفر دچار سکتهٔ مغزی می‌شوند که ۵ میلیون نفر آن‌ها فوت کرده و ۵ میلیون نفر نیز دچار معلولیت دایمی می‌شوند (۲). با افزایش سن به ویژه پس از ۵۵ سالگی خطر این بیماری به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و برآورد شده است که پس از این سن به ازای هر ۱۰ سال، خطر بیماری بیش از ۲ برابر در هر دو جنس زن و مرد افزایش می‌یابد. به طوری‌که در سنین پس از ۶۰ سالگی سکتهٔ مغزی نخستین عامل مرگ در زنان و دومین عامل مرگ و میر در مردان معرفی شده است (۳).

شدت و میزان آسیب اولیه به هنگام آسیب ایسکمیک مغز، عامل اصلی و تعیین کنندهٔ نتایج پس از آسیب می‌باشد. به علاوه آسیب ثانویهٔ پس از مراحل حاد آسیب از جمله در مرحلهٔ خونرسانی مجدد، به طور معمول موجب تشدید آسیب اولیه می‌شود. ترکیب این دو، عامل نهایی تعیین کننده در شدت آسیب و نتایج پس از بروز آسیب مغزی ایسکمیک می‌باشند (۴). لذا راهبردهایی که بتوانند به افزایش مقاومت نورون‌ها در برابر ایسکمی یا آسیب‌های تحلیل برندهٔ عصبی منجر شوند به طور بالقوه می‌توانند خطر حوادث و اختلالات عصبی را کاهش دهند.

مدت‌هاست که مشخص شده است فعالیت‌های بدنی و ورزشی از طریق کاهش عوامل خطر سکتهٔ مغزی نقش مهمی در محافظت در برابر سکتهٔ مغزی ایسکمیک ایفاء می‌کنند. با توجه به اثرات مفید فعالیت‌های بدنی و ورزشی بر کنترل وزن، فشار خون بالا، پروفایل لیپیدی و دیابت، گزارش شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند به کاهش بروز سکتهٔ مغزی ایسکمیک و نتایج بهتر، پس از بروز سکتهٔ مغزی منجر شود (۵).

با این وجود، شواهد جدید پیشنهاد کنندهٔ این است که علاوه بر تعدیل عوامل خطر، انجام فعالیت ورزشی می‌تواند اثرات حفاظت عصبی[1] داشته باشد (۹-۶). در واقع مطالعات متعدد نشان داده‌اند فعالیت ورزشی می‌تواند به حفاظت عصبی اندوژن و حفظ حیات نورون‌ها در شرایط آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد[2] و نیز کاهش حجم انفارکت[3] و بهبود بازتوانی عصبی[4] و عملکردی منجر شود (۱۲-۱۰، ۵). این آثار مفید اندوژن فعالیت ورزشی پیشین، یا پیش آماده سازی[5] با فعالیت ورزشی پس از تحلیل‌های چندگانه همراه با کنترل تغییرات عوامل خطر نیز مشاهده شده است.

به علاوه، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی نقش مثبتی در کاهش آتروفی مغزی ناشی از افزایش سن و بیماری‌های مرتبط با اختلال ذهنی و جنون دارد و موجب کاهش خطر بروز بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون[6] می‌شود (۱۳، ۹).

هر چند مکانیسم دقیق حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، مطالعات انجام شده مکانیسم‌های متعددی را پیشنهاد کرده‌اند که می‌توان به تقویت سد خونی -مغزی، گسترش شبکه مویرگی و شریانی مغز، بهبود متابولیسم مغز و کاهش اختلالات متابولیک، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها، کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز[7] اشاره کرد. لذا هدف از این مقاله بررسی و مرور مکانیسم‌های حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی است که به واسطهٔ این مکانیسم‌ها، پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در زمینهٔ حفاظت عصبی اندوژن و کاربردهای بالقوه درمانی و بالینی آن فراهم کند.

پیش آماده سازی

مفهوم پیش آماده سازی برای نخستین بار در سال ۱۹۶۴ توسط موری[8] مطرح شد (۱۴) . پیش آماده سازی وضعیتی است که در آن اعمال یک محرک یا عامل استرس‌زا -که شدت آن پایین‌تر از آستانه‌ای است که به آسیب منجر شود -موجب ایجاد سازگاری و محافظت بافت در برابر آسیب‌های بعدی، یا کاهش میزان آسیب به هنگام قرارگیری در معرض محرک‌های شدیدتر می‌شود که می‌توانند برای بافت مخرب باشد (۱۶، ۱۵). در ابتدا پیش آماده سازی بیشتر در ارتباط با محافظت قلبی مطرح شد اما امروزه مفهوم پیش آماده سازی به سایر اندام‌ها نیز گسترش یافته است. در زمینهٔ اختلالات عصبی تحقیقات انجام گرفته به طور عمده بر پیش آماده سازی برای سکتهٔ مغزی متمرکز شده‌اند، با این وجود حیطه‌های جدید دیگری مثل آسیب‌های ضربه‌ای مغز نیز در حال گسترش است. براساس گزارش‌ها، دو الگوی پیش آماده سازی وجود دارد که شامل پیش آماده سازی سریع[9] (در محدودهٔ یک ساعت پس از محرک پیش آماده سازی) و پیش آماده سازی با تأخیر[10] می‌باشد.

پیش آماده سازی سریع بر اثر تغییرات بالقوه ولی گذرای فعالیت آنزیم‌های سلولی، پیک‌های ثانویه و کانال‌های یونی رخ می‌دهد. در حالی‌که پیش آماده سازی با تأخیر به آرامی توسعه می‌یابد، ماندگاری بیشتری دارد و مربوط به بیان ژن‌های جدید و سنتز پروتئین‌ها است (۱۷، ۱۶). هر چند پژوهش‌های نسبتاً کمی در زمینهٔ پیش آماده سازی مغز صورت گرفته است، اما در این تحقیقات نشان داده شده است پیش آماده سازی می‌تواند در درمان و پیشگیری از سکتهٔ مغزی مفید باشد. لذا محققان زیادی با استفاده از رویکردهای گوناگون نشان داده‌اند استفاده از محرک‌هایی مانند عوامل بی‌حس‌کننده، کاهش دمای بدن[11]، افزایش دمای بدن[12]،

[1] Neuroprotection
[2] Ischemia-Reperfusion injury
[3] Infarct volume
[4] Neurologic recovery
[5] Preconditioning
[6] Huntington's disease
[7] Apoptosis
[8] Murry
[9] Rapid preconditioning
[10] Delayed preconditioning
[11] Hypothermia
[12] Hyperthermia

هیپوکسی/ایسکمی و همچنین دوزهای پایین برخی مواد سمی می‌تواند موجب ارتقاء پاسخ‌های محافظتی وابسته به پیش آماده سازی شود (۱۸).

موضوعات اخلاقی و پیامدهای احتمالی این رویکردها، استفاده از آن‌ها را در انسان برای ایجاد مقاومت مغزی یا حفاظت عصبی محدود می‌کند. در سال‌های اخیر برخی محققان از فعالیت ورزشی به عنوان رویکردی برای پیش آماده سازی استفاده کرده‌اند و گزارش کرده‌اند که پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی مزایای قابل توجهی در برابر آسیب ایسکمیک مغز دارد و می‌تواند به کاهش آسیب مغزی در مدل‌های حیوانی منجر شود (۲۱-۱۹، ۱۲). در واقع گزارش شده است همانند پیش آماده سازی قلبی، فعال کردن مکانیسم‌های اندوژن جهت محافظت در برابر آسیب‌های مغزی می‌تواند به گسترش مقاومت مغزی منجر شود (۱۸).

مطالعات از اهمیت فعالیت ورزشی به عنوان مداخله‌ای کاربردی در ایجاد حفاظت عصبی حمایت می‌کنند، هنوز اطلاعات دقیقی در مورد شدت، مدت و نوع فعالیت ورزشی‌ای که می‌تواند به ایجاد بیشترین میزان حفاظت عصبی منجر شود، موجود نیست. در ادامه مکانیسم‌های پیشنهادی در مورد حفاظت عصبی اندوژن ناشی از فعالیت ورزشی در برابر آسیب ایسکمی -خونرسانی مجدد بحث می‌شود.

فعالیت ورزشی و یکپارچگی واحد عصبی -عروقی

تعاملات عروق ریز و نورون‌ها به طور نظری در قالب واحد عصبی -عروقی[13] بررسی می‌شود که ساختاری متشکل از اندوتلیوم عروق ریز، آستروسیت‌ها[14]، نورون‌ها و آکسون‌های آن‌ها و ماتریکس برون سلولی می‌باشد. یکپارچگی این واحد علاوه بر سلامتی و بقاء نورون‌ها، نیازمند تعامل قوی بین سلول‌های اندوتلیال، لامینای پایه، پایک‌های انتهایی آستروسیت‌ها و نورون‌ها می‌باشد که این تعامل قوی، ساختار حمایتی و نفوذپذیری مناسبی را برای سد خونی -مغزی فراهم می‌کند (۲۳، ۲۲).

این سد واسط تنظیمی بین جریان خون محیطی و دستگاه عصبی مرکزی است و عملکرد اصلی این واحد کنترل عبور ترکیبات پلاسمایی و اجزای سلولی از عروق خونی به درون مغز است (۲۴). این ساختار نخستین ساختاری است که پس از آسیب ایسکمی -خونرسانی مجدد دچار آسیب می‌شود، لذا یکپارچگی و استحکام آن حائز اهمیت بوده و نقش مهمی در حفاظت عصبی در شرایط آسیب ایسکمی دارد (۲۵).

یکپارچگی سد خونی -مغزی نقش مهمی در مقاومت ساختاری و حفظ نفوذپذیری مناسب عروق مغزی دارد. این غشاء نفوذپذیر به طور عمده از دیوارهٔ سلول‌های اندوتلیال و لامینای پایهٔ ماتریکس خارج سلولی و آستروسیت‌ها تشکیل شده است. تیغهٔ پایه[15] از پروتئین‌های مختلف ماتریکس خارج سلولی شامل کلاژن نوع IV، لامینین، هپارین سولفات، پروتئوگلیکان و فیبرونکتین تشکیل شده و نفوذپذیری انتخابی آن نقشی محوری در حفظ محیط مغزی، سلامتی و حیات نورون‌ها دارد (۲۵، ۲۳).

زمانی که این سد بر اثر عاملی مانند سکتهٔ مغزی یا آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد دچار آسیب شود به واسطهٔ تغییراتی که در کلاژن نوع IV، فیبرونکتین و لامینین رخ می‌دهد، توانایی تمایز انتخابی فراورده‌های سیستم عروق مغزی دچار اختلال شده و موجب بروز ادم وازوژنیک[16] و اختلال محیط نورونی می‌شود (۲۶، ۲۲).

از این رو افزایش مقاومت سد خونی -مغزی به طور بالقوه می‌تواند موجب کاهش میزان آسیب بر اثر آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد شود. نشان داده شده است که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش ضخامت و یکپارچگی تیغهٔ پایه و سد خونی -مغزی می‌شود (۲۵، ۲۳). به نظر می‌رسد یکی از عوامل درگیر در آن میزان کلاژن نوع IV است و پس از سکتهٔ مغزی افزایش بیان و میزان کلاژن نوع IV و کاهش تخریب آن در موش‌هایی گزارش شده است که در آن‌ها پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی انجام شده بود (۷).

علاوه بر کلاژن نوع IV و سایر پروتئین‌های ساختاری تیغهٔ پایه، اینتگرین‌ها نیز نقش مهمی در اتصال سلول‌های اندوتلیال و آستروسیت‌ها به یکدیگر دارند و موجب حمایت واحد عصبی -عروقی می‌شوند. اینتگرین‌های متصل به آستروسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال به عنوان گیرنده‌هایی برای لیگاندها و پروتئین‌های مختلف در ماتریکس تیغهٔ پایه عمل می‌کنند و امکان تغییرات پویای سد خونی -مغزی در پاسخ به فعالیت ورزشی، ایسکمی و سایر محرک‌ها را فراهم می‌کنند (۲۵، ۲۲). پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب تنظیم افزایشی بیان اینتگرین‌ها می‌شود و این تنظیم افزایشی با کاهش آسیب ایسکمیک ارتباط دارد (۲۷).

گزارش شده است پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی از راه کاهش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-۹[17] موجب بهبود یکپارچگی سد خونی -مغزی و کاهش میزان تخریب به هنگام ایسکمی در موش‌های صحرایی می‌شود (۸). ماتریکس متالوپروتئیناز، آنزیمی است که توسط سلول‌های اندوتلیال، میکروگلیا و آستروسیت‌ها تولید شده و نقش اصلی آن تجزیهٔ پروتئین‌های ماتریکس برون سلولی و پروتئین‌های تیغهٔ پایه می‌باشد. بیان ماتریکس متالوپروتئیناز پس از آسیب ایسکمی افزایش می‌یابد و با آسیب بافتی، التهاب و هجوم لکوسیت‌ها ارتباط دارد، همچنین افزایش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-۹ از طریق افزایش نفوذپذیری سد خونی -مغزی به ادم و آسیب عصبی منجر می‌شود (۲۸).

از سوی دیگر گزارش شده است که مهار ماتریکس متالوپروتئیناز می‌تواند به کاهش ادم و حجم انفارکت و نتایج نورولوژیک بهتر پس از آسیب ایسکمی -خونرسانی مجدد منجر شود (۲۹). در واقع به نظر می‌رسد کاهش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی عامل اصلی در افزایش بیان کلاژن نوع IV است (۷). فعالیت ورزشی موجب تنظیم افزایشی مهارکنندهٔ بافتی متالوپروتئیناز-۱ می‌شود که با اتصال به این آنزیم موجب مهار فعالیت آن شده و به بهبود عملکرد سد خونی

[13] Neurovascular unit
[14] Astrocytes
[15] Basal lamina
[16] Vasogenic edema
[17] Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)

-مغزی و افزایش یکپارچگی تیغهٔ پایه کمک می‌کند (۱۲). ماتریکس متالوپروتئیناز در القاء آپوپتوز نورونی نیز نقش دارد. گزارش شده است پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش مهارکنندهٔ متالوپروتئیناز بافتی، ERK1/2[18] و فاکتور نکروز تومور -آلفا (TNF-α)[19] می‌شود. این عوامل اثر مهاری بر ماتریکس متالوپروتئیناز دارند و موجب کاهش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز و آپوپتوز نورونی ناشی از آن، پس از وقوع آسیب ایسکمیک می‌شوند (۱۲، ۸).

پیشنهاد شده است آکواپورین-۴[20] به عنوان تنظیم کنندهٔ اصلی شکل‌گیری ادم مغزی، می‌تواند نقش مهمی در کاهش ادم مغزی بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی داشته باشد (۲۹)، با این وجود اطلاعات اندکی در این زمینه وجود دارد و نیاز به مطالعات بیشتری است. شواهدی نیز وجود دارد که پروتئین شوک حرارتی ۷۰ (HSP-70)[21] نیز که بر اثر پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد در مهار بیان ماتریکس متالوپروتئیناز نقش دارد (۱۱). در نهایت، پیش آماده سازی طولانی مدت با فعالیت ورزشی با کاهش میزان ماتریکس متالوپروتئیناز، که آنزیم تخریب کنندهٔ سد خونی -مغزی است و افزایش بیان کلاژن نوع IV و اینتگرین‌ها، که از اجزای کلیدی سد خونی -مغزی هستند، به افزایش یکپارچگی سد خونی -مغزی و تقویت واحد عصبی-عروقی و در نتیجه ایجاد حفاظت عصبی منجر می‌شود.

جزء دیگر واحد عصبی -عروقی که تحت تأثیر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی قرار می‌گیرد، عروق مغزی است. تصویربرداری آنژیوگرافی (MRI)[22] روش پایا و معتبری برای بررسی تغییرات عروق مغزی است. در شرایط طبیعی، عروق زایی[23] و تکثیر سلول‌های اندوتلیال در مغز انسان اندک است (۲۵). با وجود این در پاسخ به فعالیت ورزشی، سیستم عروق ریز مغزی برای برآورد نیازهای متابولیک مغز دچار دگرگونی می‌شود. مطالعات با استفاده از MRI شواهدی را فراهم کرده‌اند که فعالیت ورزشی تعداد عروق مغزی را در آزمودنی‌های سالم افزایش می‌دهد (۲۹). در واقع، در هردوی آزمودنی‌های انسانی و حیوانی نشان داده شده است که فعالیت بدنی و ورزشی طولانی مدت به افزایش چگالی عروق مغزی، عروق زایی و آرتریوژنز در نواحی مختلف مغزی منجر می‌شود (۳۱، ۳۰، ۲۳).

علت این تغییرات، افزایش مزمن نیاز انرژی مغز به هنگام فعالیت ورزشی است، لذا این تغییرات ساختاری امکان تحویل مواد مغذی ضروری برای نورون‌ها را فراهم می‌کنند. با این وجود، این تغییرات ساختاری نه تنها تحویل اکسیژن و مواد مغذی ضروری را به مغز تسهیل می‌کنند، بلکه مشاهده شده است که موجب کاهش آسیب مغزی در شرایط آسیب ایسکمی نیز می‌شوند (۳۰). مشاهده شده است که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب حفظ بهتر جریان خون در مرحلهٔ خونرسانی مجدد پس از سکتهٔ مغزی می‌گردد و با کاهش حجم منطقهٔ انفارکت شده ارتباط دارد (۱۰). همچنین مزیت دیگر عروق زایی متعاقب پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی افزایش جریان خون جانبی[24] است که در حفاظت از مغز به ویژه حفاظت از مناطق مرزی ناحیهٔ انفارکت شده حائز اهمیت می‌باشد (۲۵).

به نظر می رسد مکانیسم تغییرات ساختاری ایجاد شده در عروق مغزی، مربوط به تغییرات پروتئین‌های تنظیم کنندهٔ عروق زایی مانند فاکتور رشد عروقی اندوتلیالی (VEGF)[25] و آنژیوپویتین یک و دو (Ang 1/2)[26] و عامل رشد شبه انسولینی-۱ (IGF-1)[27] می‌باشد. میزان بیان VEGF، Ang-1، Ang-2 و IGF-1 پس از تمرین ورزشی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۳۲، ۲۹). عروق زایی ناشی از فعالیت ورزشی در موش‌های صحرایی مسن نیز رخ می‌دهد و وقوع آن با افزایش میزان VEGF mRNA و Ang1/2 همراه است (۲۷).

هر چند بیشتر تکثیر در سیستم عروقی -عصبی در طول دوران رشد مغزی رخ می‌دهد، این تغییرات مشاهده شده پیشنهاد کنندهٔ این است که امکان ایجاد عروق زایی در مغز افراد مسن نیز وجود دارد. همچنین در یک مطالعهٔ اخیر نشان داده شده است که یک و دو هفته فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان CD31 -مارکر تخصصی عروق ریز تازه شکل گرفته -می‌شود (۳۳). در مجموع براساس یافته‌های مطالعات، پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق افزایش میزان VEGF، Ang-1، Ang-2 وIGF موجب بروز عروق زایی در عروق مغزی شود که آن نیز به نوبهٔ خود می‌تواند به عنوان مکانیسمی برای حفاظت عصبی اندوژن و افزایش مقاومت ایسکمیک در مغز عمل کند.

جزء مهم دیگر واحد عصبی -عروقی آستروسیت‌ها هستند که نوعی سلول گلیایی‌اند و موجب تقویت سد خونی -مغزی می‌شوند. آستروسیت‌ها ۹۰ درصد سطح عروق مغزی را پوشش می‌دهند و نقش مهمی در یکپارچگی واحد عصبی -عروقی ایفاء می‌کنند. نشان داده شده است فعالیت ورزشی موجب افزایش تعداد آستروسیت‌ها می‌شود و این افزایش در میزان آستروسیت‌ها با نتایج بهتر پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد ارتباط دارد (۳۴).

در واقع پیشنهاد شده است که افزایش تعداد آستروسیت‌ها در واحد عصبی -عروقی بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب می‌شود که آستروسیت‌ها سد خونی -مغزی را به خوبی پوشش دهند و این افزایش پوشش، عبور فرآورده‌های خونی را از سد خونی -مغزی محدودتر کرده و موجب ارتقاء یکپارچگی آن در شرایط آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد می‌شود (۲۵). همچنین در مطالعه‌ای گزارش شد که فعالیت ورزشی زودهنگام پس از بروز آسیب ایسکمی موجب بهبود بازتوانی عصبی شد و آستروسیت‌ها نقش مهمی در این فرایند داشتند (۳۵).

فعالیت ورزشی و عوامل متابولیکی

علاوه بر مکانیسم‌هایی که در ارتباط با پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی و حفاظت عصبی مورد بحث قرار گرفت

[18] Extracellular regulated kinase 1/2 (ERK 1/2)
[19] Tumor necrosis factor alpha (TNF-α)
[20] Aquaporin-4
[21] Heat shock proteins-70
[22] Magnetic resonance imaging (MRI)
[23] Angiogenesis
[24] Collateral circulation
[25] Vascular endothelial growth factor
[26] Angiopoietin 1/2
[27] Insulin-like growth factor-1

مشخص شده است که تمرین ورزشی طولانی مدت متابولیسم و تولید انرژی در مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نشان داده شده است که هنگام فعالیت ورزشی برداشت گلوکز و اکسیژن توسط سلول‌های مغزی و همچنین جریان خون ناحیه‌ای مغز افزایش می‌یابد (۳۷، ۳۶). به علاوه مطالعات نشان داده‌اند که در موش‌های صحرایی این افزایش در جریان خون و برداشت گلوکز و اکسیژن، ظرفیت تولید آدنوزین تری فسفات (ATP)[28] را افزایش می‌دهد (۲۳).

فعالیت ورزشی را می‌توان به عنوان استرسی متابولیک در نظر گرفت که این وضعیت استرس متابولیکی نیازمند افزایش تحویل گلوکز، جریان گلیکولیز و تولید ATP برای مقابله با نیازمندی‌های متابولیک است. پیش آماده‌سازی طولانی مدت با فعالیت ورزشی موجب تقویت مسیرهای تولید ATP در سلول‌های نورونی و در نتیجه افزایش ظرفیت متابولیکی و ظرفیت تولید ATP در این سلول‌ها می‌شود (۲۵). با توجه به اینکه شارژ انرژی سلولی عامل حیاتی در بقاء سلول است، این ظرفیت متابولیکی افزایش یافته به لحاظ نظری می‌تواند موجب افزایش مقاومت نورون‌ها در برابر آسیب هیپوکسیک در شرایط آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد شود.

به تازگی در مطالعه‌ای نشان داده شد که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش متابولیسم و گلیکولیز در موش‌های صحرایی شد و این تغییرات با کاهش میزان نقایص عصبی پس از سکتهٔ مغزی ارتباط داشت (۳۸). متابولیسم انرژی و تنظیم میزان ATP سلول، فرایند پیچیده‌ای است و شامل شناسایی کاهش ذخایر ATP، فراهم بودن سوبسترا و توانایی تولید ATP از سوبسترای در دسترس می‌باشد. تغییرات سطح انرژی سلول توسط پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP-5 (AMPK)[29] شناسایی می‌شود (۳۹). این پروتئین به هنگام استرس متابولیک و کاهش ذخایر ATP فعال شده و موجب فعال شدن گلیکولیز می‌شود تا با افزایش تولید ATP تعادل انرژی را به سلول برگرداند (۴۰، ۲۵).

مشخص شده است که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش AMPK در پاسخ به افزایش نیاز متابولیکی نورون‌ها می‌شود (۴۱، ۳۸). همچنین مشاهده شده است که متعاقب آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد، فرم فعال AMPK در موش‌های صحرایی که پیش از آسیب ایسکمیک فعالیت ورزشی انجام داده بودند، در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل بیشتر بود و نسبت ADP/ATP در گروه پیش آماده‌سازی در فاز حاد آسیب ایسکمی کمتر بود که نشان دهندهٔ اختلال متابولیکی کمتر و مقاومت نورونی در برابر آسیب ایسکمی در گروه پیش آماده‌سازی می‌باشد (۴۲).

به علاوه گزارش شده است که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی از طریق افزایش بیان ناقل‌های گلوکز[30] مغز، GLUT1 و GLUT3، ظرفیت حمل گلوکز از سد خونی -مغزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۲، ۳۸). GLUT1 بیشتر در سلول‌های اندوتلیال سد خونی -مغزی یافت می‌شود و سطح پایهٔ گلوکز را برای سلول‌ها فراهم می‌کند؛ GLUT3 نیز به طور انحصاری در نورون‌ها یافت می‌شود (۴۳). افزایش بیان و میزان این ناقل‌ها بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی می‌تواند موجب تسهیل در دسترس قرار گرفتن سوبسترای ضروری برای مغز شده و اختلالات متابولیک را در شرایط هیپوکسیک کاهش دهد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که متعاقب آسیب ایسکمی، میزان GLUT1 و GLUT3 در ۴ ساعت نخست پس از خونرسانی مجدد در موش‌های صحرایی پیش آماده‌سازی شده با فعالیت ورزشی افزایش یافت (۴۲).

با توجه به نقش GLUT ها در تأمین سوبسترای انرژی مورد نیاز مغز، افزایش بیان آن‌ها در فاز حاد خونرسانی مجدد، پیشنهاد کنندهٔ افزایش توانایی موش‌های صحرایی پیش آماده‌سازی شده برای تأمین سوبسترای انرژی مغز است (۲۵). لذا پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی از طریق افزایش گلوکز در دسترس در داخل نورون‌ها که سوبسترای ضروری برای تولید انرژی در آنها است، می‌تواند موجب افزایش ظرفیت تولید ATP، کاهش اختلالات متابولیک و در نتیجه ایجاد حفاظت عصبی شود.

علاوه بر تغییرات AMPK به عنوان حسگر انرژی سلولی و افزایش بیان GLUT1 و GLUT3 به عنوان حامل‌های سوبسترای انرژی مغز، متابولیسم گلوکز در درون سلول‌های مغزی گام نهایی و اساسی در تأمین ATP مورد نیاز سلول‌های مغزی است. گلوکز در درون نورون‌ها طی فرایند گلیکولیز تجزیه می‌شود. آنزیم فسفوفروکتوکیناز (PFK)[31] یک آنزیم اصلی و کلیدی در این مسیر است و میزان جریان این مسیر را تنظیم می‌کند که در شرایط هیپوگلایسمیک دارای اثرات حفاظت عصبی است (۳۹).

مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی می‌تواند موجب افزایش میزان بیان PFK و لاکتات دهیدروژناز (LDH)[32] و افزایش گلیکولیز در مغز موش‌های صحرایی شود (۴۲، ۳۸) و افزایش بیان این آنزیم‌ها به ویژه PFK با تولید سریع‌تر و بیشتر ATP پس از آسیب مغزی ایسکمیک همراه است (۴۲). لذا به نظر می‌رسد که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی از طریق افزایش بیان پروتئین‌های درگیر در انتقال و متابولیسم گلوکز موجب بهبود متابولیسم گلوکز و ارتقاء مراحل مختلف تولید ATP در درون سلول‌های مغزی می‌شود. این افزایش ظرفیت تولید ATP در نورون‌ها بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی می‌تواند به طور بالقوه به کاهش میزان کمبود انرژی متعاقب آسیب ایسکمی منجر شده و به افزایش بقاء نورون‌ها، کاهش حجم انفارکت و نتایج بهتر پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد منجر شود.

عامل دیگری که با تغییرات متابولیک متعاقب پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی ارتباط دارد و نشان داده شده است که پس از ایسکمی دارای اثرات حفاظت عصبی است فاکتور القایی ناشی از هایپوکسی-۱ آلفا (HIF-1α)[33] است. این آنزیم در شرایط طبیعی توسط هیدروکسیلازهای وابسته به اکسیژن مهار

[28] Adenosine triphosphate (ATP)
[29] Adenosine monophosphate activated protein kinase
[30] Glucose transporter
[31] Phosphofructokinase
[32] Lactate dehydrogenase
[33] Hypoxia inducible factor-1α

می‌شود. هایپوکسی و AMPK موجب تحریک نسخه برداری ژن HIF-1α می‌شود (۲۵). مشخص شده است که HIF-1α پس از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد و در القاء عروق زایی و گلیکولیز نقش دارد (۴۲). همچنین افزایش HIF-1α کدگذاری ژن‌های وابسته به هیپوکسی از جمله VEGF، GLUT1 و برخی آنزیم‌های گلیکولیزی مانند PFK و LDH را افزایش می‌دهد (۴۴).

لذا به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی به واسطهٔ افزایش مصرف ATP درون سلولی موجب تحریک و افزایش فعالیت AMPK -که حسگر انرژی و تنظیم کننده اصلی متابولیسم نورونی است -می‌شود. افزایش AMPK موجب افزایش بیان HIF-1α می‌گردد و HIF-1α نیز به نوبهٔ خود عوامل درگیر در انتقال و متابولیسم گلوکز در سلول‌های مغزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در واقع نشان داده شده است که در موش‌های صحرایی تمرین کرده، سطوح افزایش یافتهٔ AMPK میزان HIF-1α را افزایش می‌دهد که آن نیز به نوبهٔ خود بیان ناقل‌های گلوکز و PFK را افزایش می‌دهد (۴۵، ۴۰، ۲۵).

به علاوه در مطالعه‌ای مشاهده شد که پس از آسیب ایسکمی میزان HIF-1α در موش‌های صحرایی که در آن‌ها پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی انجام شده بود به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود و افزایش آن با کاهش حجم انفارکت و نتایج نورولوژیک بهتر پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد ارتباط داشت (۴۲). لذا به نظر می‌رسد که تغییرات متابولیکی متعاقب تنظیم افزایشی HIF-1α موجب افزایش بقاء نورونی در شرایط آسیب ایسکمی -خونرسانی مجدد می‌شود (۴۲، ۳۸) و به عنوان مکانیسم دیگری برای حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی عمل می‌کند.

فعالیت ورزشی و عوامل نوروتروفیک

عوامل نوروتروفیک یا نوروتروفین‌ها مولکول‌هایی پروتئینی‌اند که نقش مهمی در حفظ حیات، رشد، تمایز و پلاستیسیته نورون‌ها دارند (۴۶). این عوامل تروفیک از جمله عامل رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF)[34]، عامل رشد عصبی (NGF)[35] و نوروتروفین-۳ (NT-3)[36] به میزان زیادی در هیپوکامپ و مغز یافت می‌شوند و نشان داده شده است که موجب گسترش شبکه‌های عصبی، سیناپسی و افزایش نورون‌زایی، سیناپس‌زایی و در نهایت افزایش یکپارچگی مغزی و واحد پایه آن یعنی واحد عصبی -عروقی می‌شوند (۲۵، ۲۳). با توجه به نتایج مطالعاتی که نشان داده‌اند BDNF و NGF موجب گسترش شبکهٔ نورونی، پلاستیسیته نورونی و محافظت از شبکهٔ عروقی دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند، آن‌ها به عنوان عوامل مرتبط با حفاظت عصبی معرفی شده‌اند (۴۷، ۲۵).

مطالعات متعدد افزایش بیان و میزان BDNF و NGF را در خون و مغز پس از انواع فعالیت‌های ورزشی در آزمودنی‌های انسانی و حیوانی گزارش کرده‌اند (۵۰-۴۸، ۳۰، ۱۳). به علاوه برخی مطالعات نشان داده‌اند که در موش‌های صحرایی انجام فعالیت ورزشی در قالب غنی سازی محیط[37] (یعنی؛ دویدن روی چرخ گردان، توپ بازی، نردبان و تکه‌های چوب) موجب افزایش سیناپس‌زایی و عملکرد نورولوژیک بیشتری در مقایسه با پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی شد و این تغییرات با افزایش میزان BDNF mRNA و NGF مرتبط بود (۵۲، ۵۱).

به نظر می‌رسد که این تنظیم افزایشی میزان نوروتروفین‌ها ناشی از افزایش فعالیت نورونی به هنگام فعالیت ورزشی است و فعالیت ورزشی پیچیده نیازمند تعادل و هماهنگی، موجب فعالیت نورونی و ترشح عوامل نوروتروفیکی بیشتری می‌شود که پیامد آن ایجاد حفاظت نورونی بیشتری در مقایسه با فعالیت ورزشی تکراری ساده می‌باشد (۲۵). میزان بیان پروتئین BDNF در مرحلهٔ خونرسانی مجدد پس از آسیب ایسکمی افزایش می‌یابد که نشان دهندهٔ نقش ترمیمی و عملکرد طبیعی آن در حفظ یکپارچگی نورونی است (۵۴، ۵۳).

مطالعات نشان داده‌اند در موش‌های صحرایی که در آن‌ها پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی انجام گرفته بود، میزان BDNF و NGF پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد بیشتر بود و میزان زیاد این عوامل با نقایص عصبی و حجم انفارکت کمتر -در مقایسه با گروه کنترل -ارتباط داشت (۵۵، ۳۰). این توانایی تنظیم افزایشی فاکتورهای نوروژنیک در مرحلهٔ خونرسانی مجدد به طور بالقوه احتمال حیات نورونی و بازسازی نورونی را به ویژه در نواحی مرزی ناحیهٔ ایسکمی شده افزایش می‌دهد (۲۵). به علاوه در موش‌های صحرایی که در آن‌ها پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی انجام گرفته بود و مقادیر اندوژن NGF به طور معنی‌داری زیادتر بود، حفاظت عصبی بیشتری در مقابل آسیب ایسکمی (ایجاد شده بر اثر انسداد رگ میانی مغز) مشاهده شد (۵۵).

این نتایج نشان می‌دهند پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی با افزایش میزان نوروتروفین‌ها موجب افزایش سلامتی مغزی و تقویت واحد عصبی -عروقی می‌شود. همچنین پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی از طریق تنظیم افزایشی میزان عوامل نوروتروفیک، توانایی ساختار مغزی را برای خودترمیمی پس از آسیب ایسکمی بهبود می‌بخشد (۲۵، ۲۳). در مجموع این تغییرات مشاهده شده بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی به طور بالقوه می‌توانند موجب کاهش میزان آسیب اولیه و/یا افزایش بقاء نورونی[38] پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد شوند.

فعالیت ورزشی و عوامل التهابی

در مرحلهٔ خونرسانی مجدد پس از ایسکمی میزان خونرسانی به طور معمول کمتر از میزان طبیعی است که مربوط به برقراری ناکافی جریان خون در عروق ریز مغزی است. به نظر می‌رسد که این جریان خون ناکافی یا خونرسانی ضعیف[39] ناشی از آسیب عروق ریز یا انسداد عروق به دلیل انباشتگی عوامل سلولی از جمله لکوسیت‌ها است. متعاقب ایسکمی سایتوکاین‌هایی

[34] Brain derived neurotrophic factor (BDNF)
[35] Nerve growth factor (NGF)
[36] Neurotrophin-3
[37] Environmental facilitation
[38] Neuronal survival
[39] Hypoperfusion
[40] Interleukin-1

مانند اینترلوکین-۱ (IL-1)[40]، اینترلوکین-۶ (IL-6) و TNF-α افزایش می‌یابند و موجب تحریک بیان مولکول‌های چسبان سلولی از جمله مولکول چسبان سلولی-۱ (ICAM-1)[41]، پی سلکتین[42] و ای سلکتین در سلول‌های اندوتلیال می‌شوند (۵۶). این مولکول‌ها موجب افزایش چسبندگی و فیلتراسیون لکوسیت‌ها به درون مغز می‌شوند که در نهایت موجب انسداد عروق ریز و افزایش آسیب نورونی می‌گردند. لذا پیشنهاد شده است که تجمع لکوسیت‌ها، عامل مهمی در اختلالات خونرسانی مشاهده شده پس از آسیب ایسکمی است (۲۵).

تجمع لکوسیت‌ها و التهاب پس از آن به توسعهٔ حجم انفارکت و تشدید اختلالات عصبی منجر می‌شود، با وجود این هنوز به طور قطعی ثابت نشده است که اثرات مضر التهاب بیشتر از مزایای حفاظت عصبی آن مانند حذف سریع ذرات و ترمیم بافت باشد. در واقع به دلیل پیچیده بودن مکانیسم‌های مشارکت سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی و به این دلیل که سایتوکاین‌ها از طریق مسیرهای وابسته به یکدیگر می‌توانند دارای اثرات پیش یا ضدالتهابی باشند، مطالعهٔ نقش سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی بسیار چالش برانگیز است (۵۶). مشخص شده است که فعالیت ورزشی به فعال شدن سیستم ایمنی منجر می‌شود. عضلهٔ اسکلتی منبع رهایش چندین سایتوکاین از جمله IL-6، IL-8، IL-15 و غیره است که به عنوان مایوکاین شناخته می‌شوند، آزاد شدن مایوکاین‌ها به درون جریان خون بر اثر فعالیت ورزشی به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی آثار سیستمیک فعالیت ورزشی از جمله حفاظت عصبی معرفی شده است (۵۷).

همچنین گزارش شده است پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی بیان ICAM-1 و گیرندهٔ شبه تول-۴ (TLR-4)[43] را کاهش می‌دهد (۲). این گیرنده‌ها در سطح سلول‌ها یافت می‌شوند و با اتصال به مواد مختلف موجب تحریک پاسخ ایمنی می‌شوند. همچنین گزارش شده است کاهش ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی در بیان TLR-4 و ICAM-1 با کاهش آسیب مغزی متعاقب سکتهٔ مغزی ایسکمیک ارتباط دارد (۵۸، ۲۰). لذا به نظر می‌رسد که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی از طریق تنظیم کاهشی مولکول‌های چسبان و TLR-4 می‌تواند به کاهش فیلتراسیون لکوسیت‌ها در مرحلهٔ خونرسانی مجدد پس از سکتهٔ مغزی منجر شود. تنظیم کاهشی این عوامل و کاهش فیلتراسیون لکوسیت‌ها به کاهش التهاب پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد منجر می‌شود و به عنوان مکانیسم دیگر حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی عمل می‌کند.

علاوه بر این، TNF-α که یک سایتوکاین التهابی است، تأثیر قابل توجهی بر پاسخ مغزی به آسیب هیپوکسیک دارد و افزایش حاد میزان TNF-α در جریان خون عروق مغزی موجب اختلال در یکپارچگی واحد عصبی -عروقی شده و مرگ نورونی را افزایش می‌دهد و نیز موجب بزرگتر شدن حجم انفارکت متعاقب آسیب ایسکمی می‌گردد (۲۳). هرچند که این سایتوکاین به عنوان یک عامل مضر شناخته شده است، اما مشخص شده است که در بافت عصبی هم دارای اثرات مضر و هم مفید است که وابسته به غلظت آن می‌باشد. شواهدی وجود دارد که از TNF-α به عنوان عاملی مؤثر در ترمیم بافت و حفاظت عصبی حمایت می‌کند (۵۹). این سایتوکاین می‌تواند به عنوان عاملی برای القاء حفاظت عصبی اندوژن متعاقب پیش آماده‌سازی طولانی مدت با فعالیت ورزشی عمل کند، به طوری‌که تمرین ورزشی موجب افزایش مزمن اندک غلظت TNF-α می‌شود و این افزایش به ایجاد مقاومت نورونی و محافظت مغزی در شرایط آسیب ایسکمی -خونرسانی مجدد منجر می‌شود (۲۰).

ضمن اینکه نشان داده شده است مهار بیان یا آزاد شدن TNF-α، موجب مهار توسعهٔ مقاومت در برابر ایسکمی شده است (۶۰). پیشنهاد شده است که مکانیسم مقاومت عصبی ایجاد شده مربوط به کاهش بیان گیرندهٔ TNF-α بر اثر افزایش اندک و مزمن میزان TNF-α است. در واقع به نظر می‌رسد پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی به افزایش اندک و مزمن میزان TNF-α منجر می‌شود که پیامد آن کاهش بیان و حساسیت‌زدایی[44] گیرنده‌های آن می‌باشد (۶۱). لذا در شرایط پس از آسیب ایسکمی که میزان TNF-α به طور حاد و زیاد افزایش می‌یابد، کم بودن تعداد و حساسیت گیرنده‌ها، موجب کاهش اثرات مضر TNF-α شده و به بقاء نورونی و بازتوانی عصبی بهتر پس از آسیب منجر می‌شود (۲۳). در نهایت براساس پیشینهٔ موجود، التهاب جزء محوری در پاتوفیزیولوژی ایسکمی مغزی بوده و نقش دوگانه‌ای در پیشرفت آسیب ناشی از ایسکمی (تخریب) و فرایند ترمیم بافت آسیب دیده ایفاء می‌کند. لذا رویکردهایی -از جمله فعالیت ورزشی -که بتوانند به کاهش یا تخفیف بخش تخریبی سیستم ایمنی و تقویت بخش ترمیمی آن منجر شوند، به طور بالقوه می‌توانند در کاهش میزان آسیب اولیهٔ ناشی از ایسکمی خونرسانی مجدد یا بهبود نتایج پس از آن منجر شوند.

فعالیت ورزشی و استرس اکسایشی

شواهد زیادی وجود دارد که رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز آسیب مغزی نقش دارند و موجب تشدید آسیب بافتی پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد می‌شوند (۵۶). در واقع، مطالعات تجمع محصولات ناشی از آسیب اکسایشی ماکرومولکول‌های سلولی را پس از آسیب ایسکمیک مغز گزارش کرده‌اند (۶۳، ۶۲). منشأ این رادیکال‌های آزاد، میتوکندری نورون‌ها، نوروگلیاها، سلول‌های اندوتلیال یا رادیکال‌های آزاد عروقی ناشی از لکوسیت‌های فعال شده و پلاکت‌ها می‌باشد. همچنین در مرحلهٔ خونرسانی مجدد رادیکال‌های آزاد نیتروژنی می‌توانند در آسیب مغزی ایسکمیک نقش داشته باشند (۵۶).

شواهد قوی وجود دارد که رادیکال آزاد سوپر اکسید تولید شده در مرحلهٔ پیش آماده‌سازی به روش ایسکمی موقت برای ایجاد مقاومت در برابر ایسکمی و حفاظت عصبی ضروری است

[41] Intracellular adhesion molecule-1
[42] P-selectin
[43] Toll-like receptor
[44] Desensitization

(۶۴). همچنین پیشنهاد شده است که مقاومت ایسکمیک ایجاد شده می‌تواند مربوط به افزایش مکانیسم‌های دفاع در برابر رادیکال‌های آزاد به ویژه تنظیم افزایشی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی باشد (۵۶). گزارش شده است فعالیت ورزشی منظم با شدت متوسط می‌تواند موجب کاهش استرس اکسایشی و افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانی مغز شود (۶۵).

در یک مطالعه که به تازگی انجام شده است، نشان داده شد که ۳ هفته پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب کاهش مارکرهای استرس اکسایشی و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسایشی شد که با کاهش حجم انفارکت و بهبود نتایج عملکردی نورولوژیک پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد همراه بود (۶۳). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که پیش آماده‌سازی طولانی مدت با فعالیت ورزشی موجب کاهش استرس اکسایشی و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی شد که با کاهش آسیب‌های شناختی و بیوشیمیایی پس از خونرسانی ضعیف مزمن مغزی همراه بود (۶۶). مکانیسم این کاهش استرس اکسایشی به نظر مربوط به سایر مکانیسم‌های حفاظتی فعالیت ورزشی است که موجب عروق زایی و بهبود نسبی جریان خون مغزی در مرحلهٔ ایسکمی می‌شوند (۶۳).

افزایش میزان BDNF بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی می‌تواند موجب کاهش استرس اکسایشی شود، به دلیل اینکه BDNF موجب بهبود عملکرد میتوکندریایی می‌شود و میتوکندری منشأ تولید میزان زیادی از رادیکال‌های آزاد به هنگام ایسکمی است (۶۸، ۶۷). در نهایت به نظر می‌رسد پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی با افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانی سلول‌های مغزی یا سایر مکانیسم‌های حفاظت عصبی مرتبط مغز مانند عروق زایی و بیان BDNF می‌تواند موجب کاهش استرس اکسایشی در مغز پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد شود که با کاهش حجم انفارکت و بهبود نتایج نورولوژیک پس از آسیب ایسکمیک ارتباط دارد.

فعالیت ورزشی و عوامل سلولی درگیر در مرگ و بقای نورونی

نکروز نوع اصلی مرگ سلولی در مرکز ناحیهٔ ایسکمی به شمار می‌رود، بسته به میزان نقص در خونرسانی، نکروز به طور سریعی رخ می‌دهد، در نواحی پیرامونی ناحیهٔ ایسکمی، نشانه‌های آپوپتوز مشاهده می‌شود و پس از مدتی سلول‌ها دچار مرگ می‌شوند. لذا پیشنهاد شده است که آپوپتوز نورونی نیز از عوامل تعیین کنندهٔ مرگ و بقای نورونی و در نتیجه، حجم ناحیهٔ انفارکت شده پس از آسیب ایسکمی می‌باشد (۲۹). در کنار عواملی مانند یکپارچگی واحد عصبی -عروقی، عوامل التهابی و متابولیکی که در بهبود محیط مغزی در شرایط آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد نقش دارند، عوامل و مسیرهای درون سلولی نیز تأثیر قابل توجهی بر مرگ یا بقای نورونی دارند (۲۵).

در واقع مرگ یا بقای نورونی متعاقب آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد متأثر از عملکرد ژن‌ها و پروتئین‌های تنظیمی گوناگون درون سلولی است. این عوامل، آبشاری از عوامل را تحریک می‌کنند که می‌تواند به مرگ یا بقای نورونی منجر شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی میزان آپوپتوز نورونی را کاهش می‌دهد (۲۳). علاوه بر TNF-α، آپوپتوز نورونی متعاقب آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد توسط آبشاری از پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی[45] مانند Bax، Bad، Bak و عامل القاء کنندهٔ آپوپتوز (AIF)[46] و ضدآپوپتوزی[47] مانند Bcl-2 و Bcl-xL تنظیم می‌شود (۶۹).

گزارش شده است که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب تنظیم افزایشی پروتئین‌های ضدآپوپتوزی (Bcl-2, Bcl-xL) و تنظیم کاهشی همزمان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی (Bax, Bad, and Bak, AIF) و افزایش نسبت پروتئین‌های ضدآپوپتوزی به پیش آپوپتوزی می‌شود که به کاهش آپوپتوز و افزایش بقای نورونی منجر می‌شود (۸). این افزایش نسبت پروتئین‌های ضدآپوپتوزی به پیش آپوپتوزی می‌تواند موجب کاهش مرگ نورونی و حجم انفارکت متعاقب آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد شود.

عامل دیگری که دارای اثرات حفاظت عصبی در شرایط ایسکمی مغزی است، پروتئین‌های شوک حرارتی[48] (HSP) می‌باشد. در مغز، پروتئین‌های شوک حرارتی ۲۷، ۷۰، ۷۱ و ۷۲ کیلو دالتونی در پاسخ به استرس‌های گوناگونی افزایش می‌یابند و از طریق مکانیسم‌های متعدد به ایجاد حفاظت عصبی کمک می‌کنند (۷۰، ۲۹، ۲۳). در مغز HSP-27 و HSP-70 در پاسخ به ایسکمی، التهاب و هیپوکسی افزایش می‌یابند و می‌توانند موجب حفاظت از سلول‌های عصبی در برابر آسیب بیشتر و مرگ شوند (۷۰). مشخص شده است که HSP-70 با تنظیم افزایشی پروتئین‌های ضدآپوپتوزی مانند خانوادهٔ پروتئین‌های Bcl-2 و تنظیم کاهشی برخی پروتئین‌های پیش آپوپتوزی مانند AIF و سیتوکروم c[49] به ایجاد حفاظت عصبی منجر می‌شود (۲۹، ۵۶).

به علاوه گزارش شده است که HSP-70 به حفظ عملکرد میتوکندری‌ها -که عامل محوری در شروع آپوپتوز هستند -کمک می‌کند (۷۱). پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان HSP-70 و HSP-27 در نورون‌ها، آستروسیت‌ها و عروق می‌شود و مشاهده شده است که این افزایش با کاهش حجم انفارکت و ارتقاء حفاظت عصبی ارتباط دارد (۷۳، ۷۲).

به نظر می‌رسد که HSP-70 در مقادیر کم و به تنهایی قادر به ایجاد اثر حفاظت عصبی نیست و عملکرد HSP-70 در پیشگیری از آپوپتوز وابسته به میزان آن و یا حضور سایر عوامل می‌باشد. به طوری‌که به تازگی در یک مطالعه نشان داده شد که HSP-70 با TNF-α در تنظیم ژن‌های پروتئین‌های پیش آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی همکاری می‌کند (۷۴)، در نتیجه

[45] Preapoptotic
[46] Apoptosis inducing factor
[47] Antiapoptotic
[48] Heat shock proteins
[49] Cytochrome c

پیشنهاد شده است که احتمالاً پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش HSP-70 می‌شود که همراه با افزایش میزان TNF-α، موجب بهبود وضعیت ضدآپوپتوزی و ارتقای بقاء نورونی می‌شود (۲۳). این تغییرات ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی در سطوح HSP-70 و HSP-27 و نسبت عوامل پیش و ضدآپوپتوزی در مجموع می‌تواند به کاهش مرگ نورونی و کاهش حجم انفارکت متعاقب آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد منجر شود.

همچنین نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهند مسیر وابسته به ERK در فرایند آپوپتوز ناشی از ایسکمی نقش دارد (۲۹). مطالعات نقش دوگانه‌ای را برای ERK در تنظیم مرگ یا بقای سلولی گزارش کرده‌اند (۷۵). نشان داده شده است که ERK1/2 از طریق افزایش عوامل پیش آپوپتوزی مانند AIF سلول را به سمت مرگ پیش می‌برند. نقش حفاظتی ضدآپوپتوزی نیز برای آن‌ها گزارش شده است به طوری‌که در مطالعات اخیر گزارش شده است که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان ERK1/2 و HSP-70 شد که با کاهش میزان آپوپتوز نورونی و حجم انفارکت پس از آسیب ایسکمی همراه بود (۷۶، ۸).

به نظر می‌رسد نقش دوگانهٔ ERK1/2 مشابه نقش TNF-α در ایجاد حفاظت عصبی است. به طوری‌که فعالیت ورزشی پیش از ایسکمی به افزایش اندک میزان ERK1/2 می‌انجامد که در مقابل افزایش زیاد و حاد مشاهده شده متعاقب آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد اثر حفاظت نورونی دارد (۲۵). همچنین، هرچند در شرایط آسیب هیپوکسی، ERK1/2 هردوی مسیرهای پیش و ضدآپوپتوزی را تنظیم می‌کنند، به نظر می‌رسد که متعاقب پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی تنظیم افزایشی ERK1/2 موجب ارتقاء وضعیت ضدآپوپتوزی شده و به کاهش آپوپتوز نورونی و حجم انفارکت متعاقب آسیب ایسکمی منجر می‌شود. در مطالعه‌ای که به تازگی منتشر شده است گزارش شد که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی، فسفوریله شدن ERK را افزایش داد که با کاهش اتوفاژی[50] و حجم انفارکت پس از سکتهٔ مغزی ایسکمیک همراه بود (۷۷).

مسیر مهم دیگر درگیر در مرگ و بقاء نورونی در سیستم عصبی سیستم گلوتامات است. ال گلوتامات یک ناقل عصبی[51] تحریکی مهم در سیستم عصبی مرکزی است که علاوه بر نقش آن به عنوان یک ناقل عصبی، نقش مهمی در تغییرات طولانی مدت در تحریک پذیری نورون‌ها، سازماندهی سیناپس‌ها و مهاجرت نورون‌ها به هنگام رشد و بقای نورون‌ها دارد (۷۹، ۷۸). مقادیر زیاد گلوتامات برون سلولی می‌تواند به عنوان یک نوروتوکسین[52] عمل کند و مشخص شده است که اختلال عملکرد و فعالسازی بیش از حد سمیت تحریکی[53] گلوتامات و فعالیت گیرندهٔ آن موجب افزایش آسیب مغزی به ویژه در هیپوکامپ متعاقب آسیب ایسکمی می‌شود (۸۰، ۲۹).

اثر سمیت تحریکی گلوتامات ناشی از آزاد شدن بیش از حد و تحریک زیاد گیرنده‌های آن از جمله گیرندهٔ متابوتروفیک گلوتامات-۱b (mGluR1b)[54]، گیرندهٔ متابوتروفیک گلوتامات-۵ (mGluR5) و گیرندهٔ ان متیل دی آسپارتات (NMDA)[55] است که موجب اختلال تعادل یونی درون سلولی (مانند سدیم، منیزیم و پتاسیم و به ویژه کلسیم) شده و در نهایت به مرگ نورونی منجر می‌شود (۷۸). علاوه بر این نشان داده شده است که تقلیل انتقال سیناپسی گلوتامات و استفاده از آنتاگونیست‌های گلوتامات دارای اثر حفاظت عصبی است (۵۶). همچنین گزارش شده است که سطوح پروتئین mGluR1b و mGluR5 متعاقب پیش آماده‌سازی ایسکمیک کاهش می‌یابد و به طور بالقوه موجب افزایش مقاومت در برابر ایسکمی می‌شود (۸۱).

مطالعات نشان داده‌اند که پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی می‌تواند موجب کاهش آزاد شدن گلوتامات و کاهش بیان بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات (mGluR5 و NMDA2) شود و به ایجاد مقاومت مغزی و کاهش آسیب مغزی پس از سکتهٔ مغزی منجر شود (۸۲، ۷۶). همچنین گزارش شده است که آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان انتقال دهندهٔ گلوتامات-۱ (GLT-1)[56] می‌شود که با افزایش برداشت مجدد گلوتامات موجب ایجاد حفاظت عصبی پس از آسیب ایسکمی می‌شود (۸۳).

میتوکندری عامل دیگری است که نقش بسیار مهمی در مرگ یا بقاء نورون‌ها ایفاء می‌کند. میتوکندری‌ها اندامک‌های پویای درون سلولی‌اند که مسئول بسیاری از فرایندهای درون سلولی در سلول‌های یوکاریوتی به شمار می‌روند. عملکردهای اصلی میتوکندری شامل تولید بیش از ۹۰ درصد ATP سلولی، تنظیم کلسیم درون سلولی، پیام‌رسانی ردوکس[57] سلولی و تنظیم آپوپتوز است (۸۴). لذا از میتوکندری به عنوان "دروازه‌بان مرگ و بقای سلول" یاد می‌شود. اختلال عملکرد میتوکندری نقطهٔ مشترک بسیاری از اختلالات نورولوژیک از جمله آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد می‌باشد (۱۷).

با توجه به نقش محوری میتوکندری در تأمین ATP سلولی و تنظیم کلسیم درون سلولی، مشخص شده است که اختلال عملکرد میتوکندریایی موجب اختلال در تولید ATP و در نهایت افزایش سیگنال‌های آپوپتوزی و مرگ سلولی می‌شود. از این رو، به عنوان یکی از عوامل مهم در ایجاد حفاظت عصبی معرفی شده است (۸۵). فعالیت ورزشی عملکرد و میزان میتوکندری‌های مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که هشت هفته تمرین استقامتی، با افزایش بیان PGC-1α[58] و SIRT1 mRNA[59] و افزایش محتوی DNA میتوکندریایی همراه بود که نشان دهندهٔ افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌باشد (۸۶). در پژوهشی تنظیم افزایشی PGC-1α و SIRT1، فعالسازی AMPK، کاهش استیله شدن پروتئین p53 و افزایش همزمان در محتوی کمپلکس‌های تنفسی میتوکندری در مغز موش‌های صحرایی متعاقب یک دورهٔ تمرین استقامتی گزارش شد (۸۷).

به علاوه، افزایش محتوی پروتئینی کمپلکس‌های آنزیمی زنجیرهٔ انتقال الکترون، افزایش نسبت ADP به اکسیژن و

[50] Autophagy
[51] Neurotransmitter
[52] Neurotoxin
[53] Excitotoxicity
[54] Metabotropic glutamate receptor
[55] N-methyl-D-Aspartate
[56] Glutamate transporter-1
[57] "Redox" means reduction/oxidation reactions, and signaling
[58] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α)
[59] Silent information regulator T1 (SIRT1)

افزایش ظرفیت بارگیری کلسیم در میتوکندری‌های مغز نیز بر اثر تمرینات ورزشی گزارش شده است (۹۰-۸۸). این یافته‌ها در مجموع نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی می‌تواند موجب افزایش بیوژنز میتوکندریایی و بهبود عملکرد میتوکندری‌های مغز شود. با توجه به اینکه اختلال عملکرد میتوکندری و عدم توانایی تولید کافی ATP و بافر کردن یون کلسیم از عوامل مهم در مرگ سلولی و القاء مسیرهای آپوپتوزی سلول می‌باشد، این بهبودهای مشاهده شده بر اثر فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان مکانیسم دیگری برای حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی عمل کند.

نتیجه گیری

براساس مطالعات به نظر می‌رسد، پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی مستقل از کاهش عوامل خطر سکتهٔ مغزی ایسکمیک می‌تواند موجب ایجاد مقاومت عصبی یا حفاظت عصبی اندوژن شود که به نوبهٔ خود می‌تواند موجب کاهش آسیب مغزی ناشی از سکتهٔ مغزی ایسکمیک شود. حفاظت عصبی بر اثر مکانیسم‌های متعددی از جمله افزایش یکپارچگی واحد عصبی -عروقی از طریق تقویت سد خونی -مغزی، افزایش بیان پروتئین‌های نوروتروفیک، افزایش تعداد آستروسیت‌ها و توسعهٔ شبکهٔ عروقی بر اثر عروق زایی و آرتریوژنز[۶۰] ایجاد می‌شود که این عوامل در کنار هم موجب تقویت شبکهٔ نورونی مغز و افزایش مقاومت در برابر آسیب ناشی از ایسکمی می‌شوند.

علاوه بر آن، تعدیل هجوم لکوسیت‌ها و بهبود پاسخ التهابی مشاهده شده در کنار تعدیل مثبت عوامل و مسیرهای سلولی درگیر در مرگ و بقاء نورونی بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی موجب کاهش آپوپتوز نورونی و حجم انفارکت شده، بنابراین سبب کاهش آسیب ثانویه پس از بروز آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد می‌شود. در نهایت، بهبود مشاهده شده در عوامل درگیر در فراهم کردن سوبسترا و عوامل مؤثر در متابولیزه کردن سوبسترا در درون سلول و تولید ATP بر اثر پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی می‌تواند موجب کاهش اختلالات متابولیکی و بیوانرژتیکی در نورون‌ها پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد شود و به کاهش آپوپتوز نورونی پس از آسیب ایسکمی منجر شود (نمودار ۱).

این تغییرات اندوژن مشاهده شده بر اثر فعالیت ورزشی در مجموع ممکن است موجب کاهش آسیب ایسکمیک و کاهش شدت آسیب پس از بروز آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد شوند. لذا براساس مطالعات انجام شده، استفاده از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی در افراد مستعد آسیب‌های ایسکمیک مغز یا افراد دارای پیشینهٔ آسیب ایسکمیک خفیف مغزی و نیز پیش از مداخلات جراحی مغز، ممکن است به کاهش میزان اختلال و بهبود نتایج نورولوژیک پس از آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد منجر شود. انجام مطالعات بیشتر برای توسعه و طراحی پروتکل‌های فعالیت ورزشی، مدت، شدت و نوع فعالیت ورزشی مناسب برای ایجاد حفاظت عصبی بهینه مورد نیاز است.

نمودار ۱- خلاصه‌ای از مکانیسم‌های درگیر در حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی.

[60] Arteriogenesis

منابع

1. Flansbjer UB, Miller M, Downham D, Lexell J. Progressive resistance training after stroke: effects on muscle strength, muscle tone, gait performance and perceived participation. J Rehabil Med. 2008; 40(1): 42-8.

2. Khuram H. Effect of Aerobic Physical Training on Stroke Survivors. Umeå University. 2011.

3. Letombe A, Cornille C, Delahaye H, Khaled A, Morice O, Tomaszewski A, et al. Early post-stroke physical conditioning in hemiplegic patients: A preliminary study. Ann Phys Rehabil Med. 2010; 53(10): 632-42.

4. Yokobori S, Mazzeo AT, Hosein K, Gajavelli S, Dietrich WD, Bullock MR. Preconditioning for Traumatic Brain Injury. Transl Stroke Res. 2013; 4(1): 25-39.

5. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. Hypertension. 2003; 43(1): 25-30.

6. Curry A, Guo M, Patel R, Liebelt B, Sprague S, Lai Q, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation in stroke via tumor necrosis factor-α, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and matrix metalloproteinase-9 activity. Neurol Res. 2010; 32(7): 756-62.

7. Davis W, Mahale S, Carranza A, Cox B, Hayes K, Jimenez D, et al. Exercise pre-conditioning ameliorates blood-brain barrier dysfunction in stroke by enhancing basal lamina. Neurol Res. 2007; 29(4): 382-7.

8. Chaudhry K, Rogers R, Guo M, Lai Q, Goel G, Liebelt B, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) activation in exercise-reduced neuronal apoptosis after stroke. Neurosci Lett. 2010; 474(2): 109-14.

9. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends Neurosci. 2007; 30(9): 464-72.

10. Zwagerman N, Sprague S, Davis MD, Daniels B, Goel G, Ding Y. Pre-ischemic exercise preserves cerebral blood flow during reperfusion in stroke. Neurol Res. 2010; 32(5): 523-9.

11. Liebelt B, Papapetrou P, Ali A, Guo M, Ji X, Peng C, et al. Exercise preconditioning reduces neuronal apoptosis in stroke by up-regulating heat shock protein-70 (heat shock protein-72) and extracellular-signal-regulated-kinase 1/2. Neuroscience. 2010; 166(4): 1091-100.

12. Guo M, Cox B, Mahale S, Davis W, Carranza A, Hayes K, et al. Pre-ischemic exercise reduces matrix metalloproteinase-9 expression and ameliorates blood-brain barrier dysfunction in stroke. Neuroscience. 2008; 151(2): 340-51.

13. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(1): 58-65.

14. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986; 74(5): 1124-36.

15. Fairbanks SL, Brambrink AM. Preconditioning and postconditioning for neuroprotection: the most recent evidence. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010; 24(4): 521-34.

16. Dirnagl U, Meisel A. Endogenous neuroprotection: mitochondria as gateways to cerebral preconditioning? Neuropharmacology. 2008; 55(3): 433-44.

17. Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Mitochondria: the missing link between preconditioning and neuroprotection. J Alzheimers Dis. 2010; 20: 475-85.

18. Cadet JL, Krasnova IN. Cellular and molecular neurobiology of brain preconditioning. Mol Neurobiol. 2009; 39(1): 50-61.

19. Ding YH, Mrizek M, Lai Q, Wu Y, Reyes Jr R, Li J, et al. Exercise preconditioning reduces brain damage and inhibits TNF-alpha receptor expression after hypoxia/reoxygenation: an in vivo and in vitro study. Curr Neurovasc Res. 2006; 3(4): 263.

20. Ding YH, Young CN, Luan X, Li J, Rafols JA, Clark JC, et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion .Acta Neuropathol. 2005; 109(3): 237-46.

21. Chen YW, Chen SH, Chou W, Lo YM, Hung CH, Lin MT. Exercise pretraining protects against cerebral ischaemia induced by heat stroke in rats. Br J Sports

Med. 2007; 41(9): 597-602.

22. Del Zoppo GJ. The neurovascular unit in the setting of stroke. J Intern Med. 2010; 267(2): 156-71.

23. Kochanski R, Dornbos III D, Ding Y. Neuroprotection and Physical Preconditioning: Exercise, Hypothermia, and Hyperthermia. Innate Tolerance in the CNS: Springer; 2013. p. 105-31.

24. Wang X, Zhang M, Feng R, Li WB, Ren SQ, Zhang J, et al. Physical exercise training and neurovascular unit in ischemic stroke. Neuroscience. 2014; 271: 99-107.

25. Dornbos III D, Ding Y. Mechanisms of Neuroprotection Underlying Physical Exercise in Ischemia-Reperfusion Injury. InTech. 2012; p. 299-326.

26. Del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2003; 23(8): 879-94.

27. Ding Y, Li J, Yao W, Rafols J, Clark J, Ding Y. Exercise preconditioning upregulates cerebral integrins and enhances cerebrovascular integrity in ischemic rats. Acta Neuropathol. 2006; 13(1): 174-84.

28. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nat Rev Neurosci. 2003; 4(5): 399-414.

29. Zhang F, Wu Y, Jia J. Exercise preconditioning and brain ischemic tolerance. Neuroscience. 2011; 177: 170-76.

30. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols J, 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.

31. Bullitt E, Rahman F, Smith J, Kim E, Zeng D, Katz L, et al. The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. Am J Neuroradiol. 2009; 30(10): 1857-63.

32. Ding YH, Luan XD, Li J, Rafols JA, Guthinkonda M, Diaz FG, et al. Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke. Curr Neurovascu Res. 2004; 1(5): 411-20.

33. Hu X, Zheng H, Yan T, Pan S, Fang J, Jiang R, et al. Physical exercise induces expression of CD31 and facilitates neural function recovery in rats with focal cerebral infarction. Neurol Res. 2010; 32(4): 397-402.

34. Li J, Ding YH, Rafols JA, Lai Q, McAllister Ii JP, Ding Y. Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. Neurosci Lett. 2005; 386(3): 160-4.

35. Lee SU, Kim DY, Park SH, Choi DH, Park HW, Han TR. Mild to moderate early exercise promotes recovery from cerebral ischemia in rats. Can J Neurol Sci. 2009; 36(4): 443-9.

36. Ogoh S, Ainslie PN. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. J Appl Physiol. 2009; 107(5): 1370-80.

37. Querido JS, Sheel AW. Regulation of cerebral blood flow during exercise. Sports Med (Auckland, NZ). 2007; 37(9): 765-82.

38. Kinni H, Guo M, Ding JY, Konakondla S, Dornbos Iii D, Tran R, et al. Cerebral metabolism after forced or voluntary physical exercise. Brain Res. 2011; 1388: 48-55.

39. Minchenko O, Opentanova I, Caro J. Hypoxic regulation of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase gene family (PFKFB-1-4) expression in vivo. FEBS Lett. 2003; 554(3): 264-70.

40. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. Cell Metab. 2005; 1(1): 15-25.

41. Aschenbach WG, Sakamoto K, Goodyear LJ. 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase, metabolism and exercise. Sports Med. 2004; 34(2): 91-103.

42. Dornbos D, Zwagerman N, Guo M, Ding JY, Peng C, Esmail F, et al. Preischemic exercise reduces brain damage by ameliorating metabolic disorder in ischemia/reperfusion injury. J Neurosci Res. 2013; 91(6): 818-27.

43. Maurer MH, Geomor HK, Bürgers HF, Schelshorn DW, Kuschinsky W. Adult neural stem cells express glucose transporters GLUT1 and GLUT3 and regulate GLUT3 expression. FEBS Lett. 2006; 580(18): 4430-4.

44. Semenza GL, Agani F, Booth G, Forsythe J, Iyer N, Jiang BH, et al. Structural and functional analysis

of hypoxia-inducible factor 1. Kidney Int. 1997; 51(2): 553-5.

45. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. FEBS Lett. 2003; 546(1): 113-20.

46. Deister C, Schmidt CE. Optimizing neurotrophic factor combinations for neurite outgrowth. J Neural Eng. 2006; 3(2): 172-9.

47. Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. Dev Neurobiol. 2010; 70(5): 271-88.

48. Shahbazi M, Shayan A, Samadi A, Nemati Z. The effect of resistance exercise on memory and neurotrophic factor levels in sedentary student. JMLD. 2015: (in press).

49. Shahbazi M, Samadi A, Nemati Z, Shayan A. The effect of endurance exercise on attention and brain derived neurotrophic factor levels in sedentary men and women. Modern Olympic. 2015: (in press).

50. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. J Physiol Pharmacol. 2010; 61(5): 533-41.

51. Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohammed AH, Granholm AC. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. Exp Neurol. 2000; 164(1): 45-52.

52. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. Brain Res. 1996; 726(1): 49-56.

53. Schäbitz WR, Schwab S, Spranger M, Hacke W. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor size after focal cerebral ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1997; 17(5): 500-6.

54. Schäbitz WR, Steigleder T, Cooper-Kuhn CM, Schwab S, Sommer C, Schneider A, et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. Stroke. 2007; 38(7): 2165-72.

55. Ang E, Wong P, Moochhala S, Ng Y. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? Neuroscience. 2003; 118(2): 335-45.

56. Obrenovitch TP. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. Physiol Rev. 2008; 88(1): 211-47.

57. Garcia-Bonilla L, Benakis C, Moore J, Iadecola C, Anrather J. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. Front Neurosci. 2014; 8: 44.doi: 10.3389/ fnins. 2014. 00044.

58. Zwagerman N, Plumlee C, Guthikonda M, Ding Y. Toll-like receptor-4 and cytokine cascade in stroke after exercise. Neurol Res. 2010; 32(2): 123-6.

59. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. Trends Neurosci. 1995; 18(3): 130-6.

60. Cárdenas A, Moro MA, Leza JC, O'Shea E, Dávalos A, Castillo J, et al. Upregulation of TACE/ADAM17 after ischemic preconditioning is involved in brain tolerance. J Cereb Blood Flow Metab 2002 ; 22(11): 1297-32.

61. Reyes Jr R, Wu Y, Lai Q, Mrizek M, Berger J, Jimenez DF, et al. Early inflammatory response in rat brain after peripheral thermal injury. Neurosci Lett. 2006; 407(1): 11-5.

62. Won MH, Kang TC, Jeon GS, Lee JC, Kim DY, Choi EM, et al. Immunohistochemical detection of oxidative DNA damage induced by ischemia–reperfusion insults in gerbil hippocampus in vivo. Brain Res. 1999; 836(1): 70-8.

63. 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. J Clin Biochem Nutr. 2013; 53(1): 8-14.

64. Perez-Pinzon MA, Dave KR, Raval AP. Role of reactive oxygen species and protein kinase C in ischemic tolerance in the brain. Antioxid Redox Signal. 2005; 7(9-10): 1150-7.

65. Camiletti-Moirón D, Aparicio V, Aranda P, Radak Z. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. Scand J Med Sci Sports. 2013; 23(4): e202-12.

66. 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. Neurobiol Learn Mem. 2012; 97(1): 90-6.

67. 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.

68. El Idrissi A, Trenkner E. Growth factors and taurine protect against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism. J Neurosci. 1999; 19(21): 9459-68.

69. Lazou A, Iliodromitis E, Cieslak D, Voskarides K, Mousikos S, Bofilis E, et al. Ischemic but not mechanical preconditioning attenuates ischemia/reperfusion induced myocardial apoptosis in anaesthetized rabbits: the role of Bcl-2 family proteins and ERK1/2. Apoptosis. 2006; 11(12): 2195-204.

70. Voegeli T, Wintink A, Currie RW. Heat Shock Proteins Hsp70 and Hsp27 and Neural Cellular Protection. In: Asea AA, Brown I, editors. Heat Shock Proteins and the Brain: Implications for Neurodegenerative Diseases and Neuroprotection. Heat Shock Proteins. 3: Springer Netherlands; 2008; p. 159-77.

71. Ouyang YB, Xu LJ, Sun YJ, Giffard RG. Overexpression of inducible heat shock protein 70 and its mutants in astrocytes is associated with maintenance of mitochondrial physiology during glucose deprivation stress. Cell Stress Chaperones. 2006; 11(2): 180-6.

72. Masada T, Hua Y, Xi G, Ennis SR, Keep RF. Attenuation of ischemic brain edema and cerebrovascular injury after ischemic preconditioning in the rat. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21(1): 22-33.

73. Hayes K, Sprague S, Guo M, Davis W, Friedman A, Kumar A, et al. Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke. Acta Neuropathol. 2008; 115(3): 289-96.

74. Goel G, Guo M, Ding J, Dornbos III D, Ali A, Shenaq M, et al. Combined effect of tumor necrosis factor (TNF)-α and heat shock protein (HSP)-70 in reducing apoptotic injury in hypoxia: A cell culture study. Neurosci Lett. 2010; 483(3): 162-6.

75. Zhuang S, Schnellmann RG. A death-promoting role for extracellular signal-regulated kinase. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 319(3): 991-7.

76. Zhang F, Wu Y, Jia J, Hu YS. Pre-ischemic treadmill training induces tolerance to brain ischemia: involvement of glutamate and ERK1/2. Molecules. 2010; 15(8): 5246-57.

77. Zhang L, Niu W, He Z, Zhang Q, Wu Y, Jiang C, et al. Autophagy suppression by exercise pretreatment and p38 inhibition is neuroprotective in cerebral ischemia. Brain Res. 2014; 1587: 127-32.

78. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. Mol Neurobiol. 2001; 24(1-3): 107-29.

79. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. J Nutr. 2000; 130(4S Suppl): 1007S-15S.

80. Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. Lancet Neurol. 2009; 8(4): 398-412.

81. Sommer C, Roth S, Kuhn R, Kiessling M. Metabotropic glutamate receptor subtypes are differentially expressed after transient cerebral ischemia without, during and after tolerance induction in the gerbil hippocampus. Brain Res. 2000; 872(1): 172-80.

82. Zhang F, Jia J, Wu Y, Hu Y, Wang Y. The effect of treadmill training pre-exercise on glutamate receptor expression in rats after cerebral ischemia. Int J Mol Sci. 2010; 11(7): 2658-69.

83. Yang X, He Z, Zhang Q, Wu Y, Hu Y, Wang X, et al. Pre-Ischemic Treadmill Training for Prevention of Ischemic Brain Injury via Regulation of Glutamate and Its Transporter GLT-1. Int J Mol Sci. 2012; 13(8): 9447-59.

84. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. Ann Neurol. 2005; 58(4): 495-505.

85. Marques-Aleixo I, Oliveira PJ, Moreira PI, Magalhães J, Ascensão A. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: Evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. Prog Neurobiol. 2012; 99(2): 149-62.

86. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. J Appl Physiol. 2011; 111(4): 1066-71.

87. Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roigé S, Camins A, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. J Appl Physiol. 2011; 111(5): 1380-90.

88. Ding Q, Vaynman S, Souda P, Whitelegge JP, Gomez-Pinilla F. Exercise affects energy metabolism and neural plasticity-related proteins in the hippocampus as revealed by proteomic analysis. Eur J Neurosci. 2006; 24(5): 1265-76.

89. Kirchner L, Chen WQ, Afjehi-Sadat L, Viidik A, Skalicky M, Höger H, et al. Hippocampal metabolic proteins are modulated in voluntary and treadmill exercise rats. Exp Neurol. 2008; 212(1): 145-51.

90. Belca M. Effects of physical activity in brain mitochondrial function. PhD Thesis. Faculty of Sports University of Porto. 2013.