



مروری بر تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر تغییرات سلولی-مولکولی نوروهای عصبی در دوره توان بخشی پس از سکنه مغزی ایسکمیک

معین فصیحیان: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
مریم طاهری: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
خسرو ابراهیم: استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

مریم نورشاهی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) m-nourshahi@sbu.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

سکنه مغزی ایسکمیک،
توان بخشی،
تمرینات استقامتی،
تمرینات شناختی،
تمایز پذیری عصبی

زمینه و هدف: بازماندگان پس از سکنه مغزی، دچار اختلالات حرکتی، ضعف حافظه و مشکلات شناختی می‌شوند. ورزش می‌تواند استراتژی مناسبی برای توان بخشی این بیماران باشد. هدف از این مطالعه مروری، بررسی مطالعات گذشته در خصوص اثر محافظتی و تمایز پذیری عصبی انواع تمرینات ورزشی در دوره توان بخشی پس از سکنه مغزی ایسکمیک می‌باشد.
روش کار: جهت یافتن مقالات با محوریت تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر روی سلول‌های عصبی آسیب دیده پس از سکنه مغزی، از بانک‌های اطلاعاتی و وبگاه‌های متعدد از جمله: PubMed, Google Scholar, Web of Science و Scopus استفاده شد. سپس با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، فرآیند مرور، غربالگری و حذف اطلاعات تکراری و غیر مرتبط، کلیه مقالات در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۲۱ انتخاب و در نهایت ۶۵ مقاله مرتبط با موضوع، مورد بررسی قرار گرفت.
یافته‌ها: با توجه به بررسی‌های صورت گرفته در خصوص تأثیر انواع تمرینات ورزشی در بازه‌های زمانی مختلف پس از سکنه مغزی، تمرینات ورزشی مختلف، تغییرات متفاوتی را در سلول‌های عصبی ایجاد می‌کنند که این اثرات وابسته به زمان شروع تمرینات پس از سکنه مغزی و نوع تمرینات ورزشی، می‌باشند.
نتیجه گیری: بر اساس نتایج به دست آمده در مطالعات، تمرینات ورزشی با شدت کم در فاز حاد تا یک هفته پس از سکنه مغزی و تمرینات با شدت بالا در فاز مزمن، بیش از یک هفته پس از سکنه مغزی، بیشترین تأثیرات آنابولیک را در سلول‌های عصبی آسیب دیده خواهند داشت که در این زمینه می‌توان استراتژی‌هایی مانند ورزش‌های با شدت و مدت فزاینده را در نظر گرفت البته نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه وجود دارد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Fasihiyan M, Taheri M, Ebrahim K, Nourshahi M. Biological Experience of the Psychological Effects of COVID-19 Disease in Iranian Professional Athletes. Razi J Med Sci. 2022;29(6):89-104.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.



Review Article

Review of The Effect of Different Types of Exercise on Cellular-Molecular Changes of Neurons in The Rehabilitation Period after Ischemic Stroke

Moain Fasihiyan: PhD Student in Sports Physiology, Department of Sports Sciences, University of Shahid Beheshti, Tehran, Iran

Maryam Taheri: Phd Student In Sports Physiology, Department Of Sports Sciences, University Of Shahid beheshti, Tehran, Iran

Khosrow Ebrahim: Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports and Health Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Maryam Nourshahi: Associate Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Sports and Health Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran (* Corresponding author) m-nourshahi@sbu.ac.ir

Abstract

Background & Aims: Many studies have shown that after ischemic stroke, survivors experience motor dysfunction, memory impairment, and cognitive problems. Exercise is an effective and widely used factor in rehabilitation strategy to improve cognitive recovery and motor control following ischemic conditions caused by stroke, which is effective by increasing signaling pathways related to neurogenesis, synaptogenesis, etc. Recognizing and examining these factors as a result of exercise can be a principled solution to prescribe the most efficient and effective training method for the faster recovery of people suffering from stroke.

Stroke is a type of injury related to blood vessels in different levels of the brain. A clinical study of people who had a stroke showed that over several years after the stroke, people who had different types of exercise in their rehabilitation program showed good functional results in neurological rehabilitation, but in groups Without exercise, most people developed aggravated neurological disorders, with mortality in this group being much higher than in the other group. Lack of blood supply to nerve cells in the CNS causes neurological and cognitive disorders, in which all parts of the nerve cell such as the cell body, axons, axonal terminus, and dendritic cavity in the penumbra region Deprived of blood affects the healing processes of various therapies, often involving neurogenesis and angiogenesis, which regenerate damaged cells in neural circuits. The neuroplasticity process in the central nervous system is divided into two parts: structural and functional changes, which have the ability to adapt to learning processes, and cognitive memory following neurological damage, which are dynamic processes that a number of centers Different parts of the central nervous system will undergo numerous changes and interactions. However, by natural mechanisms, the body produces simultaneous changes after ischemic brain injury, but these changes are not sufficient to reverse and repair the damage. In normal conditions or in conditions of brain injuries, rehabilitation can be created as a dynamic process in the nervous system with the aim of adapting to different conditions.

Recently, exercise has been considered an effective and practical factor to increase cognitive function and motor function in rehabilitation conditions that increase dendritic branching and axonal myelination through neuroplasticity processes such as increased neural activity and postsynaptic stimulation ability. These phenomena can occur after a stroke. Due to the importance of recognizing and examining the

Keywords

Ischemic stroke,
Rehabilitation,
Endurance training,
cognitive training,
Neuroplasticity

Received: 25/06/2022

Published: 27/08/2022

effective factors in the rehabilitation period after stroke, exercise in recent years has shown a very effective role in improving the physical and cognitive condition of these patients. Therefore, the aim of this study was to identify the effective mechanisms in the neurogenic and angiogenic process and also to inhibit apoptotic processes due to exercise as effective factors in improving motor function and cognitive ability after stroke.

Methods: To conduct this study, search the Google Scholar, PubMed, Web of Science databases on the effect of various types of exercise on neuronal molecular and cellular changes in the post-ischemic stroke rehabilitation period from 2005 to 2021. Mainly in the title, abstract of articles, and keywords in the studied articles, the words, Ischemic stroke, Rehabilitation, Endurance training, cognitive training, Neuroplasticity, were searched. The inclusion criteria for the selected papers were to be published in Latin in international and prestigious journals, and in general to be about the effect of exercise on molecular cellular signaling in the post-stroke rehabilitation period. Finally, based on the standard principles and the title of the articles, the title of the present study was done with 65 articles

Results: In this review, we discussed recent studies on the cellular and molecular mechanisms of exercise-induced neuroplasticity and Neuroprotective after stroke, analyzed the type of exercise rehabilitation. Studies from 2005 to 2021 have shown that exercise, depending on the type, can inhibit nerve cell-degrading factors and rehabilitate them, as well as the formation of new neurons in the penumbra region with cellular and molecular changes specific to neurogenesis. In general, among the various training methods, high-intensity interval training had more advantages, which was also very important considering the time to start training after a stroke. Finally, it was found that the types of exercise in post-stroke rehabilitation will vary greatly based on the type of exercise that should be used based on the type and amount of stroke, in order to determine the exact effects of different types of exercise, more research is needed in the future.

Conclusion: It seems that one of the effective strategies in designing exercises for rehabilitation and recovery disorders caused by stroke is to use incremental methods in duration and intensity levels that start with very low-intensity exercises and increase the intensity of exercises over time.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Fasihyan M, Taheri M, Ebrahim K, Nourshahi M. Biological Experience of the Psychological Effects of COVID-19 Disease in Iranian Professional Athletes. Razi J Med Sci. 2022;29(6):89-104.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

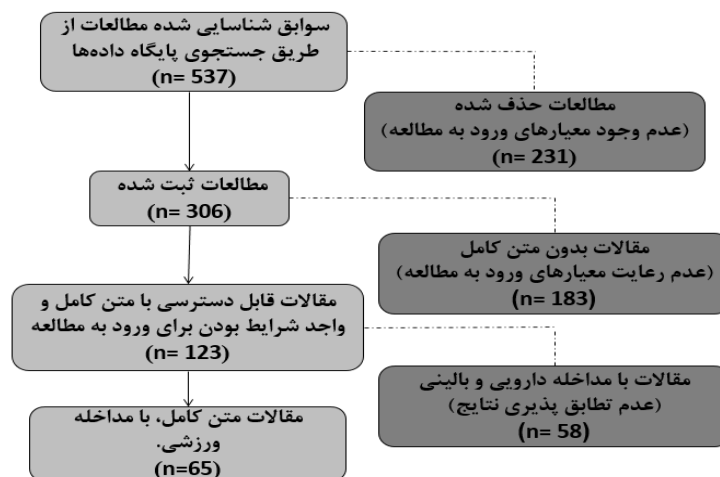
مقدمه

سکته مغزی نوعی آسیب مرتبط با عروق خونی در قسمت‌های مختلف مغز است که احتمال بروز مرگ و میر و یا اختلالات حرکتی و شناختی را به همراه دارد. سکته مغزی به سه شکل سکته مغزی گذرا (سکته مغزی خفیف)، سکته ایسکمیک (انسدادی)، سکته هموارژیک (خونریزی) مشاهده می‌شود، تخمین زده می‌شود. حدود ۸۷ درصد از سکته‌ها از نوع ایسکمیک هستند (۱).

تحقیقات زیادی در رابطه با مکانیسم‌های مؤثر در دوره‌ی توان بخشی عصبی پس از سکته مغزی صورت گرفته است که در ادامه بحث به صورت تفکیک شده به این عوامل خواهیم پرداخت. در یک مطالعه بالینی بر روی افرادی که دچار سکته مغزی شده بودند مشاهده شد که با گذشت زمان چندین سال پس از سکته مغزی، افرادی که انواع مختلف تمرینات ورزشی را در برنامه توان بخشی خود داشتند، نتایج عملکردی بهتری را در بازتوانی عصبی نشان دادند، ولی در گروه‌های بدون تمرینات ورزشی، اکثر افراد دچار اختلالات عصبی فزاینده‌ای شدند که آمار مرگ و میر در این گروه بسیار بیشتر از گروه دیگر بود (۲). عدم خون‌رسانی به سلول‌های عصبی در CNS باعث اختلالات نورولوژیکی و شناختی می‌شود که در این بین، کلیه بخش‌های سلول‌های عصبی نظیر جسم سلولی، آکسون‌ها، پایانه آکسونی و زواید دندریتی در ناحیه پنومبرا (ناحیه‌ای که دچار محرومیت خونی شده است)، تحت تأثیر قرار می‌گیرند. فرآیندهای بهبودی ناشی از روش‌های مختلف درمانی و توان بخشی، غالباً به دنبال ارزیابی فرآیندهای محافظت و تمایز پذیری عصبی در سلول‌های آسیب‌دیده، می‌باشند که متعاقب آن بازسازی سلول‌های عصبی در نواحی مربوطه، آغاز می‌شود (۳). بهبود عملکرد پیام‌رسانی و انتقالات عصبی در نواحی ایسکمیک و پنومبرای مغزی، پس از سکته ایسکمیک، با نورون زایی، رگ‌زایی و در نهایت مهار عوامل التهابی و آپوپتوتیک همراه می‌شوند (۴). فرآیند نورپلاستیسیته در سیستم عصبی مرکزی منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی می‌شوند و توانایی بهبود قابلیت‌های یادگیری و حافظه شناختی به دنبال آسیب‌های عصبی را دارند. این فرآیندها پویا هستند و برخی از مراکز مختلف

سیستم عصبی مرکزی را دستخوش تغییرات و تداخلات متعددی، خواهند کرد (۵). با این حال بدن با مکانیسم‌هایی ذاتی و طبیعی، تغییرات هم‌زمانی بعد از آسیب مغزی ناشی از شرایط ایسکمیک را ایجاد می‌کند، ولی این تغییرات برای بازگرداندن و ریکاوری آسیب‌های ایجاد شده کافی نیستند (۶). در شرایط پاتولوژیک مغزی، توان بخشی مرتبط با فعالیت جسمانی و عملکرد شناختی، می‌تواند به صورت فرآیندهای پویا در سیستم عصبی مرکزی با هدف بهبود و سلامت سیستم عصبی، نقش داشته باشند (۷-۹)؛ بنابراین، بر اساس تحقیقات در زمینه تمایز پذیری عصبی، این موضوع حائز اهمیت است که یک روش تأثیرگذار در جهت توان بخشی و برطرف کردن مداخلات آسیب‌های عصبی ناشی از شرایط سکته مغزی، مورد ارزیابی قرار گیرد.

اخیراً تمرینات ورزشی به عنوان عوامل مؤثر و کاربردی برای افزایش عملکرد شناختی و عملکرد حرکتی در شرایط بازتوانی مورد توجه قرار گرفته است که از طریق فرآیندهای نورپلاستیسیته مانند افزایش فعالیت عصبی و توانمندی تحریکات پس سیناپسی، باعث افزایش انشعابات دندریتی و میلین سازی آکسونی می‌شوند که این عوامل می‌توانند پس از سکته مغزی رخ دهند (۱۰). مطالعات بالینی و حیوانی متعددی، بهبود چشمگیر عملکرد، متعاقب تمرینات ورزشی در دوره ریکاوری پس از آسیب سکته مغزی را نشان داده‌اند (۱۱). در تحقیقی روی بیماران سکته مغزی، به کارگیری تمرینات استقامتی در دوره توان بخشی، تأثیرات چشمگیری بر روی قابلیت‌های حرکتی و در برخی از بیماران بهبود عملکرد شناختی گزارش شد که این تغییرات هم‌راستا با تغییرات ساختاری سلول‌های عصبی که احتمالاً منعکس‌کننده فرآیند عصب‌زایی نورپلاستیسیته بود، ایجاد شده است (۱۲). با توجه به اهمیت شناخت و بررسی عوامل تأثیرگذار در دوره توان بخشی پس از سکته مغزی، تمرینات ورزشی در سال‌های اخیر، نقش بسیار مؤثری را در بهبود شرایط کنترل حرکتی و عملکرد شناختی این بیماران، نشان داده است (۱۳، ۱۴). در نهایت با توجه به مطالعات ضد و نقیض در این حوزه و با در نظر گرفتن مطالعات گذشته و اهمیت موضوع جهت پیشنهادات تحقیقاتی و پروتکل‌های تمرینی در فاز حاد و مزمن پس از سکته



شکل ۱- مراحل جستجو و بررسی مقالات

باشند. در نهایت بر اساس اصول استاندارد و عناوین مقالات مورد نظر، پژوهش حاضر با بررسی ۶۵ مقاله، انجام گرفت (شکل ۱).

تأثیر انواع تمرینات ورزشی در اختلالات فیزیولوژیکی نورون‌های عصبی در سکته مغزی

مطالعات نشان داده‌اند، درصد کثیری از سکته‌های مغزی ایسکمیک اغلب توسط آمبولی یا انسداد شریانی ترومبوتیک ایجاد می‌شوند که مسبب آسیب شدید بافتی و کاهش جریان خون در ناحیه پنومبرا و واکنش‌های تخریبی در اثر کاهش فزاینده جریان خون و عدم انتقال سوپسترای گلوکز به سلول‌های عصبی می‌باشند (۱۵، ۱۶). سکته مغزی همچنین می‌تواند منجر به فروپاشی متابولیسم سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های عصبی شود که در همین راستا گزارش شده است که فرآیندهای کاتابولیکی در مختل کردن متابولیسم و آسیب‌های میتوکندریایی با کاهش میزان نوکلئوتید ATP تولیدی و اختلال در عملکرد پمپ سدیم پتاسیم همراه است. به عنوان مثال: اختلال عملکرد سدیم پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز (Na⁺ / K⁺ ATPase) و باز شدن کانال‌های کلسیم (Ca²⁺)، باعث افزایش شرایط پاتوفیزیولوژیکی در سلول‌های عصبی می‌شود و از طرفی افزایش دیپلاریزاسیون پتانسیل غشای سلول‌های عصبی و افزایش تولید گونه‌های آزاد اکسیژن (ROS) و در نهایت شروع فرآیند

مغزی و پرکردن شکاف علمی، هدف از مطالعه حاضر، شناخت مکانیسم‌های تأثیرگذار در فرآیندهای تمایز پذیری عصبی و همچنین مهار فرآیندهای آپوپتوتیک در اثر تمرینات ورزشی می‌باشد که به عنوان عوامل اثرگذار بر بهبود عملکرد حرکتی و توانایی شناختی بعد از سکته مغزی شناخته می‌شوند.

روش کار

برای انجام این بررسی، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، Science و Scopus در ارتباط با تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر تغییرات سلولی مولکولی نورون‌های عصبی در دوره توانبخشی پس از سکته مغزی ایسکمیک، در بازه‌ی زمانی سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۲۱ صورت گرفت. به طور عمده در عنوان، چکیده مقالات و کلیدواژه‌های موجود در مقالات مورد مطالعه، واژه‌های Ischemic stroke, Rehabilitation, Endurance training, cognitive training, Neuroplasticity مورد جستجو قرار گرفتند. معیار ورود به تحقیق برای مقالات انتخاب شده شامل فرآیند مرور، غربالگری، حذف اطلاعات تکراری و غیر مرتبط و همچنین کلیه مقالات در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۲۱ بود که می‌بایست در نشریات بین‌المللی و معتبر داخلی چاپ شده باشند و به طور کلی در مورد تأثیر ورزش بر سیگنالینگ‌های سلولی مولکولی، در دوره توان‌بخشی پس از سکته مغزی

مدت ۴ هفته، میزان نسبت mBDNF / proBDNF را در هیپوکمپ موش‌های صحرایی مدل سکتة ایسکمیک مغزی افزایش داده است. تعادل بین mBDNF و proBDNF نقش مهمی در افزایش انشعابات دندریتی ناشی از تأثیرات نسبت mBDNF و proBDNF بر تمایز پذیری عصبی دارد (۲۵). در همین راستا مشخص شد که انشعابات دندریتی و افزایش بیان فاکتور پس سیناپسی PSD-95، (postsynaptic density protein) و BDNF به طور قابل توجهی در هیپوکامپ موش‌های مدل سکتة مغزی که فعالیت کم شدت داشتند نسبت به گروه بی‌تحرک، به طور چشمگیری افزایش یافت (۲۶).

علاوه بر آن مطالعه‌ای نشان داد که تمرینات ورزشی، بازسازی آکسونی وابسته به کاهش نسبت فاکتورهای Nogo-A / Nogo66-1 receptor 1 (NgR1) / Rho (Nogo-66 Receptor (NgR)) را در ناحیه ایسکمیک موش‌های مدل سکتة هموارژیک تسهیل می‌کند (۲۷) و علاوه بر آن تمرینات با شدت متوسط با غلبه بر سیگنال‌های بازدارنده رشد آکسونی برای بهبود نقایص رفتاری، رشد آکسونی را تسهیل و قابلیت تمایز پذیری سیناپسی را بهبود می‌بخشد (۲۸). در همین راستا در مطالعه‌ای گزارش شده است که پروتئین مرتبط با رشد ۴۳ (GAP-43) باعث رشد و توسعه انشعابات آکسونی در اکثر سازگاری‌های سلول‌های عصبی می‌شود (۲۹). علاوه بر آن در پژوهشی گزارش شده است که تعامل بین GAP-43 و PKC در اثر تمرینات ورزشی با بازسازی اتصالات قشری و تمایز پذیری عصبی در سلول‌های عصبی ناحیه‌ی پنومبرای موش‌های صحرایی مبتلا به سکتة مغزی همراه است (۳۰). به طور خلاصه، این نتایج برای نشان دادن تغییرات عوامل عصبی در دندریته‌ها و آکسون‌ها بیان‌کننده این موضوع است که تمرینات ورزشی ممکن است در شکل‌گیری اتصالات سیناپسی جدید نقش داشته باشند.

آپوپتوتیکی و پروتئولیزی در نورون‌های عصبی را به دنبال خواهد داشت (۱۹-۱۷). جریان کلسیم نقش اساسی در کنترل فعالیت‌های وزیکول سیناپسی را بر عهده دارد که آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی در جهت انتشار پیام عصبی از یک نورون به نورون دیگر را کنترل می‌کند (۲۰). از این رو، باز شدن کانال‌های کلسیم می‌تواند انتقال یون‌های کلسیم از شبکه آندوپلاسمی به میتوکندری را افزایش داده و باعث تخریب نورون‌ها و مرگ سلول‌های عصبی در شرایط ایسکمیک شود (۲۱)؛ که علاوه بر آن گزارش شده است که تمرینات ورزشی، با توجه به شدت‌های مختلف طبقه‌بندی می‌شوند که با در نظر گرفتن میزان رها سازی کلسیم و فعال شدن مسیرهای کلسی نورین (CAN) در اثر تمرینات کم شدت و مسیر کلسیم کالمودولین کیناز (CaMKII) در اثر تمرینات با شدت بالا، باعث تغییرات فیزیولوژیکی خواهند شد که این گونه تغییرات نیز سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و هر کدام از این نوع تمرینات باعث سازگاری‌های منحصر به فردی خواهند شد (۲۲).

تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر زوائد دندریتی و آکسونی سلول‌های عصبی پس از سکتة مغزی

دندریته‌ها و آکسون‌ها از اجزای مهم سلول‌های عصبی هستند و نقش مهمی در تمایز پذیری سلول‌های عصبی وابسته به ورزش دارند. تعداد انشعابات دندریتی در نواحی قشری مغز، پس از سکتة مغزی به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در همین راستا پژوهشی نشان داد که تمرینات با شدت متوسط می‌تواند به طور مؤثر باعث افزایش پیوندهای دندریتی در سطوح نورون‌های هرمی و برقراری ارتباطات آکسونی در نیم‌کره‌های مغزی شود (۲۳). از طرفی گزارش شده است که فاکتور رشد عصبی مشتق شده از مغز، (Brain-derived neurotrophic factor) BDNF با تغییرات پس ترجمه‌ای پروتئین پیش برنده گلیکوزیدی ایجاد می‌شود که فاکتور پیش برنده proBDNF را به شکل بالغ آن mBDNF (mature BDNF)، تبدیل می‌کند (۲۴). در مطالعه‌ای گزارش شده است که تمرینات هوازی برای

تأثیرات انواع تمرینات ورزشی بر گیرنده‌های یونوتروپیک مرتبط با انتقال عصبی پس از سکته مغزی

تمرینات ورزشی در فاز اولیه توان‌بخشی ممکن است ثبات سیناپس‌های جدید تشکیل شده در هفته‌های اولیه پس از سکته مغزی را افزایش دهد که دلیل آن وابستگی تغییرات عصبی به اجرای عملکردهای حرکتی می‌باشد (۳۱، ۳۲). به طور کلی طبق مطالعات انجام شده و اصول فیزیولوژیکی، تمریناتی که نیاز بیشتری به مهارت‌های حرکتی مانند تعادل، هماهنگی و تمرکز دارند، باعث به‌کارگیری بیشتر سیستم عصبی می‌شوند که این مهم می‌تواند کمک شایانی به بیماران دچار سکته مغزی داشته باشد. متعاقباً در پژوهشی مشخص شد که گیرنده‌های موجود در قسمت‌های مختلف سیستم عصبی به شدت تحت تأثیر فعالیت‌های ورزشی قرار می‌گیرند به عنوان مثال: گیرنده‌های وابسته به تغییرات یونی ((AMPA)-5-hydroxy-3-amino-α methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor تا حد زیادی انتقال پیام‌های عصبی تحریکی را تنظیم می‌کنند و تغییرات این گیرنده‌ها وابسته به انواع فعالیت‌های بدنی است (۳۳). در همین راستا پژوهشی نشان داد که حرکت درمانی ناشی از محدودیت (CIMT) می‌تواند باعث بهبود عملکرد حرکتی در اندام فوقانی آسیب‌دیده پس از سکته مغزی شود که ممکن است با تنظیم مجدد گیرنده اسید پروپیونیک-α-آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول (AMPA) همراه باشد که در این مطالعه، دو هفته پس از اعمال سکته مغزی به صورت روزانه تمرینات با شدت متوسط انجام شد که نتایج نشان داد تعداد سیناپس‌های کاربردی حاوی گیرنده گلوتامات 2 (GluR) در قشر حسی یک طرفه افزایش یافت. علاوه بر این، بیان AMPAR نیز سطح غشای پس سیناپسی در قشر حرکتی و هیپوکامپ را افزایش داد (۳۴). مطالعه دیگری نشان داد که در سیناپس‌های قشری مغز سطوح mRNA فاکتورهای GluA1 و GluA4 پس از یک دوره تمرینات اختیاری در موش‌های قرار گرفته در مرحله حاد سکته ایسکمیک به طور قابل توجهی باعث بهبود انتقال سیناپسی و

قابلیت تمایز پذیری عصبی می‌شود (۳۵). علاوه بر آن در مطالعه‌ای گزارش شد که انجام تمرینات با شدت کم با افزایش بیان پروتئین 3 / GluA2 و PSD-95، همراه بود که این تغییرات باعث تنظیم گیرنده‌های انتقال دهنده عصبی می‌شود که متعاقب آن، افزایش بیان گیرنده یونوتروپیک گلوتامات نوع ۳ (AMPA3)، تأثیر مثبتی در نورون‌های عصبی موش‌های مدل سکته ایسکمیک داشت (۳۶). در همین راستا، ثابت شده است که تمرینات ورزشی قبل از سکته مغزی ایسکمیک باعث افزایش بیان بیش از حد GluN2B، (-glutamate) binding NMDA receptor subunit 2 و افزایش بیان mRNA گیرنده گلوتامات متابوتروپیک ۵ (mGluR5) می‌شوند و آسیب‌های بخش‌های قرار گرفته در معرض ایسکمیک مغزی را کاهش می‌دهند که احتمالاً از طریق مسیریهای آنابولیکی فاکتورهای PI3K / Akt، گیرنده‌های گلوتامات نوع ۱ (GLT-1) و فاکتور پروتئین کیناز PKC-α می‌باشد که این عوامل در انتقال پیام‌های عصبی وابسته به تغییرات یونی و مسیر پیام‌رسانی گلوتامات بعد از سکته مغزی ایسکمیک نقش دارند (۳۷). علاوه بر آن یکی دیگر از گیرنده‌های یونوتروپیک شناخته شده، NMDA (-N-methyl D-aspartate) نام دارد که طبق پژوهش‌های انجام شده مشخص شده است که در اثر سکته مغزی این گیرنده‌ها دچار کاهش تنظیمی می‌شوند که دارای نقش بسیار مهمی در تمایز پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه عملکردی، هستند. همچنین گزارش شده است که گیرنده نوع ۲ پروتئین عامل رشد اندوتلیال عروقی VEGF-R2 و پروتئین VEGF، یکی از مهم‌ترین کنترل‌کننده‌های این گیرنده‌های یونوتروپیک محسوب می‌شوند (۳۸). در همین راستا رضایی و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که انجام تمرینات تناوبی با شدت بالا در دوره قبل از سکته مغزی باعث افزایش بیان پروتئین‌های VEGF و گیرنده اصلی آن VEGF-R2 پس از سکته مغزی خواهد شد که بیانگر افزایش فرآیند آنژیوژنز و خون‌رسانی مجدد به سلول‌های عصبی آسیب‌دیده می‌باشد و همچنین طبق گزارش مطالعات پیشین باعث افزایش بیان پروتئین‌های گیرنده

بیان فاکتورهای سیناپتوفیزین SYN (Synaptophysin)، MAP-2 (Microtubule-associated protein 2) و GAP-43 در موش‌های صحرایی پس از سکته مغزی ایسکمیک را بهبود می‌بخشند (۴۳). پلاگمن و همکاران نشان دادند که ورزش نسبتاً متوسط می‌تواند بیان پروتئین‌های مرتبط با تغییر پذیری سیناپسی، مانند IGF-1، synapsin-I و BDNF را در مناطق مغزی در موش‌های صحرایی متعاقب سکته ایسکمیک تنظیم کند که از این طریق می‌تواند اختلالات حرکتی را کاهش دهد (۴۴). در یک مطالعه بالینی، تمرینات هوازی همراه با تمرینات شناختی، با بررسی مقادیر سطوح IGF-1 سرم، در بیمارانی که بیشتر از ۶ ماه از سکته آنها می‌گذشت، مشاهده شد که این تمرینات مقادیر سطوح هورمون شبه انسولین IGF-1 را به طرز چشمگیری افزایش داد بنابراین، IGF-1 ممکن است در بازسازی سلول‌های عصبی نقش مهمی داشته باشد (۴۵). علاوه بر آن تمرینات ورزشی ممکن است از طریق چندین مکانیسم عصب شناختی مرتبط با فاکتورهای رشدی اندوتلیال مانند VEGF، فاکتور القای هایپوکسی HIF-1 alpha در مناطق مختلف CNS، به دلیل رگ‌زایی در منطقه پنومبرا و تامین اکسیژن و سوبسترای مورد نیاز سلول‌های عصبی، عملکرد شناختی را در بیماران پس از سکته مغزی بهبود بخشد (۴۶). به طور کلی، نقش تنظیمی VEGF، BDNF، NGF، GAP-43، IGF-1 و سایر فاکتورهای رشد ناشی از تمرین ورزشی تأثیرات مهمی در ارتقا قابلیت تمایز پذیری سلول‌های عصبی دارد؛ بنابراین، بحث در مورد نقش مهم نوروتروفین‌ها در تمایز پذیری عصبی وابسته به ورزش از اهمیت بالایی برخوردار است.

تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر پروتئین‌های وابسته به تمایز پذیری سیناپسی پس از سکته مغزی

بیان پروتئین‌های مرتبط با نواحی سیناپسی در بخش‌های مختلف سیستم عصبی رابطه مثبتی با تمایز پذیری سیناپسی و بهبود انتقال پیام‌های عصبی دارند

یونوتروپیک، می‌شوند که در نهایت می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که از این طریق فعالیت‌های ورزشی اثرات محافظت عصبی خود را در این گونه اختلالات، ایفا می‌کنند (۳۹). از طرفی، یکی دیگر از عوامل مهم در زمینه تمایز پذیری سیناپسی، مهار عوامل آپوپتوتیک و التهابی ایجاد شده پس از سکته مغزی می‌باشد که در پژوهشی لو و همکاران (۲۰۱۷) مشاهده کردند که تمرینات ورزشی به مدت دو هفته پس از سکته مغزی از طریق افزایش سطوح پایه شبه هورمون آیریسین باعث کاهش عوامل التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)، اینترلوکین ۱ و ۶ (IL-6) و (IL-1)، از طریق افزایش فسفوریلاسیون مسیر ERK و AKT در موش‌های مدل MCAO شد (۴۰).

تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر عوامل نوروتروفیکی پس از سکته مغزی

برخی از نوروتروفین‌های رایج از جمله BDNF، NGF، GAP-43 و فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1)، در افزایش عصب‌زایی ناشی از تمرینات ورزشی و ارتقا قابلیت تمایز پذیری سیناپسی دارای نقش محوری می‌باشند که در این راستا، در پژوهشی گزارش شد که ورزش‌های استقامتی با شدت متوسط با تقویت نورون‌ز، رگ‌زایی و قابلیت تمایز پذیری سیناپسی از طریق مسیر سیگنالینگ caveolin-1 / VEGF مرتبط با افزایش بیان پروتئین BDNF، در موش‌های مدل سکته مغزی MCAO می‌شود (۴۱). توان‌بخشی در اثر تمرینات ورزشی در موش‌های دارای نقص حرکتی توسط مداخله سکته مغزی، ممکن است به تنظیم مجدد فاکتورهای GAP-43 فسفریله شده در سرین ۴۱ (pSer41-GAP-43) و GAP-43 مربوط باشد. مکانیسم‌های احتمالی، شامل تمایز پذیری عصبی، اتصالات سیناپسی و بازسازی نرونی، می‌باشد که ممکن است به تعامل بین GAP-43 و کالمودولین، PKC و فاکتور رشد عصب (Nerve growth factor-NGF) مربوط باشد (۴۲). علاوه بر این، ترکیبی از فعالیت‌های بدنی، اختلالات شناختی و حرکتی را بهبود می‌بخشد که در این شرایط زیرساخت‌های سیناپسی از طریق

از لحاظ نوع فشارهای متابولیکی و مکانیکی بر بدن و فعال‌سازی سیگنال‌های متفاوت در بازسازی و تمایز پذیری سلول‌های عصبی در آسیب‌های مغزی، باعث ایفای نقش محافظت نرونی و نرون‌زایی در بخش‌های مختلف مغزی می‌شوند که در این بین با توجه به تحقیقات گسترده در زمینه تمرینات هوازی، این روش در مدل‌های MICT و HIIT مورد مطالعه قرار گرفته است که به طور کلی در مقایسه بین تمرینات تداومی با شدت متوسط و تمرینات تناوبی با شدت بالا، تناقضات زیادی در نتایج مطالعات در دوره توان‌بخشی پس از سکته مغزی، وجود دارد (۵۱). به عنوان مثال در مطالعه‌ای مشخص شد که سلول‌های عصبی در ناحیه استراتیوم بیماران پارکینسون در اثر تمرینات تناوبی با شدت بالا نسبت به تمرینات تداومی افزایش بیشتری می‌یابند و می‌توانند مسیر پیش‌دستی عملکرد جسم سیاه (Substantia nigra) باشند که (SN) با ساختار گانگلیونی پایه، در مغز میانی نقش مهمی در عملکرد حرکتی بیماران پس از سکته مغزی دارد (۵۲). علاوه بر آن، در اختلالات عصبی دیگر نیز اخیراً از تمرینات تناوبی با شدت بالا، در بسیاری از مطالعات استفاده شده است که نتایج آن بسیار قابل ملاحظه می‌باشد که در همین راستا، فرهمند و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای گزارش کرده‌اند که تمرینات با شدت بالا باعث کاهش معنی‌دار یکی از مهم‌ترین عوامل التهابی (TNF α) در مخچه موش‌های مدل ام‌اس شد (۵۳). ولی در تحقیقات مرتبط با سکته مغزی به دلیل افزایش عوامل التهابی و گونه‌های فعال اکسیژنی و تأثیر این پدیده‌ها بر فعال‌سازی فرآیندهای آپوپتوتیک مخصوصاً در فاز اولیه پس از سکته مغزی، این نوع تمرینات بلافاصله پس از سکته ایسکمیک توصیه نمی‌شوند (۵۴، ۵۵). در مقابل، تمرینات ورزشی می‌توانند باعث افزایش بازسازی دستگاه‌های متقابل پس از سکته ایسکمیک در موش صحرایی شوند که در یک مطالعه مشخص شد که انجام تمرینات ورزشی تداومی نسبت به تمرینات با شدت بالا، در بازه‌های زمانی ۳، ۷، ۱۴، ۲۱، ۴۲ روز پس از سکته مغزی باعث بهبود بیشتر توان‌بخشی دستگاه‌های متقابل می‌شود (۵۶). از طرفی، در پژوهشی گزارش

که طبق مطالعات گذشته در این زمینه، گزارش شده است که تمرینات با شدت کم و مدت زمان زیاد با افزایش بیان پروتئین‌های مرتبط با سیناپس در موش‌های مدل سکته ایسکمیک مغزی، از جمله سیناپسین ۱ (SYN1)، پروتئین PSD-95 و فاکتور گلوتامات وزیکولیک (Vesicular glutamate-vGlut) و حامل آمینو اسید وزیکولار ۲ (vGlut2) باعث ارتقا تمایز پذیری سیناپسی می‌شوند (۴۷). علاوه بر آن داده‌های آزمایشات ایمونوهیستوشیمی و وسترن بلات نشان دادند که تمرینات ورزشی با شدت متوسط به طور قابل توجهی بیان PSD-95، vGlut1، GAP-43 و SYN در ناحیه نخاع عصبی که در اثر سکته فلج شده بودند را در موش‌های صحرایی افزایش می‌دهند (۴۸). از طرفی نی و همکاران (۲۰۱۷) در یک مطالعه گزارش کرده‌اند که اساس تغییرات مولکولی در جهت بهبود یادگیری و حافظه شناختی در اثر تمایز پذیری سیناپسی رخ می‌دهد که در این رابطه مشخص شده است که تمرینات ورزشی تداومی می‌توانند باعث تغییرات سطوح بیان پروتئین‌های مرتبط با تمایز پذیری سیناپسی شوند (۲۲). در همین راستا نتایج مطالعه‌ای حاکی از این است که در اثر تمرینات ورزشی GAP-43 و synapsin-I دچار افزایش تنظیمی می‌شوند که با ذخیره‌سازی و آزاد شدن وزیکول‌های سیناپسی مرتبط هستند و از لحاظ مناطق مختلف مغزی در پژوهشی مشخص شد که تمرینات ورزشی تداومی با شدت متوسط و تناوبی با شدت بالا پس از سکته مغزی باعث افزایش چشمگیری در بیان پروتئین‌های سیناپسین ۱ و ۲ و همچنین سیناپسین ۳ در نواحی زیر قشری، از جمله شکنج دنداندار، تالاموس و هیپوکمپ می‌شوند که افزایش بیان این پروتئین‌ها می‌تواند از رشد آکسون‌ها و فعالیت وزیکول‌های سیناپسی، سود ببرند که در نهایت با بهبود انتقال پیام‌های عصبی همراه خواهند شد (۴۹، ۵۰).

تأثیر انواع تمرینات ورزشی با شدت‌های مختلف در بازسازی سلول‌های عصبی در نواحی مختلف CNS پس از سکته مغزی
بر اساس نتایج گزارش شده، تمرینات ورزشی مختلف

اثرات مخربی داشته باشند که طبق نتایج مطالعه‌ای مشخص شد که در فاز حاد پس از سکته مغزی فعالیت‌های استقامتی می‌توانند باعث افزایش بیان پروتئین‌های آپوپتوتیک از قبیل Caspase3-9، BAX و BAD در ناحیه SVZ شود که به عنوان عامل مهاری در بازسازی نرون‌های عصبی شناخته می‌شوند (۶۱). در همین راستا، گزارش شده است که تمرینات با شدت متوسط (Moderate intensity training) (MICT) یک درمان توان‌بخشی بالقوه برای بهبود حرکتی و ظرفیت عملکردی بدنبال سکته مغزی هستند که باعث تنظیم مثبت قابلیت‌های پذیرایی عصبی و مهار فرآیندهای التهابی می‌شوند (۶۲).

در آزمایشات گوناگون حیوانی، تمرینات HIIT (High intensity training) با حجم کم ممکن است در ارتقا قابلیت‌های پذیرایی عصبی پس از سکته مغزی ایسکمیک موثرتر از MIT باشد، زیرا منجر به بهبود موثرتر عملکرد حرکتی می‌شود (۶۳) که یکی از دلایل آن می‌تواند افزایش نسبت mBDNF / proBDNF در هیپوکامپ موش‌های مدل سکته مغزی باشد (۲۵). علاوه بر این، طبق گزارشات مطالعه‌ای، در مقایسه با گروهی که تمرینات ورزشی با شدت بالا انجام می‌دادند، موش‌هایی که تمرینات با شدت کم را در مرحله اولیه پس از سکته مغزی را انجام دادند عملکرد حافظه فضایی بهتری داشتند و به طور واضح پیچیدگی دندریتیکی را در هیپوکامپ دو طرفه افزایش دادند (۶۴). در همین راستا لی و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای به بررسی تغییرات ایجاد شده پس از انجام تمرینات با شدت بالا و شدت کم در بازه‌های زمانی مختلف پس از سکته مغزی پرداختند که به طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که تغییرات فاکتورهای مرتبط با تمایز پذیرایی سلول‌های عصبی و عوامل مهارکننده پاسخ‌های التهابی، پس از تمرینات با شدت کم تا ۷ روز پس از سکته مغزی، بسیار بیشتر از گروه تمرینات با شدت بالا بود و در مقابل این تغییرات در گروه تمرینات با شدت بالا پس از ۲۱ و ۲۸ روز، بیشتر از گروه تمرینات با شدت کم بود (۶۵). با توجه به بررسی‌های صورت گرفته و شناسایی مسیرهای

شده است که افزایش رگ‌زایی ناشی از تمرینات ورزشی با شدت بالا به همراه تمرینات شناختی متعاقب سکته ایسکمیک، ممکن است با افزایش بیان پروتئین‌های غشایی ماتریکس متالوپروتئیناز نوع ۱ (MT1-MMP - Membrane type 1-matrix metalloproteinase) در مویرگ‌های مغزی اطراف منطقه انفارکتوس در موش صحرایی همراه باشد (۵۷). در مطالعه‌ی دیگری گزارش شده است که ورزش تداومی طولانی مدت به مدت ۴ هفته تمایز نوروبلاست و تکثیر سلولی را به روشی وابسته به زمان، در رت‌های سالمند مدل سکته MCAO، تسهیل می‌کند (۵۸).

لی سون و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی گزارش کردند که تمرینات با شدت متوسط و تمرینات با شدت بالا پس از سکته مغزی باعث افزایش بیان پروتئین‌های ERK-Akt-CREB-BDNF در هیپوکامپ و ناحیه پنومبرای موش‌های صحرایی مدل سکته مغزی شد که در مرحله حاد تفاوت معناداری بین گروه‌های تحقیق مشاهده نشد ولی در فاز مزمن، تمرینات با شدت بالا باعث افزایش بیشتری نسبت به تمرینات با شدت متوسط در فاکتورهای مرتبط با عصب‌زایی شد (۵۹). در مقابل در مطالعه‌ای که تکثیر سلول‌های عصبی ناشی از ورزش‌های تداومی فزاینده را بر اساس زمان ریکاوری و عمل جراحی MCAO مورد بررسی قرار داد، مشخص شد که این نوع تمرینات، در افزایش پروتئین پایه میلین (MBP) (Myelin basic protein) (PSD-95، SYN، Rbfox3 Hexaribonucleotide Binding Protein-3، Nestin.3 (Fox-3, Rbfox3, or) Hexaribonucleotide Binding Protein-3) (Acronym for neuroectodermal stem cell marker) ، لنفوم سلول B (B-cell lymphoma 2-(Bcl-2) B) و بیان Ki67 و کاهش SMI، در قشر آنتروئینال (EC) که ناحیه‌ای از مغز در لوب گیجگاهی داخلی می‌باشد و به عنوان مرکزی در یک شبکه گسترده شناختی، کنترل حرکتی و درک زمانی عمل می‌کند، نقش دارد (۶۰). با این حال، گزارش شده است که تمرینات اولیه ورزشی ممکن است برای بازسازی سلول‌های عصبی در ناحیه زیر قشری (SVZ) در هفته اول پس از سکته مغزی

جدول ۱- مطالعات انجام شده در ارتباط با تأثیر انواع فعالیت ورزشی بر بازتوانی نورولوژیکی در دوره توان‌بخشی پس از سکته مغزی

نویسندگان	گونه حیوانی	اندام هدف	نوع تمرین	تعدد و مدت فعالیت ورزشی	زمان مواجهه	تأثیر	منبع
لی و همکاران (۲۰۱۷)	male C57BL/6J mice	سرم پنومبرا	تداومی MICT	سرعت ۱۰ متر بر دقیقه مدت ۹۰ دقیقه	۱۴ روز	حجم سکه مغزی ↓ IL-6 ↓, TNFα ↓ آپرسین ↓ ERK1/2 ↓, AKT ↓	(۳۸)
لی و همکاران (۲۰۲۰)	adult male Sprague-Dawley rats	استراتیو هیپوکمپ پنومبرا	تداومی فزاینده با شدت متوسط	۱۰ دقیقه اول با سرعت ۵ متر بر دقیقه دوم ۹ و ۱۰ دقیقه سوم ۱۲ متر بر دقیقه	۲۸ روز	حجم سکه مغزی ↓ TAU ↑ GAP 43 ↑ PSD-95 ↑ BDNF ↑ HIF-1α ↑ TRKB ↑ CREB ↑ حجم سکه مغزی ↓ GAP-43 ↑ SYN ↑ PSD-95 ↑ NGF ↑ HIF-1α ↑	(۶۳)
زنجن و همکاران (۲۰۱۹)	adult male C57BL/6 mice	پنومبرا	تداومی با شدت متوسط	سرعت ۸ تا ۱۰ متر بر دقیقه مدت ۳۰ دقیقه	۱۴ روز	حجم سکه مغزی ↓ Caveolin-1 ↑ VEGF ↑ BDNF ↑ Synapsin I ↑ CYFIP1 ↑ BrdU/CD34 ↑ BrdU/NeuN ↑ BrdU/ CYFIP1 ↑	(۳۹)
هیونگ و همکاران (۲۰۱۶)	Aged male Mongolian gerbils	هیپوکمپ استراتیو شکنج دنداندار (DG)	تداومی با شدت فزاینده	۵ دقیقه اول با سرعت ۵ متر بر دقیقه دوم ۵ دقیقه سوم ۷ و ۲۰ دقیقه سوم ۱۰ متر بر دقیقه	۳۱ روز	DCX ↑ BrdU ↑ NeuN ↑ GLUT-1 ↑ BDNF ↑ IGF-1 ↑	(۵۶)

از فعالیت‌های ورزشی پس از سکته مغزی به مباحثی پرداختیم، کاربرد توان‌بخشی توسط ورزش را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادیم و همچنین در مورد شدت و نوع تمرینات ورزشی برای بهبود عملکرد حرکتی و شناختی پس از سکته مغزی ایسکمیک مربوط به تأثیر بر تمایز پذیری عصبی بحث کردیم. همانطور که مشخص شد ورزش تمایز پذیری عصبی را به روش‌های مختلف تسهیل می‌کند و مناطق آسیب‌دیده در شرایط ایسکمیک را بازسازی می‌کند و از طرفی بهبود ارتباطات بین مناطق حسی و حرکتی را بهبود می‌بخشد و افزایش

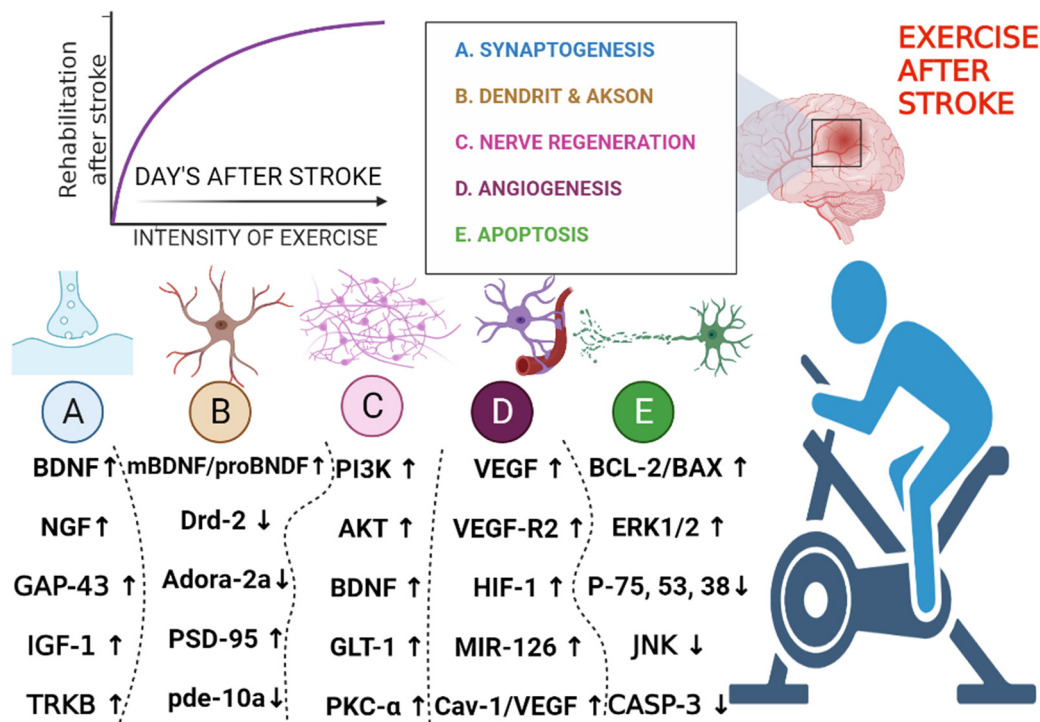
سیگنالینگ اصلی و گستردگی نتایج ضد و نقیض در این باره نیاز به تحقیقات بیشتری جهت تکمیل این گزارشات، می‌باشد. در جدول ۱ تأثیر تمرینات مختلف ورزشی بر عوامل نوروروفیکی و فاکتورهای سلولی مولکولی مؤثر در بازتوانی اختلالات نورولوژیکی پس از سکته مغزی ارائه شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

در اینجا، ما در مورد مطالعات اخیر در مورد مکانیسم‌های نوروپروتکتیو، نورونز و سیناپتوژن ناشی

جدول ۱- ادامه

(۵۷)	BDNF ↑ BAX ↓ BAD ↓ TrkB ↑ CREB ↑ P-CREB ↑ ERK ↑ P-ERK ↑ AKT ↑ P-AKT ↑ PI3K ↑	۱۴ روز	۵ دقیقه اول با سرعت ۵ متر بر دقیقه ۵ دقیقه دوم سرعت ۲۰ و ۷ دقیقه سوم ۱۰ متر بر دقیقه	تداومی با شدت کم و فزاینده	هیپوکمپ Male Mongolian gerbils	شینلی و همکاران (۲۰۲۰)
	B-Catenin ↑ Wnt3a ↑ Mbp ↑ BDNF ↑	۱۴ روز	۳۰ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه و شیب صفر	تداومی با شدت کم	پنومبرا juvenile Sprague- Dawley male rats	چنگ و همکاران (۲۰۲۰)



شکل ۲- تغییرات کلی فاکتورهای مهم در جهت بازسازی نرون‌های عصبی در اثر تمرینات ورزشی. تصویر توسط نرم افزار BioRender (<https://biorender.com/>), طراحی شده است.

نسبت به تمرینات با شدت متوسط و کم دارد و به طور اختصاصی، تأثیرات نرون‌زایی احتمالاً به شدت ورزش بستگی دارد ولی باید خاطر نشان کرد که طبق مطالعات در این زمینه، این تغییرات، بیشتر در زمان‌های طولانی و در فاز مزمن پس از سکته رخ خواهد داد که افزایش

تمایز پذیری عصبی از طریق تنظیم نوروتروفین‌ها را موجب می‌شود و علاوه بر آن، زمان بازسازی سلول‌های عصبی آسیب‌دیده را تسریع می‌کند. همانطور که در بخش‌های قبل گزارش شد، تمرینات HIIT مزایای بیشتری برای اختلال عملکردی ناشی از سکته مغزی

of real-world limb use. *Top Stroke Rehabil.* 2009;16(4):237-53.

2. Paul SL, Dewey HM, Sturm JW, Macdonell RA, Thrift AG. Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke.* 2006;37(11):2854-5.

3. Zhang S, Boyd J, Delaney K, Murphy TH. Rapid reversible changes in dendritic spine structure in vivo gated by the degree of ischemia. *J Neurosci.* 2005;25(22):5333-8.

4. Hutchinson JM, Isaacson LG. Elimination of microglia in mouse spinal cord alters the retrograde CNS plasticity observed following peripheral axon injury. *Brain Res Brain Res Rev.* 2019;1721:146328.

5. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(2):76-85.

6. Tennant KA, Taylor SL, White ER, Brown CE. Optogenetic rewiring of thalamocortical circuits to restore function in the stroke injured brain. *Nat Commun.* 2017;8(1):1-14.

7. Deng YH, He HY, Yang LQ, Zhang PY. Dynamic changes in neuronal autophagy and apoptosis in the ischemic penumbra following permanent ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2016;11(7):1108.

8. Wu H, Zhang Z, Hu X, Zhao R, Song Y, Ban X, et al. Dynamic changes of inflammatory markers in brain after hemorrhagic stroke in humans: a postmortem study. *Brain Res Brain Res Rev.* 2010;1342:111-7.

9. Ahmadi Hekmatikar A, Haghshenas R, Mohammad Sadeghipor A. The effect of carbohydrate supplementation and pure water on interleukin 10, glucose and hematological indexes in male football players. *Sport Physio Invest.* 2020:135-145.

10. Regenhardt RW, Takase H, Lo EH, Lin DJ. Translating concepts of neural repair after stroke: structural and functional targets for recovery. *Restor Neurol Neurosci.* 2020;38(1):67-92.

11. Takamatsu Y, Tamakoshi K, Waseda Y, Ishida K. Running exercise enhances motor functional recovery with inhibition of dendritic regression in the motor cortex after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Behav Brain Res* 2016;300:56-64.

12. Landsmann B, Pinter D, Pirker E, Pichler G, Schippinger W, Weiss EM, et al. An exploratory intervention study suggests clinical benefits of training in chronic stroke to be paralleled by changes in brain activity using repeated fMRI. *Clin Interv Aging.* 2016;11:97.

13. Wang X, Zhang M, Feng R, Li W-B, Ren S-Q, Zhang J, et al. Physical exercise training and neurovascular unit in ischemic stroke. *Neuroscience.* 2014;271:99-107.

مقادیر تغییرات در شکل پذیری عصبی ناشی از ورزش با شدت زیاد، می‌تواند منجر به بهبود عملکرد عصبی بیشتری نسبت به سایر شدت‌ها شود و در صورتی که این نوع تمرینات در فاز حاد به کار گرفته شوند، می‌توانند به دلیل افزایش عوامل التهابی و فشار متابولیکی زیاد، باعث ایجاد اثرات مخرب بر سلول‌های آسیب‌دیده شوند. علاوه بر این، ورزش با شدت کم نیز ممکن است مکانیسم‌های خاصیت تمایز پذیری نورونی، سیناپسی و مهار فرآیندهای مرگ برنامه ریزی سلولی ناشی از ورزش، پس از سکته مغزی ایسکمیک را افزایش دهد که باعث عملکرد حافظه فضایی بهتر در موش‌های دچار سکته ایسکمیک در فاز حاد و با فاصله زمانی کم نسبت به مداخله سکته مغزی، می‌شود که این موضوع نشان می‌دهد، این نوع تمرینات اثرات سودمندتری نسبت به تمرینات HIIT در بیماران در مرحله حاد سکته داشته باشند. با توجه به نتایج تحقیقات می‌توان نتیجه‌گیری کرد که شدت تمرینات ورزشی در بیماران دچار سکته مغزی باید به طور فزاینده‌ای نسبت به زمان گذشته شده از وقوع سکته مغزی، از شدت کم به زیاد طراحی شود و بدین ترتیب، بر اساس تحقیقات در مورد توان‌بخشی و بازسازی سلول‌های عصبی در نواحی مختلف مغز پس از سکته ایسکمیک، توان‌بخشی ورزشی با هدف قرار دادن مناطق و نواحی مختلف مغزی و تأثیرات انواع ورزش بر مکانیسم‌های سلولی مولکولی و مسیرهای آبخاری پروتئین‌های تنظیمی، هنوز مطالب دارای تناقضات و ابهامات زیادی هستند که برای شناخت دقیق و کاربردی نیاز به مطالعات گسترده‌تری در این حیطه می‌باشد که در نهایت بتوانند به بیماران سکته مغزی در جهت توان‌بخشی و بهبود سلامت، در سراسر جهان کمک کنند. شکل ۲ بیانگر تغییرات فاکتورهای پروتئینی در اثر تمرینات ورزشی پس از سکته مغزی، می‌باشد.

References

1. Lum PS, Mulroy S, Amdur RL, Requejo P, Prilutsky BI, Dromerick AW. Gains in upper extremity function after stroke via recovery or compensation: potential differential effects on amount

14. Agha-Alinejad H, Ahmadi Hekmatikar AH, Ruhee RT, Shamsi MM, Rahmati M, Khoramipour K, et al. A Guide to Different Intensities of Exercise, Vaccination, and Sports Nutrition in the Course of Preparing Elite Athletes for the Management of Upper Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1888.
15. Prabhakaran S, Naidech AM. Ischemic brain injury after intracerebral hemorrhage: a critical review. *Stroke*. 2012;43(8):2258-63.
16. Li S, Wang Y, Jiang D, Ni D, Kuttyreff CJ, Barnhart TE, et al. Spatiotemporal distribution of agrin after intrathecal injection and its protective role in cerebral ischemia/reperfusion injury. *Adv Sci* 2020;7(4):1902600.
17. Nichols M, Pavlov EV, Robertson GS. Tamoxifen-induced knockdown of the mitochondrial calcium uniporter in Thy1-expressing neurons protects mice from hypoxic/ischemic brain injury. *Cell death & disease*. 2018;9(6):1-11.
18. Cui W, Liu R, Jin H, Huang Y, Liu W, He M. The protective effect of polyethylene glycol-conjugated urokinase nanogels in rat models of ischemic stroke when administered outside the usual time window. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;523(4):887-93.
19. Kim MJ, Hur J, Ham I-H, Yang HJ, Kim Y, Park S, et al. Expression and activity of the Na⁺/K⁺ ATPase in ischemic injury of primary cultured astrocytes. *The Korean J Physio& Pharma*. 2013;17(4):275-81.
20. Winship IR, Murphy TH. In vivo calcium imaging reveals functional rewiring of single somatosensory neurons after stroke. *J Neurosci*. 2008;28(26):6592-606.
21. Stegner D, Hofmann S, Schuhmann MK, Kraft P, Herrmann AM, Popp S, et al. Loss of orai2-mediated capacitative Ca²⁺ entry is neuroprotective in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50(11):3238-45.
22. Nie J, Yang X. Modulation of synaptic plasticity by exercise training as a basis for ischemic stroke rehabilitation. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(1):5-16.
23. Cheng J, Shen W, Jin L, Pan J, Zhou Y, Pan G, et al. Treadmill exercise promotes neurogenesis and myelin repair via upregulating Wnt/ β -catenin signaling pathways in the juvenile brain following focal cerebral ischemia/reperfusion. *Int J Mol Med*. 2020;45(5):1447-63.
24. Tomás FJB, Turko P, Heilmann H, Trimbuch T, Yanagawa Y, Vida I, et al. BDNF expression in cortical GABAergic interneurons. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1567.
25. Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J Neurosci Res*. 2020;98(3):537-48.
26. Shih PC, Yang YR, Wang RY. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS one*. 2013;8(10):e78163.
27. Li C, Wen H, Wang Q, Zhang C, Jiang L, Dou Z, et al. Exercise training inhibits the Nogo-A/NGR1/Rho-A signals in the cortical peri-infarct area in hypertensive stroke rats. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015;94(12):1083-94.
28. Feng Y, Tian X, Zhang M, Lou S. Treadmill Exercise Reverses the Change of Dendritic Morphology and Activates BDNF-mTOR Signaling Pathway in the Hippocampus and Cerebral Cortex of Ovariectomized Mice. *J Mol Neurosci*. 2021:1-14.
29. Merino P, Diaz A, Torre ER, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) regulates the expression and function of growth-associated protein 43 (GAP-43) in the synapse. *J Biol Chem*. 2020;295(2):619-30.
30. Nguyen L, He Q, Meiri KF. Regulation of GAP-43 at serine 41 acts as a switch to modulate both intrinsic and extrinsic behaviors of growing neurons, via altered membrane distribution. *Mol Cell Neurosci*. 2009;41(1):62-73.
31. Dornbos III D, Ding Y. Mechanisms of neuronal damage and neuroprotection underlying ischemia/reperfusion injury after physical exercise. *Curr Drug Targets*. 2012;13(2):247-62.
32. Clark TA, Sullender C, Jacob D, Zuo Y, Dunn AK, Jones TA. Rehabilitative training interacts with ischemia-instigated spine dynamics to promote a lasting population of new synapses in peri-infarct motor cortex. *J Neurosci*. 2019;39(43):8471-83.
33. Askim T, Indredavik B, Vangberg T, Håberg A. Motor network changes associated with successful motor skill relearning after acute ischemic stroke: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23(3):295-304.
34. Hu J, Liu PL, Hua Y, Gao BY, Wang YY, Bai YL, et al. Constraint-induced movement therapy enhances AMPA receptor-dependent synaptic plasticity in the ipsilateral hemisphere following ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2021;16(2):319.
35. Zhou ZW, Yang QD, Tang QP, Yang J, Guo RJ, Jiang W. Effect of willed movement training on neurorehabilitation after focal cerebral ischemia and on the neural plasticity-associated signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):1173-81.
36. Gao BY, Xu DS, Liu PL, Li C, Du L, Hua Y, et al. Modified constraint-induced movement therapy alters synaptic plasticity of rat contralateral hippocampus following middle cerebral artery occlusion. *Neural Regen Res*. 2020;15(6):1045.
37. Wang X, Zhang M, Yang SD, Li WB, Ren SQ, Zhang J, et al. Pre-ischemic treadmill training alleviates brain damage via GLT-1-mediated signal pathway after ischemic stroke in rats. *Neurosci*. 2014;274:393-402.
38. Zhang A, Bai Y, Hu Y, Zhang F, Wu Y, Wang Y, et al. The effects of exercise intensity on p-NR2B

- expression in cerebral ischemic rats. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(5):613-8.
39. Rezaei R, Nasoohi S, Haghparast A, Khodaghohi F, Bigdeli MR, Nourshahi M. High intensity exercise preconditioning provides differential protection against brain injury following experimental stroke. *Life Sci.* 2018;207:30-5.
40. Li DJ, Li YH, Yuan HB, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Meta.* 2017;68:31-42.
41. Chen Z, Hu Q, Xie Q, Wu S, Pang Q, Liu M, et al. Effects of treadmill exercise on motor and cognitive function recovery of MCAO mice through the caveolin-1/VEGF signaling pathway in ischemic penumbra. *Neurochem Res.* 2019;44(4):930-46.
42. Mizutani K, Sonoda S, Yamada K, Beppu H, Shimpo K. Alteration of protein expression profile following voluntary exercise in the perilesional cortex of rats with focal cerebral infarction. *Brain Res Brain Res Rev.* 2011;1416:61-8.
43. Pan R, Cai J, Zhan L, Guo Y, Huang R-Y, Li X, et al. Buyang Huanwu decoction facilitates neurorehabilitation through an improvement of synaptic plasticity in cerebral ischemic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):1-11.
44. Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Tucker B, Mearow K, Corbett D. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neuroscience.* 2005;136(4):991-1001.
45. Ploughman M, Eskes GA, Kelly LP, Kirkland MC, Devasahayam AJ, Wallack EM, et al. Synergistic benefits of combined aerobic and cognitive training on fluid intelligence and the role of IGF-1 in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(3):199-212.
46. Woost L, Bazin P-L, Taubert M, Trampel R, Tardif CL, Garthe A, et al. Physical exercise and spatial training: a longitudinal study of effects on cognition, growth factors, and hippocampal plasticity. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-13.
47. Shen W, Jin L, Zhu A, Lin Y, Pan G, Zhou S, et al. Treadmill exercise enhances synaptic plasticity in the ischemic penumbra of MCAO mice by inducing the expression of Camk2a via CYFIP1 upregulation. *Life Sci.* 2021;270:119033.
48. Zhao S, Zhao M, Xiao T, Jolkkonen J, Zhao C. Constraint-Induced Movement Therapy Overcomes the Intrinsic Axonal Growth-Inhibitory Signals in Stroke Rats. *Stroke.* 2013;44(6):1698-705.
49. Hong M, Kim M, Kim T-W, Park S-S, Kim M-K, Park YH, et al. Treadmill exercise improves motor function and short-term memory by enhancing synaptic plasticity and neurogenesis in photothrombotic stroke mice. *Int Neurol J.* 2020;24(Suppl 1):S28.
50. Seo HG, Kim DY, Park HW, Lee SU, Park SH. Early motor balance and coordination training increased synaptophysin in subcortical regions of the ischemic rat brain. *J Korean Med Sci.* 2010;25(11):1638-45.
51. Nie J, Yang X, Tang Q, Shen Q, Li S. Willed-movement training reduces brain damage and enhances synaptic plasticity related proteins synthesis after focal ischemia. *Brain Res Bull.* 2016;120:90-6.
52. Cai W, Zhang K, Li P, Zhu L, Xu J, Yang B, et al. Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke and neurodegenerative diseases: an aging effect. *Ageing Res Rev.* 2017;34:77-87.
53. Farahmand F, Nourshahi M, Soleimani M, Rajabi H, Power KE. The effect of 6 weeks of high intensity interval training on myelin biomarkers and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis model. *J Neuroimmunol.* 2020;346:577306.
54. Rezaei R, Nourshahi M, Khodaghohi F, Haghparast A, Nasoohi S, Bigdeli M, et al. Differential impact of treadmill training on stroke-induced neurological disorders. *Brain inj.* 2017;31(13-14):1910-7.
55. Oliveira DMG, Aguiar LT, de Oliveira Limones MV, Gomes AG, da Silva LC, de Moraes Faria CDC, et al. Aerobic training efficacy in inflammation, neurotrophins, and function in chronic stroke persons: a randomized controlled trial protocol. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(2):418-24.
56. Zhang C, Wen H, Hu X, Li C, Zeng J. Effects of physical training on pyramidal tract regeneration in hypertensive rats with focal cerebral infarction. *Behav Brain Res.* 2014;94(19):1488-93.
57. Tang Y, Zhang Y, Zheng M, Chen J, Chen H, Liu N. Effects of treadmill exercise on cerebral angiogenesis and MT 1-MMP expression after cerebral ischemia in rats. *Brain Behav.* 2018;8(8):e01079.
58. Ahn JH, Choi JH, Park JH, Kim IH, Cho JH, Lee JC, et al. Long-term exercise improves memory deficits via restoration of myelin and microvessel damage, and enhancement of neurogenesis in the aged gerbil hippocampus after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(9):894-905.
59. Lee SS, Kim CJ, Shin MS, Lim BV. Treadmill exercise ameliorates memory impairment through ERK-Akt-CREB-BDNF signaling pathway in cerebral ischemia gerbils. *J Exerc Rehabil.* 2020;16(1):49.
60. Pan X, Jiang T, Zhang L, Zheng H, Luo J, Hu X.

Physical exercise promotes novel object recognition memory in spontaneously hypertensive rats after ischemic stroke by promoting neural plasticity in the entorhinal cortex. *Front Behav Neurosci.* 2017;11:185.

61. Komitova M, Zhao LR, Gidö G, Johansson BB, Eriksson P. Postischemic exercise attenuates whereas enriched environment has certain enhancing effects on lesion-induced subventricular zone activation in the adult rat. *Eur J Neurosci.* 2005;21(9):2397-405.

62. Zhang H, Lee JY, Borlongan CV, Tajiri N. A brief physical activity protects against ischemic stroke. *Brain Circ.* 2019;5(3):112.

63. Pin-Barre C, Constans A, Brisswalter J, Pellegrino C, Laurin J. Effects of high-versus moderate-intensity training on neuroplasticity and functional recovery after focal ischemia. *Stroke.* 2017;48(10):2855-64.

64. Xie Q, Cheng J, Pan G, Wu S, Hu Q, Jiang H, et al. Treadmill exercise ameliorates focal cerebral ischemia/reperfusion-induced neurological deficit by promoting dendritic modification and synaptic plasticity via upregulating caveolin-1/VEGF signaling pathways. *Exp Neurol.* 2019;313:60-78.

65. Li F, Geng X, Huber C, Stone C, Ding Y. In search of a dose: the functional and molecular effects of exercise on post-stroke rehabilitation in rats. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:186.