

The effect of four-week of aerobic training with repetition of one and two sessions per day on the gene expression of TrkB and PI3K receptor in hippocampal rats with spinal cord injury

Mahdi Ziaee Bashirzad¹, Sadegh Cheragh-Birjandi^{2*}, Mohamad Amin Younessi Heravi³, Reza Salarinia⁴

- 1- Ph.D Candidate in Exercise Physiology , Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
- 2- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
- 3- Assistant Professor, Department of medical physics and radiology, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran.
- 4- Assistant Professor, Department of Advanced Technologies, School of Medicine, Bojnurd, Iran.

Abstract

Background and Aim: Spinal cord injury is a condition that occurs due to the loss of sensation, movement and voluntary movements of the lower limbs. The purpose of this study was to investigate the effect of four weeks of aerobic training with repetition of one and two sessions per day on motor performance and gene expression of tropomyosin kinase B (TrkB) and phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K) receptors in the hippocampus of rats with spinal cord injury. **Materials and Methods:** This experimental study was conducted on adult and young male rats. The animals were randomly divided into six groups including healthy control, healthy control with the first exercise protocol, healthy control with the second exercise protocol, spinal cord injury, spinal cord injury with the first exercise protocol, and spinal cord injury with the second exercise protocol (seven heads in each group). First, the groups (except the healthy control group) were subjected to general anesthesia and spinal cord injury. After two weeks of recovery, all rats performed two types of aerobic training for four weeks by repeating one and two training sessions per day. After the training period, movement and molecular tests were performed to measure the changes in TrkB and PI3K receptor gene expression of the hippocampus. One-way analysis of variance was used to compare changes between groups at a significance level of $p < 0.05$. **Results:** Performing four weeks of one and two session aerobic exercises significantly increased TrkB and PI3K receptor gene expression in the study groups compared to the spinal cord injury group. No significant changes in PI3K gene expression were observed between the two groups of spinal cord injury with two aerobic exercises, but the changes in TrkB gene expression were significant between the spinal cord injury group + exercise with repetition of one session and the group of spinal cord injury + exercise with repetition of two sessions. The movement test also showed the improvement of movement performance in the fourth week in the group of spinal cord injury + exercise by repeating two sessions. **Conclusion:** The exercise protocols of this study are effective on tropomyosin kinase B and phosphatidyl-inositol-3-kinase receptors gene expression in addition to improving movement in animals with SCI, and can be a factor for axonal growth and neuronal survival in spinal cord injury recovery. The greatest effect has been created with two training sessions a day.

Keywords: Aerobic exercise, Tropomyosin receptor kinase B, Phosphoinositide 3-kinase, Spinal cord injury.

* Corresponding author, Address: Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. s_birjandi2001@yahoo.com



تأثیر چهار هفته تمرینات هوازی با تکرار یک و دو جلسه در روز بر بیان ژن گیرنده TrkB و

PI3K هیپوکمپ رت‌های مبتلا به ضایعه نخاعی

مهدی ضیایی بشیرزاد^۱، صادق چراغ بیرجندی^{۲*}، محمد امین یونسی هروی^۳، رضا سالاری نیا^۴

^۱ دانشجوی دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

^۲ استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

^۳ استادیار گروه فیزیک پزشکی و رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.

^۴ استادیار گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: ضایعات نخاعی شرایطی است که به واسطه از بین رفتن حس، حرکت و حرکات ارادی اندام‌های تحتانی رخ می‌دهد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر چهار هفته تمرین هوازی با تکرار یک و دو جلسه در روز بر عملکرد حرکتی و بیان ژن گیرنده تروپومیوزین کیناز B (TrkB) و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز (PI3K) هیپوکمپ رت‌های مبتلا به ضایعه نخاعی بود. **روش تحقیق:** این مطالعه از نوع تجربی بر روی رت‌های نر بالغ و جوان انجام شد. حیوانات به صورت تصادفی به شش گروه شامل کنترل سالم، کنترل سالم با پروتکل تمرینی اول، کنترل سالم با پروتکل تمرین دوم، آسیب نخاعی، آسیب نخاعی با پروتکل تمرین اول و آسیب نخاعی با پروتکل تمرین دوم (هر گروه هفت سر) تقسیم شدند. ابتدا، گروه‌ها (به غیر از گروه کنترل سالم) تحت بی‌هوشی عمومی و آسیب نخاعی قرار گرفتند. پس از دو هفته ریکاوری، همه رت‌ها به مدت چهار هفته دو نوع تمرین هوازی با تکرار یک و دو جلسه تمرین در روز را انجام دادند. پس از دوره تمرینی، آزمون‌های حرکتی و مولکولی جهت سنجش تغییرات بیان ژن گیرنده TrkB و PI3K هیپوکمپ انجام گردید. از روش تحلیل واریانس یک راهه برای مقایسه تغییرات بین گروهی در سطح معنی داری $p < 0/05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** اجرای چهار هفته تمرینات یک و دو جلسه‌ای هوازی موجب افزایش معنی دار بیان ژن گیرنده TrkB و PI3K در گروه‌های مطالعه نسبت به گروه آسیب نخاعی شد. تغییرات معنی داری در بیان ژن PI3K بین دو گروه آسیب نخاعی با دو تمرین هوازی مشاهده نشد، اما تغییرات در بیان ژن TrkB بین گروه آسیب نخاعی + تمرین با تکرار یک جلسه و گروه آسیب نخاعی + تمرین با تکرار دو جلسه معنی دار بود. آزمون حرکتی نیز بهبودی عملکرد حرکتی را در هفته چهارم در گروه آسیب نخاعی + تمرین با تکرار دو جلسه نشان داد. **نتیجه‌گیری:** پروتکل‌های تمرینی (به ویژه تمرین با تکرار دو بار در روز) علاوه بر ایجاد بهبود حرکتی در حیوانات دچار ضایعه نخاعی، بر بیان ژن گیرنده TrkB و PI3K مؤثر است و می‌تواند عاملی برای رشد آکسونی و بقای نورونی در بهبودی ضایعه نخاعی باشد.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، تروپومیوزین کیناز B، فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز، آسیب طناب نخاعی.

* نویسنده مسئول، آدرس: بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی؛

پست الکترونیک: s_birjandi2001@yahoo.com

ضایعات نخاعی شرایطی است که به واسطه از بین رفتن حس، حرکت و حرکات ارادی اندام‌های تحتانی رخ می‌دهد. علی‌رغم تلاش‌های محققین و پیشرفت‌های قابل توجه در درمان و جراحی‌های بعد از ضایعه و ظهور روش‌های سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی در این دسته از بیماران، تاکنون هیچ درمان مؤثری برای بیماری‌های سیستم عصبی و بالاخص ضایعات نخاعی ارائه نشده است (مارینو^۱ و دیگران، ۲۰۱۴). تا کنون، محققان، روش‌های مختلف را برای درمان ضایعات نخاعی مطرح کرده‌اند؛ علاوه بر مطالعات بالینی، مطالعات پایه‌ای در این زمینه با در نظر گرفتن ابعاد مختلف آن انجام شده است. مطالعات صورت گرفته از ابعاد مختلف دارویی و غیردارویی برای پیشگیری و درمان این بیماری پرداخته‌اند. در محل اتصال سیناپس‌ها انتقال پیام‌های عصبی از دو طریقه الکتریکی و شیمیایی صورت می‌پذیرد. در نوع شیمیایی، فرآیند انتقال پیام‌های عصبی توسط نوروترانسمیترهایی همچون اپی نفرین، نوراپی نفرین و استیل کولین صورت می‌پذیرد. بواسطه بررسی عوامل دخیل در این روند می‌توان نحوه عملکرد سلول‌های عصبی را شناخت و نسبت به چگونگی انتقال پیام عصبی آگاه شد (زنتی^۲ و دیگران، ۲۰۰۰).

فرآیند تحریک فعال سازی ترمیم توسط فاکتورهای رشد صورت می‌پذیرد. هنوز اثرات اختصاصی فاکتورهای رشد متفاوت بر بافت‌های محیطی مانند عضلات و انواع مختلف نورون‌ها کاملاً مشخص نشده است. این احتمال وجود دارد که یک نوروتروفین اثر زیادی روی یک نورون خاصی داشته در صورتیکه تأثیری روی نورون دیگر نداشته باشد. تروپومیوزین کینازها از گیرنده‌های نوروتروفین می‌باشند و نام گیرنده تروپومیوزین کیناز B^۳ (TrkB) از آنکوژنی که منجر به کشف آن شد، منشاء می‌گیرد (مارتین^۴ و دیگران، ۱۹۸۶). مولکول‌های پیام‌رسانی که گیرنده‌های تروپومیوزین کینازی را فعال می‌کند هورمون‌های پپتیدی و یا پروتئینی محلول متصل به غشاء می‌باشند که بسیاری از آنها اولین بار به عنوان فاکتورهای رشدی انواع خاصی از سلول‌ها شناخته شدند (جاکوبسون^۵ و دیگران، ۱۹۷۶). فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز^۶ (PI3Ks) نیز گروهی از آنزیم‌های چندوجهی هستند که نقش مهمی در فرایندهای متابولیک مختلف بازی می‌کنند که بسیاری از جنبه‌های فیزیولوژی سلولی را تنظیم می‌کند. در نورون‌ها نشان داده شده، که PI3K بقاء سلولی، شروع رشد نورونی و توانایی تحریک گلوتامات را میانجی‌گری می‌کند (هاسوریت^۸، ۲۰۱۸). همچنین، ممکن است یک نورون خاص پاسخ‌های متفاوتی به نوروتروفین‌های متفاوت بدهد (پتز^۹، ۲۰۰۶). با توجه به نتایج امیدبخش در مدل‌های حیوانی هنوز درمان قطعی برای این بیماران وجود ندارد. شاید یکی از دلایل آن پاسخ مکانیسم‌های پیچیده آبشار سیگنالینگ دستگاه عصبی مرکزی در برابر ایجاد ضایعه در انسان باشد. (فتیش^{۱۰}، ۲۰۰۸). ورزش تأثیر گسترده‌ای بر سلامت و عملکرد محیطی دارد و با فعال کردن مسیرهای عصبی مربوطه، اختلالات متعدد سیستم عصبی مرکزی (CNS) را بهبود می‌بخشد. در حالی که مکانیسم‌های دقیقی که توسط آن این اتفاق می‌افتد هنوز مشخص نشده است، گام‌های بزرگی در دهه گذشته برای درک زیربنای مولکولی این درمان ضروری برداشته شده است. تمرینات ورزشی به بیمار آسیب نخاعی این امکان را می‌دهد تا با درگیر شدن در انجام حرکات، به کاهش برخی از مشکلات

¹ Mariano

² Neurotransmitters

³ Zaninetti

⁴ Tropomyosin receptor kinase B

⁵ Martin

⁶ Jacobson

⁷ Phosphatidylinositol 3-kinase

⁸ Hauswirth

⁹ Pezet

¹⁰ Fitch



خود کمک کند (صادقی^۱ و دیگران ۲۰۱۷). تمرینات هوازی می تواند یک استراتژی غیرتهاجمی امیدوارکننده برای حفظ انعطاف پذیری عضلات حرکتی و تنفسی به دنبال آسیب نخاعی باشد (جی سز^۲ و دیگران ۲۰۲۱). با توجه به دانش ما تا به امروز پژوهشی که تأثیر یک جلسه تمرین در روز را با دو جلسه تمرین در روز مقایسه کند، انجام نشده است. در یک پژوهش هارتمن^۳ و دیگران ۲۰۰۷ به مقایسه بین جلسات تمرینی دو بار در روز و یک بار در روز در وزنه برداران مرد پرداختند. نتایج نشان داد که هیچ مزیت اضافی از افزایش دفعات تمرین روزانه در وزنه برداران مرد در سطح ملی وجود نداشت، اما افزایش فعالیت قدرت کوشش ایزومتریک زانو، سطح مقطع عضلانی، قدرت اوج پرش عمودی، غلظت هورمون استراحت، فعال سازی عصبی عضلانی برای گروه دو بار در روز ممکن است منطقی برای تقسیم بار تمرینی در تلاش برای کاهش خطر تمرین بیش از حد ارائه دهد.

با توجه به اینکه درمان‌های مؤثر در آینده باید ترکیبی از چند روش برای بهبودی بیماری مورد استفاده قرار بگیرد بررسی تأثیرات تمرینات بر فاکتورهای نوروتروفیک که در بقا و رشد نورون‌ها، باززایی آکسون‌ها، تنظیم رشد آکسون و دندریت‌ها، تشکیل سیناپس و بقای نورن‌های بالغ نقش مهمی دارند، ضروری به نظر می رسد. از این رو، هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر چهار هفته تمرین هوازی یک و دو جلسه در روز بر بیان ژن گیرنده تروپومیوزین کیناز B و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز هیپوکمپ رت‌های مبتلا به ضایعه نخاعی بود.

¹ sadeghi 1
¹ Jesus 2
¹ Hartman 3

این مطالعه از نوع تجربی بر روی رت‌های نژاد ویستاردر آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی انجام شد. ۴۲ رت نری بالغ و جوان با وزن ۲۲۵ الی ۲۷۵ گرم و سن ۱۰ تا ۱۲ هفته وارد مطالعه شدند. حیوانات در دمای محیطی 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۴۵ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ به ۱۲ ساعت نگهداری شدند. رت‌ها در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری به ابعاد $25 \times 27 \times 43$ سانتی‌متر قرار گرفتند، به طوری که در دسترسی به آب و غذای استاندارد برای آن‌ها محدودیتی وجود نداشت. حیوانات به صورت تصادفی به شش گروه مساوی تقسیم شدند (گروه کنترل سالم، گروه کنترل سالم با پروتکل تمرین اول، گروه کنترل سالم با پروتکل تمرین دوم، گروه آسیب نخاعی، گروه آسیب نخاعی با پروتکل تمرین اول و گروه آسیب نخاعی با پروتکل تمرین دوم). بر اساس مطالعات مشابه در هر گروه هفت رت وارد مطالعه شدند (سالاری نیا و دیگران ۲۰۱۷). تمامی مراحل نگهداری و انجام آزمایشات لازم حیوانات با رعایت کامل اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس پروتکل هلسینکی انجام گردید. از ۴۲ رت به کار گرفته در این مطالعه، ۳۳ رت تا پایان مطالعه زنده مانده و مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه کنترل سالم یک حیوان، در گروه کنترل سالم با پروتکل تمرین دوم یک حیوان، در گروه آسیب نخاعی دو حیوان، در گروه آسیب نخاعی با پروتکل تمرین اول سه حیوان و در گروه آسیب نخاعی با پروتکل تمرین دوم دو حیوان تلف شدند. این مطالعه با تصویب در کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی با کد اخلاق IR.NKUMS.REC.1402.058 انجام شد.

نحوه ایجاد ضایعه نخاعی: ابتدا رت‌ها توسط تزریق کتامین ۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم با استفاده از سرنگ انسولین به شکل داخل صفاقی بیهوش شدند. پس از بیهوش شدن حیوان موهای موضع تراشیده شد و تمام سطح پشتی حیوان با الکل ۷۰ درصد و بعد از آن با بتادین جراحی تمیز و ضد عفونی شد. برای ایجاد برش جراحی پس از مشخص کردن محل برش، پوست را به اندازه ۲/۵ سانتی‌متر به سمت سری و دمی حیوان و در امتداد ستون فقرات برش داده شد. پس از بریدن فاسیای سطحی و عمقی و کنار زدن عضلات مجاور زانده خاری مهره T9 تا T11 برای برش لامینا از یک فرزند دندانپزشکی متصل به یک دریل کوچک استفاده شد. لامینوکتومی در مهره T11 انجام گرفت. سپس مهره‌ها توسط دستگاه استریوتکس ثابت شده و توسط وزنه ۱۰ گرمی یک ضربه بر روی نخاع از ارتفاع ۲۵ میلی‌متری یا استفاده از استوانه توخالی اعمال گردید. سپس بلافاصله عضلات و فاسیا با استفاده از نخ جذب شماره ۴-۰ بخیه زده شد. گروه‌های سالم فقط جراحی لامینوکتومی شدند و آسیب نخاعی بر آن‌ها وارد نشد. پس از جراحی، هر حیوان جداگانه در یک قفس در دمای محیطی 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۴۵ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ به ۱۲ ساعت نگهداری شد. شایان ذکر است که شرایط تغذیه ای مانند رت سالم بود، به طوری که حیوانات دچار ضایعه نخاعی در دسترسی به آب و غذای استاندارد محدودیتی نداشتند. برای هر حیوان بعد از ایجاد ضایعه نخاعی، اطمینان از حصول این ضایعه توسط آزمون حرکتی BBB صورت گرفت. بر این اساس، میزان حرکت حیوان در دو مفصل تحتانی معیار ارزیابی بود. بدین صورت ۲۴ ساعت بعد از جراحی، آزمون BBB انجام شد و رت‌هایی که بر روی آنها ضایعه نخاعی ایجاد شده بود، در صورتیکه نمره آسیب دیدگی‌شان از سه بیشتر بود، از مطالعه خارج شدند. شروع ارزیابی بهبود حرکتی بر اساس این آزمون نیز دو هفته پس از ایجاد ضایعه نخاعی بود. برای این آزمون، ابتدا هر رت به طور جداگانه در داخل محفظه باز Open Field قرار گرفت و دو مشاهده گر بی‌اطلاع Blind به مدت چهار دقیقه به رت‌ها بر اساس سیستم نمره دهی BBB نمره دادند (باروس و دیگران ۲۰۰۸). این آزمون با عدم حرکت از سه مفصل اندام تحتانی آغاز شده و نمره صفر برای آن در نظر گرفته می‌شود. در ادامه با هر حرکت در سه مفصل اندام تحتانی نمرات افزایش یافته و در نهایت تا گام برداشتن و هماهنگی اندام فوقانی و تحتانی با تحمل وزن و حرکت پنجه‌ها نمره ۲۱ برای آن در نظر گرفته می‌شود.

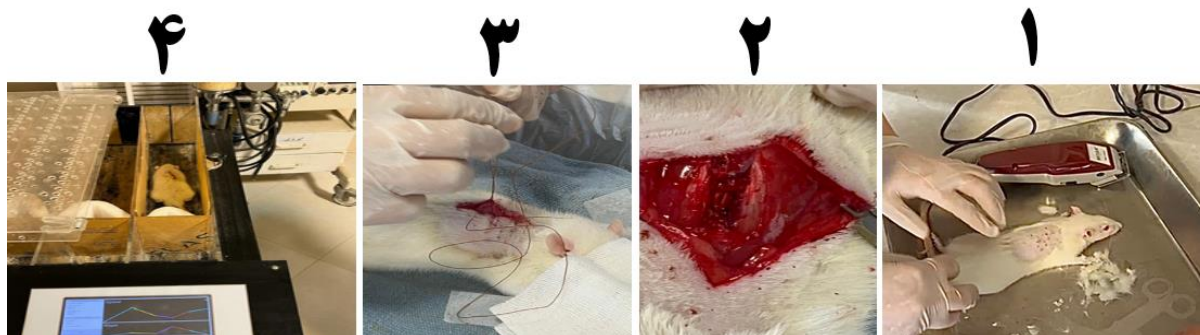
¹ Salarinia 4

¹ Basso Beattie Bresnahan locomotor

¹ Barros 6



به منظور جلوگیری از تجمع طولانی مدت ادرار در مثانه، کشیده شدن بیش از حد آن و در شدیدترین حالت، پارگی دیواره آن، که می‌تواند به مرگ حیوان منجر شود، تخلیه مثانه به صورت روزانه و دو بار در روز به مدت یک هفته انجام شد. همچنین، به منظور کاهش درد، تقویت سیستم ایمنی و همچنین کنترل عفونت‌های ناشی از جراحی، استامینوفن پنج سی سی شربت حل شده در ۲۵۰ سی سی آب به مدت سه روز، ویتامین ب به صورت تزریق عضلانی یک دهم سی سی روزانه به مدت یک هفته و جنتامایسین یک دهم سی سی به صورت روزانه تا سه روز برای حیوانات در تمامی گروه‌ها در نظر گرفته شد (سالاری نیا و دیگران ۲۰۱۷). شکل ۱ مراحل ایجاد ضایعه نخاعی و انجام آزمایش‌ها را نشان می‌دهد.



شکل ۱. مراحل ایجاد ضایعه نخاعی و انجام آزمایش‌ها ۱. تراشیدن موهای پشت حیوان ۲. انجام لامینکتومی ۳. بخیه زدن پشت حیوان و ریکاوری پس از جراحی ۴. انجام تمرینات ورزشی در حیوان دارای ضایعه نخاعی

تمرینات ورزشی

پس از بررسی ضایعه نخاعی توسط آزمون حرکتی BBB و اطمینان از حصول ضایعه رت‌ها به مدت دو هفته نگهداری و مراقب شدند و پس از گذشت دو هفته، پروتکل‌های تمرین هوازی که در مطالعات قبلی استفاده شده بودند، به صورت زیر انجام گرفت پروتکل تمرینی اول شامل دویدن روی نوار گردان با سرعت ثابت نه متر در دقیقه و شش روز در هفته و یک نوبت در روز به مدت چهار هفته، صبح‌ها انجام شد. زمان تمرین در هفته اول ۱۰ دقیقه، هفته دوم ۱۵ دقیقه، هفته سوم ۲۰ دقیقه و در هفته چهارم ۳۰ دقیقه بود. (چی و دیگران ۲۰۱۱). پروتکل تمرینی دوم دویدن روی نوار گردان با سرعت ثابت هشت متر در دقیقه و شش روز در هفته و دو نوبت در روز (یک نوبت صبح و یک نوبت عصر با سرعت و مدت یکسان) به مدت ۴ هفته اجرا شد. زمان تمرین در هفته اول ۵ دقیقه، در هفته دوم ۵ تا ۱۰ دقیقه (با پنج دقیقه آغاز شد و هر روز یک دقیقه افزایش یافت (و در هفته چهارم ۱۵ دقیقه بود). (چی و دیگران ۲۰۱۱). ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی، ابتدا رت‌ها با تزریق صفاقی کتامین ۷۵ میلی گرم/کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم بیهوش شدند. سپس، رت‌ها به منظور جمع آوری نمونه بافتی جراحی شدند. بدین ترتیب که ابتدا، پس از شکستن جمجمه، مغز به صورت کامل و بدون آسیب خارج شد. سپس، دو نیمکره بدون تخریب به کمک تیغ بیستوری ۲۴ از هم جدا شدند، در آخر هم جداسازی هیپوکامپ از نیمکره روی مخ انجام گرفت و به میکروتیوب ۱.۵ ml حاوی بافر RNA-Later منتقل شد. در انتها، نمونه‌ها برای نگهداری، به فریزر ۷۰- درجه سانتیگراد منتقل شدند. بقایای حیوانات در چاه سپتیک معدوم شد.

بررسی بیان ژن: آزمون‌های مولکولی به منظور سنجش تغییرات بیان ژن گیرنده تروپومیوزین کیناز B، فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز، با استفاده از روش qRT-PCR انجام شدند. بر اساس کیت استخراج RNA Addbio Co, Korea استخراج و سنتز cDNA

¹ Chae 7
¹ Chae 8



انجام شد و در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای بیان ژن گیرنده TrkB و PI3K، پرایمر به صورت Exon junction-Exon توسط نرم افزارهای PRIMER3 و نرم افزار آنلاین IDT طراحی شده و جهت سنتز به شرکت ژن فناوریان مستقر در شهر اصفهان سفارش داده شد. توالی و مشخصات این پرایمرها در جدول ۱ بیان شده است. مقادیر مورد نیاز Real time qPCR برای ژن هدف GDNF و GFR α 1 مطابق با جدول ۲ انجام شد. برنامه دمایی شامل ۴ مرحله ذکر شده در جدول ۳ تنظیم شد. در انتها، داده های حاصل با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه و میزان بیان ژن های هدف با نتیجه حاصل از ژن رفرنس *Actin β* نرمالیزه شدند.

جدول ۱. مشخصات پرایمرهای ژن

PCR Product	TM (oC)	Target	Primer
۲۰۰	۵۹,۵۶ ۵۹,۰۸	Actin β	F: CGCGAGTACAACCTTCTTGC R: ATACCCACCATCACACCCTG
۱۶۰	۵۹,۶۴ ۵۸,۱۱	TrkB	F: GGGAGCATCTCTCGGTCTATG R: TATCTCAGCTACCCATCCAGG
۱۶۳	۵۹ ۵۷,۵۵	PI3K	F: CCAGTGCTGTGTCAGGTC R: TGGCAGTACGAACTCAATG

جدول ۲. مقادیر مورد نیاز مواد لازم جهت انجام واکنش Rael-time PCR

مقدار لازم	حجم مورد استفاده (میکرو لیتر)
مستر میکس سایبرگرین	۱۰
مخلوط جفت پرایمر	۲
DNase free H2O	۶
cDNA	۲

جدول ۳. برنامه‌ی دمایی برای انجام واکنش Real-time PCR

مرحله	دما	زمان	سیکل
Hold	۹۵ درجه	۳ دقیقه	۱ بار
دنا تورا سیون	۹۵ درجه	۳۰ ثانیه	۴۵ بار تکرار
اتصال پرایمر	۵۸ درجه	۲۰ ثانیه	
طولیل سازی	۷۲ درجه	۳۰ ثانیه	

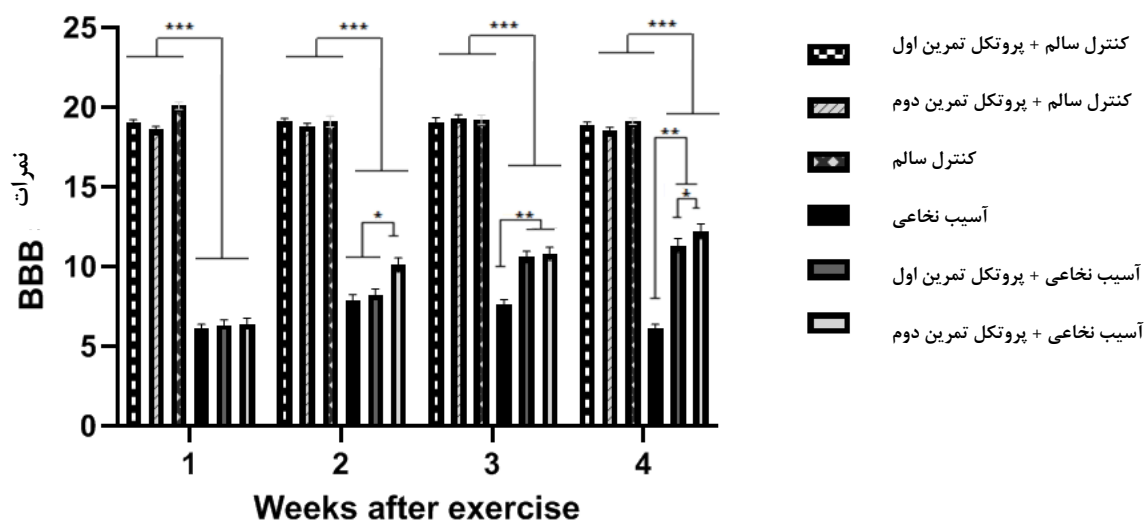
روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: پس از استخراج نتایج، از آمار توصیفی برای تعیین شاخص های میانگین و انحراف معیار و همچنین، ترسیم جدول ها و نمودارها استفاده شد. با توجه به نرمال بودن داده ها از طریق آزمون شاپیروویلک، برای پی بردن به صحت پیش فرض های تحقیق و تجزیه و تحلیل اطلاعات و بررسی معنی دار بودن تفاوت میانگین ها، از آمار استنباطی آنالیز واریانس یکطرفه ANOVA برای مقایسه



تغییرات واریانس بین گروهی استفاده شد. همچنین، به منظور مقایسه گروه ها با یکدیگر از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه وتحلیل اطلاعات توسط نرم افزار (SPSS 20.0) و ترسیم نمودارها توسط نرم افزار Graphpad prism انجام شد. همچنین، ملاک تصمیم گیری برای پذیرفتن یا نپذیرفتن فرضیه ها سطح $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ارزیابی آزمون حرکتی ۲۴ ساعت پس از جراحی و ایجاد ضایعه نخاعی، کمتر از سه بودن نمره را برای حیوانات نشان داد. میانگین نمرات آزمون حرکتی دو به دوی گروه‌ها در هفته‌های بعد از آسیب مورد ارزیابی قرار گرفت. شکل ۲ نمودار مقایسه نمرات تست حرکتی را بین گروه‌ها نشان می‌دهد.



شکل ۲. مقایسه نمرات تست حرکتی در بین گروه‌ها، $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.001$ ، داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده‌اند.

با توجه به نتایج به دست آمده میانگین نمرات آزمون حرکتی در گروه دریافت کننده‌ی تمرین دوم در هفته دوم بعد از آسیب و گروه تمرین اول در هفته سوم بعد از آسیب نخاعی در مقایسه با نمرات آزمون حرکتی گروه آسیب افزایش معنی داری داشت ($P < 0.05$). همچنین، نمرات گروه کنترل سالم در همه‌ی هفته‌ها در مقایسه با سایر گروه‌ها تفاوت معنی داری داشت ($P < 0.001$). میانگین نمره حرکتی (امتیاز) در هفته چهارم بعد از آسیب به ترتیب ۲۰/۵، ۲۱، ۸/۲، ۱۱/۵ و ۱۲/۲ در گروه‌های کنترل سالم، کنترل سالم + پروتکل تمرین اول، کنترل سالم + پروتکل تمرین دوم، آسیب نخاعی، آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول و آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم بود. مطابق دستورالعمل ذکر شده در بخش قبل، استخراج RNA صورت گرفت و پس از بررسی غلظت و خلوص آن، یک نمونه RNA استخراج شده به ژل آگارز ۱/۵ درصد منتقل شد. مشاهده‌ی باندهای مربوط به گیرنده تروپومیوزین کیناز B و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز بین گروه‌های کنترل سالم، آسیب نخاعی، آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول، کنترل سالم + پروتکل تمرین اول، آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم، کنترل سالم + پروتکل تمرین دوم نشان می‌دهد. همانطور که از جدول ۴ مشاهده می‌شود آنالیز واریانس یک طرفه تغییرات معنی دار بیان ژن‌ها را در بین گروه‌های تحت مطالعه نشان می‌دهد.

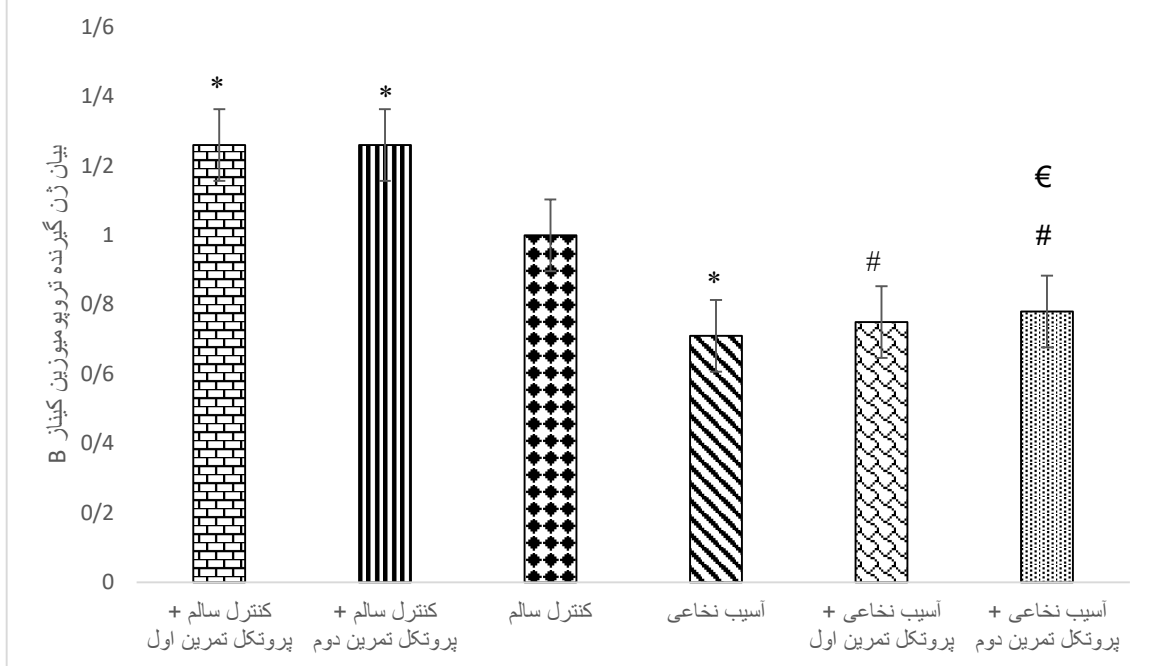


جدول ۴. توصیف و مقایسه میزان بیان ژن گیرنده تروپومیوزین کیناز B و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه‌ها	میانگین \pm انحراف استاندارد	آماره	سطح معنی داری
گیرنده فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز	کنترل سالم + پروتکل تمرین اول	$1/35 \pm 0/02$	۹۲۶/۱۳	* / ۰۰۱
	کنترل سالم + پروتکل تمرین دوم	$1/32 \pm 0/02$		
	کنترل سالم	$1/00 \pm 0/00$		
	آسیب نخاعی	$0/81 \pm 0/03$		
	آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول	$0/88 \pm 0/02$		
	آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم	$0/88 \pm 0/01$		
گیرنده تروپومیوزین کیناز	کنترل سالم + پروتکل تمرین اول	$1/26 \pm 0/01$	۲۶۱/۳۰	* / ۰۰۱
	کنترل سالم + پروتکل تمرین دوم	$1/26 \pm 0/02$		
	کنترل سالم	$1/00 \pm 0/00$		
	آسیب نخاعی	$0/71 \pm 0/01$		
	آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول	$0/75 \pm 0/01$		
	آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم	$0/78 \pm 0/01$		

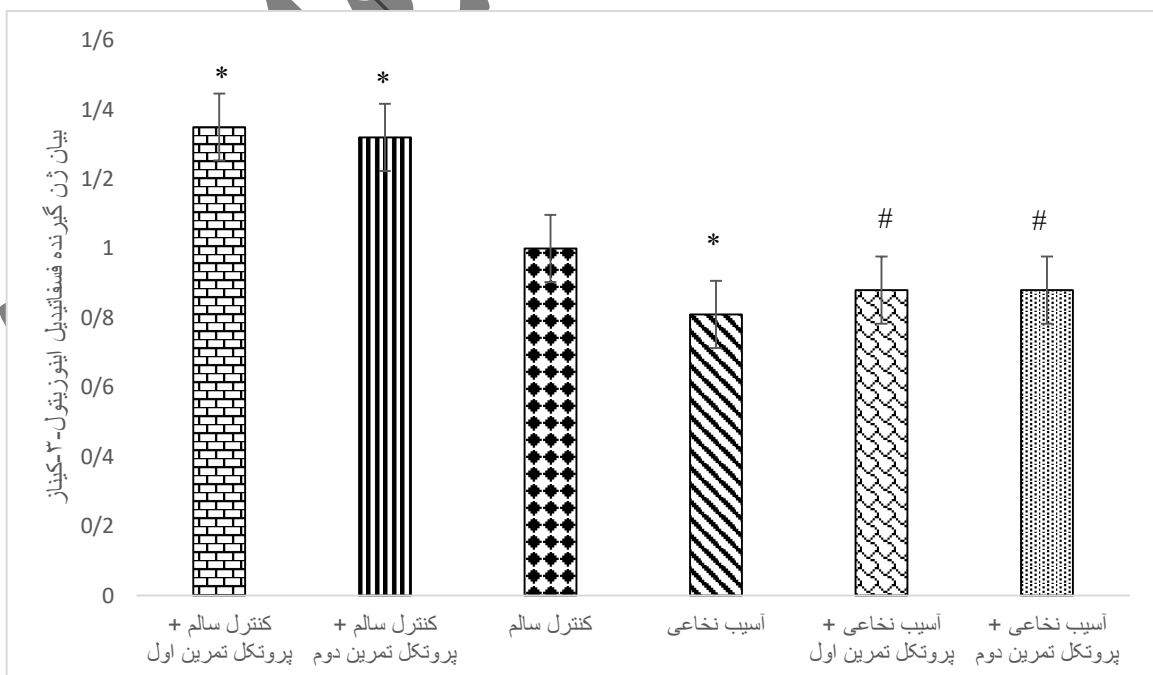
نتایج بیان ژن گیرنده TrkB در بین گروه‌ها نشان می‌دهد که در گروه کنترل سالم + پروتکل تمرین اول نسبت به گروه کنترل سالم و در گروه کنترل سالم + پروتکل تمرین دوم نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار بیان ژن مشاهده شد. اما افزایش بیان ژن در گروه پروتکل تمرین اول نسبت به گروه پروتکل تمرین دوم تفاوت معنی‌داری نداشت. بیان ژن TrkB در مدل آسیب نخاعی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. این کاهش بیان در هر دو گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول و دوم نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. علاوه بر این بیان ژن TrkB افزایش معنی‌داری را در گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول و دوم نسبت به گروه آسیب نخاعی نشان داد. از طرفی دیگر تغییرات معنی‌داری در بیان ژن بین گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول و گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم مشاهده شد.

پژوهش‌های پیش‌نشانده



شکل ۳. بیان ژن گیرنده TrkB در گروه‌های مورد مطالعه؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه آسیب نخاعی؛ € تفاوت معنی‌دار با گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول؛ سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$.

بیان ژن گیرنده PI3K در گروه کنترل سالم نسبت به گروه‌های آسیب نخاعی افزایش معنی‌داری داشت. این در حالی بود که تغییرات گروه کنترل سالم نسبت به گروه کنترل سالم + پروتکل تمرین اول و دوم کاهش معنی‌داری را نشان داد. کاهش معنی‌داری بین گروه آسیب نخاعی با گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول و آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم مشاهده شد. بیان ژن بین گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول و آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم تفاوت معنی‌داری نداشت. به صورت مشابهی بین گروه کنترل سالم + پروتکل تمرین اول و کنترل سالم + پروتکل تمرین دوم نیز تفاوتی مشاهده نشد.



شکل ۴. بیان ژن گیرنده PI3K در گروه‌های مورد مطالعه؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنی‌دار با گروه آسیب نخاعی؛ سطح معنی‌داری ۰/۰۵ ≤ p.

بحث

نتایج نشان داد اجرای چهار هفته تمرینات یک و دو جلسه‌ای هوازی موجب تغییرات معنی‌داری بین گروه‌های مختلف، در میزان بیان ژن گیرنده تروپومیوزین کیناز B و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز بین دو گروه کنترل سالم با آسیب نخاعی، پروتکل تمرین اول، آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول، آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم، پروتکل تمرین دوم شد. همچنین تغییرات در بیان ژن PI3K بین دو گروه آسیب نخاعی با دو تمرین هوازی معنی‌دار نبود، اما تغییرات در بیان ژن گیرنده TrkB بین گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین اول و گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم معنی‌دار بود. عملکرد حرکتی در هفته چهارم با دو جلسه تمرین نیز نتایج بهتری را نشان داد که این امر ناشی از بهبود نتایج با استفاده از به کارگیری دو جلسه تمرین بوده است. در مطالعه ای (وو^۱ و دیگران، ۲۰۱۶) با بررسی اثر چهار هفته تمرین روی تردمیل به مدت ۲۰ دقیقه در هر جلسه، دو جلسه در هر روز، و پنج روز در هر هفته روی موش‌های مبتلا به ضایعه نخاعی که در ناحیه مهره‌های پشتی (T8-T10) صورت گرفت به این نتیجه رسیدند که عملکرد حرکتی و نسبت بیان ژن BDNF به TrkB در گروه تمرینی افزایش معنی‌داری یافت. در مطالعه دیگر (شب خیز^۲ ۲۰۲۱) به بررسی تأثیر دو نوع تمرین استقامتی تداومی و تناوبی بر سطوح پروتئینی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و گیرنده تروپومیوزین کیناز B در هیپوکامپ رت‌های نر بالغ پرداختند. در این تحقیق ۱۸ سرت ویستار نر بالغ هشت هفته به صورت تصادفی و مساوی به سه گروه کنترل، دویدن تداومی و دویدن تناوبی تقسیم شدند. حیوانات گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته روی دستگاه نوارگردان دویدند. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی حیوانات قربانی شدند و هیپوکامپ آن‌ها از هر دو نیمکره برداشته شد. نتایج این تحقیق نشان داد در گروه دویدن تداومی در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری در BDNF و TrkB وجود داشت. همچنین تغییرات مشابهی برای گروه دویدن تناوبی مشاهده شد، اما تفاوت معنی‌داری بین دو نوع تمرین مشاهده نشد. مطالعه ای (اسلامی^۱ و دیگران ۲۰۱۱) با بررسی تأثیر یک جلسه تمرین مقاومتی (شامل بالارفتن از یک نردبان یک متری) بر بیان mRNA نوروتروفین-۵/۴ و TrkB در عضلات کند و تند انقباض ۱۶ سر موش‌های صحرایی به طور تصادفی در دو گروه هشت تایی کنترل و مداخله (یک جلسه فعالیت مقاومتی) قرار گرفتند. بالارفتن از نردبانی به ارتفاع یک متر دارای ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، به عنوان تمرین مقاومتی در نظر گرفته شد. برای اعمال اضافه بار از بستن وزنه‌هایی به میزان ۳۰ درصد از وزن حیوان به دم آنها استفاده شد. به این نتیجه رسیدند که یک جلسه تمرین مقاومتی باعث کاهش معنی‌داری در بیان mRNA نوروتروفین-۵/۴ در عضله نعلی شد؛ در حالی که، هیچ تغییری در عضله خم‌کننده بلند انگشتان دیده نشد. همچنین، تمرین تأثیری بر بیان mRNA گیرنده تروپومیوزین کیناز B در هر دو عضله نعلی و خم‌کننده بلند انگشتان نداشت نتایج به‌دست آمده از پژوهش حاضر با یافته‌های وو و دیگران و شب خیز و دیگران همسو بود اما نتایج مطالع حاضر با یافته‌های اسلامی و دیگران همسو نبود. در مطالعه ای (فنگ^۲ و دیگران ۲۰۱۳) اثر دویدن ۳۰ دقیقه روی تردمیل با سرعتی معادل ۱۵ متر در دقیقه برای پنج روز در هر هفته بررسی شد. نتایج نشان داد که مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt منجر به افزایش معنی‌دار PI3K/Akt در هیپوکامپ مغز موش‌ها می‌شود. نتایج بدست آمده از این پژوهش با یافته‌های فنگ و دیگران همخوانی دارد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین نمرات آزمون حرکتی در گروه دریافت‌کننده تمرین دوم در هفته دوم بعد از آسیب و گروه تمرین اول در هفته سوم بعد از آسیب نخاعی در مقایسه با نمرات آزمون حرکتی گروه آسیب نخاعی افزایش معنی‌داری داشت. بنابراین در این مطالعه با به کارگیری پروتکل‌های ورزشی افزایش کارایی حرکتی در رت‌های دارای آسیب نخاعی مشاهده شد. نتایج ارزیابی‌های حرکتی نیز بهبود حرکتی حیوان دچار ضایعه نخاعی را نسبت به گروه آسیب نخاعی و گروه‌های سالم نشان می‌دهد. فعالیت بدنی برنامه‌ریزی

1 Wu	9
2 Shabkhiz	0
2 Eslami	1
2 Fang	2



شده، ساختاریافته و تکراری طراحی شده موجب تشکیل شبکه‌های نخاعی و ماهیچه‌های اسکلتی می‌شود که اثرات مفید قابل توجهی بر مجموعه‌ای از سیستم‌های عملکردی دارد (لگ^۳ و دیگران ۲۰۱۸). ورزش به سرعت و به‌طور برجسته بر جوانه‌زدن دندریتیک، اتصالات سیناپسی، تولید و تنظیم انتقال دهنده‌های عصبی، و هموستاز یونی تأثیر می‌گذارد، طبق مطالعات اخیر، افزایش نوروتروفین‌ها ناشی از ورزش به‌عنوان سنگ بنای پیونددهنده بسیاری از این اثرات به‌هم مرتبط است (بولکاک و دیگران ۲۰۲۱). در کل تعداد کمی از مطالعات وجود دارند، که اطلاعات دقیقی را در مورد حجم و فراوانی تمرین گزارش کرده‌اند، همچنین گمان می‌رود تا کنون مطالعه‌ای به بررسی تأثیر تمرین با فراوانی یک جلسه و دو جلسه در روز در آزمودنی‌های مبتلا به ضایعه نخاعی نپرداخته باشد، لذا به بررسی پژوهش‌های مشابه می‌پردازیم. همسو با مطالعه حاضر، پژوهش (هانسن^۵ و دیگران ۲۰۰۵) به مقایسه سازگاری عضلات اسکلتی در تمرین دو بار در روز در مقابل تمرین یک بار در روز پرداختند. نتایج نشان داد که تمرین دو بار در روز ممکن است نسبت به تمرین یک بار در روز برتر باشد. در پژوهشی نیز (شمسایی^۴ و دیگران ۲۰۲۱) به مقایسه اثر یک و دو جلسه تمرین ورزشی استقامتی و قدرتی بر عملکرد سیستم ایمنی پرداختند. نتایج نشان دهنده این بود که انجام بیش از یک جلسه فعالیت ورزشی در روز، به ویژه فعالیت هایی که ماهیت استقامتی دارند احتمالاً می‌تواند منجر به کاهش عملکرد سیستم ایمنی و افزایش وضعیت کاتابولیکی شود. بویوم^۷ و دیگران، در پژوهشی بهترین زمان بازیافت بین دو جلسه تمرین شدید در یک روز را پنج تا شش ساعت گزارش کردند. رانسن^۸ و دیگران نیز در بررسی تأثیر مدت زمان بازیافت بین دو جلسه تمرین بر پاسخ‌های ایمنی و هورمونی به این نتیجه رسیدند که ۳ ساعت فاصله بین دوره‌های تمرینی در روز به نسبت دوره بازیافت شش ساعته موجب تغییرات بیشتری در عوامل ایمنی و هورمونی می‌شود. بنابراین کاهش عملکرد سیستم ایمنی پس از دو جلسه ورزشی احتمالاً به دلیل دوره بازیافت ناکافی بوده است (شمسایی و دیگران ۲۰۲۱). این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو است. تمرین روی نوارگردان به‌طور گسترده‌ای یک راهبرد مؤثر برای بازیابی عملکرد حرکتی پس از آسیب نخاعی در نظر گرفته می‌شود. با این حال، شدت تمرینی خاص که ریکواری را بهینه می‌کند و مبنای مکانیکی زیربنایی این ریکواری نامشخص است، از این‌رو در این مطالعه به بررسی تأثیر دو نوع تمرین با حجم‌های مختلف روی تردمیل در رت‌های دچار ضایعه نخاعی از طریق ارزیابی مولکولی بافت هیپوکمپ پرداخته شد. همراهی پروتکل تمرین روی نوارگردان با دریافت داروهای رایج در درمان آسیب نخاعی، سنجش میزان نوروتروفین نخاعی در گروه‌های مورد مطالعه و miRNA های مسیر PI3K/AKT نیز می‌تواند در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار گیرد. انجام این تحقیق همراه با مشکلات زیادی از جمله تلف شدن رت‌ها در مراحل متعدد لامینکتومی، ضایعه نخاعی و نگه‌داری پس از آن بود. به‌طوری که، از مجموع ۴۲ سر رت مورد آزمایش، ۳۳ سر زنده ماندند. مهم‌ترین مشکل، نگه‌داری رت‌های دارای ضایعه نخاعی به‌مدت شش هفته بود. بیشترین تلفات مربوط به گروه‌های ضایعه نخاعی به‌خصوص در دو هفته اول بعد از عمل جراحی بود که علت آن زخم شدن و خوردن پنجه‌های پا بر اثر بی‌حسی و در نتیجه عفونت شدید یا پاره‌شدن مثانه به‌طور خود به خود بر اثر احتباس ادراری و یا پاره‌شدن آن در حین تخلیه بر اثر فشار بوده است.

نتیجه‌گیری: این مطالعه با هدف بررسی تأثیر دو نوع برنامه تمرینی بر بیان ژن گیرنده تروپومیوزین کیناز B و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز و در مدل تجربی آسیب نخاعی انجام شد. نتایج نشان داد اجرای چهار هفته تمرینات یک و دو جلسه‌ای هوازی موجب افزایش معنی‌داری در میزان بیان ژن گیرنده تروپومیوزین کیناز B و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز نسبت به گروه آسیب نخاعی شد. علاوه بر این، این پروتکل‌های تمرینی بر ایجاد بهبودی حرکتی در حیوانات دچار ضایعه نخاعی نیز نقش داشته

² Legg	3
² Bilchak	4
² Hansen	5
² Shamsaei	6
² Bøyum	7
² Ronsen	8

است. بنابراین می‌تواند عاملی برای رشد آکسونی و بقای نرونی در بهبودی ضایعه نخاعی باشد. آزمون حرکتی نیز بهبودی عملکرد حرکتی را در هفته چهارم در گروه آسیب نخاعی + پروتکل تمرین دوم نشان داد که این امر نشان دهنده‌ی تاثیر بیشتر دو جلسه تمرین بوده است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

قدردانی و تشکر

نویسندگان از پرسنل محترم آزمایشگاه حیوانات و آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی کمال تشکر را دارند.

نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده

- Barros Filho, T. E. P., & Molina, A. E. I. S. (2008). Analysis of the sensitivity and reproducibility of the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale in Wistar rats. *Clinics*, 63(1), 103-108. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000100018>
- Bilchak, J. N., Caron, G., & Côté, M. P. (2021). Exercise-induced plasticity in signaling pathways involved in motor recovery after spinal cord injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4858. <https://doi.org/10.3390/ijms22094858>
- Chae, C. H., Jung, S. L., An, S. H., Jung, C. K., Nam, S. N., & Kim, H. T. (2011). Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 67, 235-241.
- Eslami, R., Gharakhanlou, R., Mowla, J., Rajabi, H., & Mohammadkhani, R. (2014). Effect of resistance exercise on protein content and mRNA expression of NT 4/5 in rat slow and fast muscles. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 16(1), 35-41. <http://goums.ac.ir/journal/article-1-1971-fa.html>
- Fang, Z. H., Lee, C. H., Seo, M. K., Cho, H., Lee, J. G., Lee, B. J., ... & Kim, Y. H. (2013). Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. *Neuroscience Research*, 76(4), 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.04.005>
- Fitch, M. T., & Silver, J. (2008). CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Experimental Neurology*, 209(2), 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.05.014>
- Hansen, A. K., Fischer, C. P., Plomgaard, P., Andersen, J. L., Saltin, B., & Pedersen, B. K. (2005). Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *Journal of Applied Physiology*, 98(1), 93-99. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00163.2004>
- Hartman, M. J., Clark, B., Bemben, D. A., Kilgore, J. L., & Bemben, M. G. (2007). Comparisons between twice-daily and once-daily training sessions in male weight lifters. *International journal of sports physiology and performance*, 2(2), 159-169. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2.2.159>
- Hauswirth, A. G., Ford, K. J., Wang, T., Fetter, R. D., Tong, A., & Davis, G. W. (2018). A postsynaptic PI3K-cII dependent signaling controller for presynaptic homeostatic plasticity. *Elife*, 7, e31535. <https://doi.org/10.7554/eLife.31535>
- Jacobson, A.G., & Gordon, R. (1976). Changes in the shape of the developing vertebrate nervous system analyzed experimentally, mathematically and by computer simulation. *Journal of Experimental Zoology*, 197(2), 191-246. <https://doi.org/10.1002/jez.1401970205>
- Jesus, I., Michel-Flutot, P., Deramautd, T. B., Paucard, A., Vanhee, V., Vinit, S., & Bonay, M. (2021). Effects of aerobic exercise training on muscle plasticity in a mouse model of cervical spinal cord injury. *Scientific Reports*, 11(1), 112.
- Ditterline, B.E.L., Aslan, S.C., Randall, D.C., Harkema, S.J., Castillo, C., & Ovechkin, A.V. (2018). Effects of respiratory training on heart rate variability and baroreflex sensitivity in individuals with chronic spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(3), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.06.033>

Mariano, E.D., Batista, C.M., Barbosa, B.J .A.P., Marie, S.K.N., Teixeira, M.J., Morgalla, M., & Lepski, G. (2014). Current perspectives in stem cell therapy for spinal cord repair in humans: a review of work from the past 10 years. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72, 451-456.

Martin-Zanca, D., Hughes, S.H., & Barbacid, M. (1986). A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*, 319(6056), 743-748 .

Pezet, S., & McMahon, S.B. (2006). Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 507-538. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929>

Sadeghi, M., & Ghasemi, G. (2017). Effect of 12 weeks Rebound Therapy Exercise on constipation and abdominal pain in Spinal Cord Injury patients. *Journal for Research in Sport Rehabilitation*, 5(10), 41-48.

Salarinia, R., Sadeghnia, H.R., Alamdari, D.H., Hoseini, S.J., Mafinezhad, A., & Hosseini, M. (2017). Platelet rich plasma: Effective treatment for repairing of spinal cord injury in rat. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 51(3), 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.02.009>

Shabkhiz, F., Mojtahedi, S., Akbarnejad Gharehlo, A., & Amirshaghghi, F. (2021). Effects of two types of continues and interval endurance training on protein levels of brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor in the hippocampus of adult male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 9(18), 48-57. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2020.3121.1542>

Shamsaei, N., & Abdi, H. (2021). The effect of one and two sessions endurance and resistance exercise training per day on serum levels of IgA and cortisol in soccer players. *EBNESINA*, 23(2), 26-35. <https://doi.org/10.22034/23.2.26>

Zaninetti, M., Dubois-Dauphin, M., Lindstrom, J., & Raggenbass, M. (2000). Nicotinic acetylcholine receptors in neonatal motoneurons are regulated by axotomy: an electrophysiological and immunohistochemical study in human bcl-2 transgenic mice. *Neuroscience*, 100(3), 589-597 . [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00303-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00303-1)

Wu, Q., Cao, Y., Dong, C., Wang, H., Wang, Q., Tong, W., & Wang, T. (2016). Neuromuscular interaction is required for neurotrophins-mediated locomotor recovery following treadmill training in rat spinal cord injury. *Peer J*, 4, e2025 . . <https://doi.org/10.7717/peerj.2025>



مطالعات کاربردی

علوم زیستی در ورزش



نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده