

The Effect of Intermittent Exercise and Quercetin Supplementation on Cognitive Factors Affecting BDNF and CREB in the Brain Hippocampus of Rats with Colon Cancer

Tahmineh Karbalaee Sadeghi¹, Morteza Taheri^{2✉}, Khadijeh Irandoust³

1. Department of Physical Education, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran. E-mail: tahmin.karbalaee@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Physical Education, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran. E-mail: m.taheri@soc.ikiu.ac.ir
3. Department of Physical Education, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran. E-mail: irandoust@ikiu.ac.ir

Article Info

Article type:

Research Article

Article history:

Received:

18 March 2022

Received in revised form:

10 June 2022

Accepted:

16 June 2022

Published online:

22 September 2022

Keywords:

BDNF,

colon cancer,

hippocampus,

micronutrients,

Quercetin.

ABSTRACT

Introduction: Colon cancer or colorectal cancer is the growth of cancerous masses in the colon. According to research evidence, the use of antioxidants and regular exercise are the best ways to prevent and treat many diseases. This study aimed to investigate the effect of eight weeks of intermittent exercise and Quercetin consumption on the brain-derived neurogenic factor (BDNF) and cyclic-adenosine monophosphate responsive element-binding protein (CREB) in the brain hippocampus of rats with colon cancer which has many influences on cognitive functions.

Methods: The subjects of this study included 50 male Wistar rats (weight: 250±30 grams, age: 12 weeks) which were homogenized by weight and were randomly divided into five Healthy Control, Cancer Control, Cancer + Quercetin supplement, Cancer + Intermittent exercise, Cancer + Quercetin supplement + Intermittent exercise groups (10 rats in each group). BDNF and CREB measurements were performed in the rats' hippocampus according to the ELISA standards and method. SPSS software was used for data analysis.

Results: The results showed that eight weeks of intermittent exercises had a significant effect on the mean score of BDNF ($p = 0.047$) and CREB ($p = 0.032$) in rats' hippocampus with colon cancer. Eight weeks of Quercetin supplementation had no significant effect on the mean BDNF score ($p = 0.792$) and the mean CREB score ($p = 0.363$) in rats' hippocampus with colon cancer.

Conclusion: In general, the findings showed that intermittent exercise and Quercetin supplementation improve BDNF and CREB in the hippocampus of rats with colon cancer.

Cite this article: Karbalai Sadeghi, T; Taheri, M; & Irandoost, Kh. (2022). The Effect of Intermittent Exercise and Quercetin Supplementation on Cognitive Factors Affecting BDNF and CREB in the Brain Hippocampus of Rats with Colon Cancer. *Journal of Sports and Motor Development and Learning*, 14 (2), 34-53.

DOI: <http://doi.10.22059/JMLM.2022.335786.1635>



© The Author(s).

Publisher: University of Tehran, Faculty of Sport Sciences and Health.

Extended Abstract

Introduction

Colon cancer is one of the most common cancers in the world. Unfortunately, its prevalence rate has been increasing in recent years, and evidence have shown that about 8% of all cancer deaths were due to colon cancer. Based on the evidence, using antioxidants and prescribing regular sports activities are the best ways to prevent and treat many diseases. This type of cancer initially begins as a polyp, which is in the form of a small mucous protrusion similar to a cauliflower, which is stationary at first and therefore does not have a productive and proliferative state. Over time, cellular changes occur in it, which gradually turns into cancer. There is a lot of research evidence that shows a direct relationship between micronutrient intake and cognitive function which is reflected in the central nervous system. Meanwhile, Quercetin is a type of flavanol found naturally in most fruits, vegetables, leaves, and seeds, and there are also some types of it in the form of food supplements. This substance has antioxidant, anti-cancer, anti-viral, and anti-inflammatory properties. This research aimed to investigate the simultaneous effect of 8 weeks of intermittent training and Quercetin supplementation on BDNF and CREB in the hippocampus of rats with colon cancer.

Methods

50 male Wistar rats (weight: 250±30 grams, age: 12 weeks), were randomly divided into five homogeneous (based on weight) groups), including Healthy Control, Cancer Control, Cancer + Quercetin supplement, Cancer + Intermittent

exercise, and Cancer + Quercetin supplement + Intermittent exercise groups (10 rats in each group. rats in the Quercetin-supplemented groups were given 30 mg/kg of Quercetin in their diet during the experiment. Rats in Cancer groups were injected intraperitoneally with 10 mg of Azoxymethane and Dextran Sodium Sulfate to induce colon cancer (Lin, Piao, Song, & Liu, 2020). The rats in the training groups worked on the treadmill for one week, five sessions per week, and for 10 to 15 minutes in each session at a speed of 8 to 10 meters per minute. BDNF and CREB were measured in the hippocampus of the rats' brains according to ELISA standards and methods. ANOVA with Bonferroni post hoc tests was used for data analysis.

Results

The results indicated that eight weeks of intermittent exercises had a significant effect on the average score of BDNF ($p=0.047$) and CREB ($p=0.032$) in the hippocampus of rats with colon cancer. Eight weeks of Quercetin supplementation had no significant effect on the average score of BDNF ($p=0.792$) and the average score of CREB ($p=0.363$) in the hippocampus of rats with colon cancer. The results of Tukey's post hoc test showed that this significance for the average BDNF score is due to a significant difference between the Healthy Control and Cancer Control groups ($P=0.013$) as well as the Cancer Control and the experiment (8 weeks of intermittent training and Quercetin consumption) groups ($P=0.038$). While there was no significant difference between the Healthy Control group and the experimental (8 weeks of intermittent exercise and Quercetin consumption) group in terms of the mean BDNF score ($P=0.81$).

Table 1.

Variable	Error source	sum of squares	Degrees of freedom	average of squares	the test statistic (F)	significance level
<i>BDNF</i>	between groups	101866.275	2	50933.188	8.465	0.005
	Intergroup	72205.467	12	6017.122		
	Total	174071.842	14			
<i>CREB</i>	between groups	1.456	2	0.728	5.717	0.018
	Intergroup	1.528	12	0.127		
	Total	2.984	14			



Journal of Sports and Motor Development and Learning

Online ISSN: 2676-4547

Conclusion

Intermittent exercises have a significant effect on improving the condition of two brain variables which are BDNF and CREB. The samples with cancer had disorders in both BDNF and CREB factors. Therefore, it can be concluded that digestive disorder disrupts the intake of micronutrients, and its severity is also increased by colon cancer, so this problem can affect these brain factors by forming some states that ultimately led to memory and learning disorders. Intermittent training can lead to improvement in the state of brain factors that affects memory and learning conditions, which is related to BDNF and CREB factors. However, Quercetin supplementation alone did not lead to improvement in the state of these variables. Although there was an improvement in the condition of the experimental groups with Quercetin consumption, it was not statistically significant. This disease requires a different food prescription, but interestingly, when both variables of exercise and nutrition were used for cancer subjects, the results were positive and

significant. Finally, the point that was proven for all the research hypotheses was that colon cancer can significantly cause a drop in factors that are physiologically related to memory.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: This study was conducted under the ethical principles of the Declaration of Helsinki

Authors' contribution: Study concept and design: Khadijeh.Irandoust, Morteza Taheri; Critical revision of the manuscript: Morteza Taheri; data collection: Tahmineh Karbalayi Sadeghi

Conflict of Interests: There is no conflict of interest.
Funding/Support: There was no funding/support.

Acknowledgments: this work has been taken from master thesis in Imam Khomeini International University



رشد و یادگیری حرکتی ورزشی



تأثیر تمرینات تناوبی و مکمل کوئرستین بر عوامل اثرگذار شناختی BDNF و CREB در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون

تهمینه کربلایی صادقی^۱، مرتضی طاهری^۲، خدیجه ایران دوست^۳

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی، قزوین، ایران. رایانامه: tahmin.karbalaee@gmail.com

۲. نویسندهٔ مسؤول، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی، قزوین، ایران. رایانامه: m.taheri@soc.ikiu.ac.ir

۳. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی، قزوین، ایران. رایانامه: irandoust@ikiu.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	مقدمه: سرطان روده بزرگ یا سرطان کولون به رشد توده‌های سرطانی در روده بزرگ گفته می‌شود. بر اساس شواهد تحقیقی، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها و تجویز فعالیت‌های منظم ورزشی یکی از بهترین راهکارها برای پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها است. هدف از این پژوهش تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرستین بر فاکتور نورون زایی مشتق شده از مغز (BDNF) و پروتئین متصل شونده به عناصر پاسخ‌دهنده به آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای (CREB) در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون بوده اثر زیادی بر کارکردهای شناختی دارد.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۰	روش پژوهش: آزمودنی‌های این پژوهش شامل ۵۰ سر رت صحرایی نر ویستار (وزن: ۲۵۰±۳۰ گرم، سن: ۱۲ هفته) بود که بر اساس وزن، همگن‌شده و به روش تصادفی در ۵ گروه (هر گروه ۱۰ سر) کنترل سالم، گروه کنترل سرطانی، گروه سرطانی + مکمل کوئرستین، گروه سرطانی + تمرین تناوبی، گروه سرطانی + تمرین تناوبی + مکمل کوئرستین، گروه سرطانی + تمرین تناوبی + مکمل کوئرستین + تمرین تناوبی مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند. اندازه‌گیری‌های BDNF و CREB در هیپوکامپ مغز موش‌های صحرایی طبق استاندارد و روش الایزا انجام شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار spss استفاده شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۰/۱۱/۲۵	یافته‌ها: نتایج تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون بر میانگین نمره BDNF ($p=0/047$) و CREB ($p=0/032$) تأثیر معناداری داشت. هشت هفته مصرف مکمل کوئرستین در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون بر میانگین نمره BDNF ($p=0/792$) و میانگین نمره CREB ($p=0/363$) تأثیر معناداری نداشت.
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۸	نتیجه‌گیری: به‌طور کلی یافته‌های پژوهش نشان داد که تمرینات تناوبی و مصرف مکمل کوئرستین سبب بهبود BDNF و CREB در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون می‌شود.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۶/۳۱	
کلیدواژه‌ها: ریز مغذی‌ها، سرطان کولون، کوئرستین، هیپوکامپ	

استناد: کربلایی صادقی، تهمینه؛ طاهری، مرتضی؛ و ایران دوست، خدیجه. (۱۴۰۱). تأثیر تمرینات تناوبی و مکمل کوئرستین بر عوامل اثرگذار شناختی BDNF و CREB در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون. نشریه رشد و یادگیری حرکتی ورزشی، (۲) ۱۴، ۵۳-۳۴.

DOI: <http://doi.10.22059/JMLM.2022.335786.1635>



© نویسندگان.

ناشر: دانشگاه تهران، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی.

مقدمه

سرطان روده بزرگ یا سرطان کولون یا سرطان رکتوم به رشد توده‌های سرطانی در روده بزرگ گفته می‌شود. سرطان کولون امروزه یکی از سرطان‌های شایع در جهان است (ریهیمایی، همینکی، سانچکوئست و همینکی؛ ۲۰۱۶). متأسفانه نرخ شیوع آن در سال‌های اخیر رو به افزایش بوده و آمارها نشان داده است که حدود ۸ درصد از کل مرگ‌ومیرها ناشی از سرطان به دلیل سرطان کولون بوده است (سانگ و همکاران، ۲۰۱۹). در این بیماری، سلول‌ها به صورت غیرطبیعی رشد داشته و به بافت‌های دیگر بدن حمله می‌کنند که به اصطلاح متاستاز نامیده می‌شود. در خصوص درمان بیماری سرطان کولون نیز رضایت زیادی وجود ندارد و بیشتر تلاش‌ها به دنبال پیشگیری از بیماری و همین‌طور جلوگیری از روند رو به رشد تومور است. بنابراین هدف اصلی در درمان سرطان کولون استفاده از مواد با مکانیسم شیمیایی است. این نوع سرطان در ابتدا به صورت یک پلیپ آغاز می‌شود که به شکل یک برجستگی مخاطی کوچک شبیه به گل کلم است که ابتدا ساکن بوده و در نتیجه حالت مولد و تکثیر شونده ندارد، اما به مرور زمان تغییرات سلولی در آن ایجاد می‌شود که رفته‌رفته به سرطان تبدیل می‌شود. به عبارت دیگر، سرطان‌های کولون در ابتدا پلیپ بوده و متعاقباً به سرطان تبدیل می‌شوند. در این نوع سرطان، هیچ‌گونه علامت خونریزی، درد و یا نفخ وجود نداشته و به عبارت دیگر می‌توان آن را سرطانی بی علامت در ابتدای مسیر دانست که سالانه بیش از ۱ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا می‌شوند (شووی، آشبورن، ساینس و هانگ؛ ۲۰۱۸؛ ترزیچ، گریونیکوف، کارین و کارین؛ ۲۰۱۰). یکی از مشکلاتی که این نوع سرطان برای انسان ایجاد می‌نماید فقر یا عدم دریافت مناسب ریزمغذی‌ها است که در نهایت می‌تواند سیستم عصبی مرکزی را دچار اشکال کرده و یکی از کارکردهای اصلی آن که مرتبط با عملکرد شناختی است را تحت تأثیر قرار دهد بنابراین یافتن راهکارهایی که بتواند این کمبود را جبران کند از اهمیت بالایی برخوردار است. شواهد تحقیقی بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد ارتباط مستقیمی بین دریافت ریزمغذی‌ها و عملکرد شناختی که در سیستم عصبی مرکزی بازخورانیده می‌شود وجود دارد (ایراندوست و طاهری، ۲۰۱۸؛ طاهری، ایراندوست، یوسفی و جمالی، ۲۰۱۷). بنابراین نیاز است تا روند تعامل و اثرگذاری این متغیرها مورد بررسی قرار گیرد. در همین راستا، کیفیت سبک زندگی و به‌طور خاص تغذیه و فعالیت بدنی حائز است (ایراندوست و طاهری، ۱۳۹۵؛ جعفری، ۱۳۹۸؛ معصومی، طاهری، ایراندوست، همیدا و چتورو، ۱۳۹۹، سرکار و دی؛ ۲۰۱۹؛ طاهری، ایراندوست، میرمعزی و رامشینی، ۱۳۹۸). این موضوع زمانی بیشتر اهمیت پیدا می‌کند که موضوع بیماری‌ها و عملکرد شناختی مورد بررسی قرار گیرد. برای نمونه، نشان داده شده است بیماری‌های گوارشی همچون یبوست می‌تواند با اختلالاتی همچون دیابت، پارکینسون و آلزایمر در ارتباط باشد؛ بنابراین همبستگی میان بیماری‌ها و اختلالات گوارشی و اختلالات عصبی از عوامل مؤثر و جالب‌توجه در نظر محققان است. از آنجاکه این ارتباطات از لحظه دریافت غذا و هضم و گوارش آن تا تبدیل به انرژی‌های دریافتی می‌تواند بر کارکردهای شناختی اثرگذار باشد بنابراین بررسی تأثیرات فعالیت بدنی و تغذیه (به‌طور خاص انواع مکمل‌ها) می‌تواند جالب‌توجه باشد. فارغ از پیامدهای جسمانی، سرطان کولون می‌تواند پیامدهای روان‌شناختی همچون افسردگی به همراه داشته باشد که این مورد در میان این بیماران گزارش شده است و هردو عوامل جسمانی و روان‌شناختی می‌تواند بر عوامل نوروتروفیک مغزی اثرگذار باشند. امروزه مشاهده می‌شود که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها و تجویز فعالیت‌های منظم ورزشی یکی از بهترین و مؤثرترین راهکارها برای پیشگیری و حتی درمان بسیاری از بیماری‌هاست (بوخریس، ترابلسی، و چتورو؛ ۲۰۱۸؛ جعفری، بیژه، ابراهیمی عطری و فتحی آرالو، ۱۳۹۸).

1. Riihimäki, Hemminki, Sundquist, & Hemminki

2. Sung

3. Shawki, Ashburn, Signs, & Huang

4. Terzic, Grivennikov, Karin, & Karin

5. Sarkar & Dey

6. Boukhris, Trabelsi, & Chtourou

جهانی گلبر، قره خانلو، کردی، و خازنی، ۲۰۱۸؛ جهانی، نیبل پور و کامپوز، ۲۰۱۹؛ نجفی و فتاحی، ۱۳۹۹؛ سیاح، و کیلی، احترام، سربندی و عمویی، ۱۳۹۸). مکملی که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفته کوئرتستین است. کوئرتستین نوعی فلاونول است که به طور طبیعی در بیشتر میوه‌ها، سبزی‌ها، برگ‌ها و دانه‌ها یافت می‌شود و همین‌طور گونه‌هایی از آن به شکل مکمل غذایی و مکمل مصرفی نیز وجود دارد. در این ماده خواص آنتی‌اکسیدان، ضد سرطان، ضد ویروس، ضد التهاب وجود دارد. همچنین، کوئرتستین با رادیکال‌های آزاد مقابله کرده و به تقویت جریان مواد مغذی در رگ‌های خونی کمک می‌کند. بررسی دقیق فرآیندهای فیزیولوژیکی حافظه و یادگیری نشان داده است که حافظه تابعی از شبکه اتصالات نورونی و ارتباطات پیچیده آنهاست که با تشکیل سیناپس‌ها می‌تواند به مرور زمان و در فرآیندی آهسته و پیوسته منتج به یادگیری شود (انصاری، زارع زاده و صابر کاخکی، ۱۳۹۷؛ پاریاب^۱ و همکاران، ۲۰۲۱؛ طاهری و ایراندوست، ۱۳۹۶). در همین راستا، در قسمت گیجگاهی مغز گروهی از ساختارهای درونی وجود دارند که بر اساس بررسی‌ها این اعتقاد وجود دارد که مسئول تشکیل حافظه هستند که بر اساس مطالعات، قسمتی به نام هیپوکامپ در مغز مرکز حافظه است. این ساختار آناتومیکی در کارکردهای حافظه و یادگیری متعددی همچون طرح‌های فضایی^۲، یادگیری معکوس^۳، یادگیری مکانی^۴، حافظه کاری^۵ درگیر است. اگر چه هیپوکامپ و ساختارهای وابسته به آن در عملکردهای مختلفی سودمند است اما یک سری جدید از یافته‌ها نشان داده است که مخصوصاً این ساختار به طور قابل ملاحظه‌ای در روند اطلاعات فضایی سهیم است (لی، کیم، شین و لیم، ۲۰۲۰؛ عرفانیان، هاشمی، رازینی و رامشینی، ۲۰۱۸). متغیرهای مورد بررسی در این تحقیق مشتمل بر فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز (BDNF) و پروتئین متصل‌کننده به عنصر پاسخ‌دهنده به cAMP (CREB) هستند که تاثیر مستقیم و بسزایی بر کارکردهای شناختی همچون حافظه و یادداری دارند و منشاء و خاستگاه آنها هیپوکامپ مغز می‌باشد. فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز پروتئینی است که توسط ژنی به نام BDNF کد می‌شود. این فاکتور از خانواده نوروتروفین‌هاست که سبب گسترش شبکه عصبی می‌شود. CREB، پروتئینی است که در ذخیره‌سازی حافظه در مهم است (لی، کیم، شین و لیم، ۲۰۲۰). (CREB) یک فاکتور رونویسی سلولی است که به‌توالی خاصی از دی‌ان‌ای موسوم به عناصر پاسخ‌دهنده به cAMP یا «CRE» اتصال می‌یابد و رونویسی ژن‌های بالادست و پائین‌دست را افزایش یا کاهش می‌دهد (کارلزون جونیور، دومان و نستلر^۶، ۲۰۰۵). برخی از ژن‌هایی که رونویسی‌شان توسط CREB تنظیم می‌شوند عبارت‌اند از عامل نورون‌زایی مشتق شده از مغز و تعداد قابل توجهی از نوروپپتیدها هستند (اسوالد^۷ و همکاران، ۲۰۲۰). همچنین CREB نقش غیرقابل‌انکاری در انعطاف‌پذیری عصبی و شکل‌گیری حافظه درازمدت در مغز و همچنین حافظه فضایی (فرازمانی) داراست. شواهد نشان داده است کاهش تولید CREB در بروز بیماری آلزایمر نقش دارد. در بسیاری از بیماری‌هایی که ریشه در اختلالات شناختی دارند تلاش بسیاری از محققان بر این بوده است تا با استفاده از مداخلات مؤثر بتوانند به بازسازی و ذخیره سلول‌های بنیادی در بافت‌های آسیب‌دیده پرداخته و موجب بهبود بیمار شوند. در همین راستا، یکی از بافت‌ها و قسمت‌هایی که در مغز به طور مستقیم بر فرآیندهای شناختی اثرگذاری دارند بافت هیپوکامپ است.

تحقیقات نشان داده است که هیپوکامپ می‌تواند به طور مستقیم تحت تأثیر عوامل محیطی همچون تغذیه و فعالیت بدنی قرار گیرد. دندریت و برآمدگی‌های دندریتی، افزایش پلاستیسیته سیناپسی و نورون‌ز در حیوانات با شیوه‌های مختلف فعالیت ورزشی همراه

1. Paryab

2. Spatial mapping

3. Reversal learning

4. Place learning

5. Working Memory

6. Lee, Kim, Shin, & Lim

7. Carlezon Jr, Duman, & Nestler

8. Esvald

است. از عوامل مهمی که اثرات مفید فعالیت ورزشی را بر مغز القاء می‌کنند، عوامل نوروتروفیکی و به‌طور ویژه عامل نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز می‌باشد که یکی از اعضای خانواده نوروتروفین‌ها است (جهانی، نبیل پور و رامیرز کامپیلو، ۲۰۱۹). این عامل می‌تواند به‌عنوان یک محافظت‌کننده علیه بسیاری از آسیب‌های سلولی ناشی از سمیت نورونی عمل کند و در بخش‌های مختلف مغز پستانداران از جمله هیپوکامپ، قشر مغز و مخچه بیان شود. نشان داده‌شده است که فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان ژن mRNA و BDNF در قسمت‌های مختلف مغز، به‌ویژه در هیپوکامپ می‌شود (د‌آلمیدا و همکاران، ۲۰۱۷). با این حال، سازوکارهای سلولی این امر به‌طور کامل شناخته‌نشده است. تاثیر پروتکل‌های تمرینی مختلف بر کارکردهای حافظه و یادگیری که مستلزم بیان ژن و تغییرات میانجی‌های عصبی شیمیایی در سیستم عصبی مرکزی است، حائز اهمیت است. در همین ارتباط نشان داده‌شده است که مصرف مکمل کوئرستین و اجرای هم‌زمان تمرینات ورزشی می‌تواند از طریق سرکوب فرایندهای التهابی و تنظیم مجدد سطوح BDNF در قشر پیشانی جلوی مغز، اثرات ضد توموری و ضدافسردگی داشته باشد (صدیق پرور و همکاران، ۲۰۲۰). برخی شواهد تحقیقی نیز نشان داده‌اند که کوئرستین می‌تواند رفتارهای شبه افسردگی ناشی از اختلال در یادگیری و حافظه را در موش‌ها کاهش دهد (فانگ^۳ و همکاران، ۲۰۲۰). این مکمل از نظر تجاری در دسترس و مصرف خوراکی آن با دوز ۱ گرم در روز به‌اندازه کافی ایمن است و می‌تواند تا ۶۰ درصد جذب شود (هاروود^۴ و همکاران، ۲۰۰۷). شواهدی وجود دارد که کوئرستین برای پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف مانند بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و بیماری‌های تخریب عصبی اثرگذار است. یکی از علت‌های اصلی برای اجرای چنین پژوهشی این موضوع است که بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ معمولاً در دریافت ریزمغذی‌های مؤثر بر عملکرد مغزی دچار اشکال هستند بنابراین ضرورت دارد تا بتوان این نقصان و اختلال را با مکانیسم‌های جبرانی مرتفع نمود. از این جهت، دریافت مکمل و همین‌طور انجام پروتکل‌های مناسب تمرینی می‌تواند در صورت اثبات اثربخشی، به‌عنوان یک مکانیسم جایگزین مدنظر قرار گیرد. به همین دلیل هدف از انجام این تحقیق تأثیر هم‌زمان ۸ هفته تمرین تناوبی و کوئرستین بر BDNF و CREB در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلا به سرطان کولون است.

روش‌شناسی پژوهش

طرح پژوهش و شرکت‌کنندگان

جامعه آماری این تحقیق تعداد ۵۰ رت نر که از انستیتو پاستور ایران (میانگین وزن: 250 ± 30 گرم، سن: ۱۲ هفته)، خریداری و به آزمایشگاه منتقل شدند؛ که بر اساس وزن همگن‌شده و به روش تصادفی در ۵ گروه کنترل سالم (۱۰ سر)، گروه کنترل سرطانی (۱۰ سر)، گروه سرطانی + مکمل کوئرستین (۱۰ سر)، گروه سرطانی + تمرین تناوبی (۱۰ سر)، گروه سرطانی + مکمل کوئرستین + تمرین تناوبی (۱۰ سر) تقسیم شدند و سپس متغیرهای BDNF و CREB در بافت هیپوکامپ مغز مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند. رت‌ها در قفس‌های جداگانه ساخته‌شده از جنس پلی‌اتیلن شفاف، تحت چرخه روشنایی تاریکی (۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۵۰٪~ و درجه حرارت 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اطمینان از شرایط محیطی مناسب و حفظ رطوبت، دما و تهویه مناسب (برای تعدیل سطح آلودگی موجود در محل و کاهش بوی بد محیط ناشی از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات و کاهش احتمال بیماری‌های تنفسی در حیوانات) از دستگاه تهویه هوا و از دماسنج و رطوبت‌سنج برای پایش تغییرات شبانه‌روزی دما و رطوبت استفاده شد. همچنین، قفس‌های نگهداری حیوانات به‌صورت روزانه با آب و ماده

¹ . Ramirez Campillo

² . de Almeida

³ . Fang

⁴ . Harwood

شوینده شستشو داده می‌شد. برای حفظ نظافت قفس‌ها و جمع‌آوری ادرار و مدفوع حیوانات از پوشال (تراشه چوب) استریل خریداری شده از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران استفاده می‌شد.

مکمل دهی

به موش‌های گروه‌های مکمل کوئرتستین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرتستین در رژیم غذایی خود در طول آزمایش داده شد.

مرحله سرطان‌زایی

یک هفته پس از آشنایی رت‌ها با محیط آزمایشگاهی و قرارگیری در چرخه خواب‌و بیداری ۱۲ ساعته برای القای سرطان کولون از محلول و با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌های پلاستیکی نگهداری می‌شدند. به موش‌های گروه‌های سرطانی تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی‌گرم آزوکسی متان (AOM) و دکستران سدیم سولفات به منظور ایجاد سرطان کولون انجام شد (لین، پیاو، یانگ و لیو، ۲۰۲۰).

پروتکل تمرینی

رت‌های گروه‌های تمرینی به مدت ۱ هفته، ۵ جلسه در هر هفته و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۸-۱۰ متر در دقیقه بر روی نوار گردان به فعالیت پرداختند. لازم به ذکر است به‌منظور آشناسازی رت‌ها با پروتکل‌های اصلی، شیب نوار گردان در هر جلسه افزایش پیدا کرد تا در جلسه چهارم و پنجم به شیب پروتکل اصلی (۲۵ درجه) رسید.

پروتکل HIIT مورد استفاده در این پژوهش، تعدیل شده بر اساس مطالعه هفستاد و همکاران (۲۰۱۳، ۲۰۱۱) بود. این پروتکل مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته بر روی نوار گردان (شیب ۲۵ درجه) اجرا شد که هر جلسه شامل ۱۰ وهله فعالیت ۴ دقیقه‌ای با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO_{2max} و با دوره‌های استراحتی فعال ۲ دقیقه‌ای بود که به‌صورت پیش‌رونده تا هفته ششم سرعت نوار گردان افزایش یافت و دو هفته پایانی (هفتم و هشتم) سرعت نوار گردان حفظ شد. بر این اساس، سرعت نوار گردان از ۱۷ متر بر دقیقه در هفته اول به ۲۶ متر بر دقیقه در هفته ششم رسید و دو هفته پایانی این سرعت حفظ شد. همچنین، دوره‌های استراحت فعال از سرعت ۸ متر بر دقیقه در هفته اول به ۱۳ متر بر دقیقه در هفته ششم رسید و دو هفته پایانی این سرعت حفظ شد. لازم به ذکر است ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرینی اجرا شد (آناند و دیکاو، ۲۰۱۲) مشخصات دقیق پروتکل HIIT در جدول ۱ آمده است.

جدول شماره ۱. پروتکل HIIT

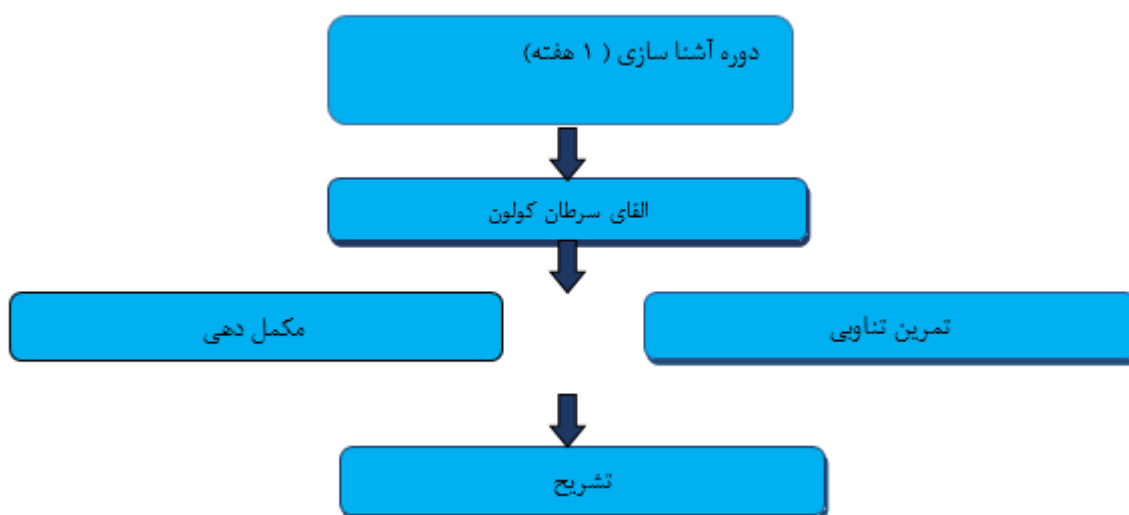
هفته	مدت گرم کردن (دقیقه)	تعداد تکرار	نسبت کار به استراحت	شدت فعالیت زمان تمرین (VO_{2max})	سرعت نوار گردان	شدت فعالیت زمان استراحت (VO_{2max})	سرعت نوار گردان	مترایز دویدن (متر)	مدت سرد کردن	مدت کل
اول	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۱۷	۴۵-۵۰	۸	۸۴۰	۵	۷۵
دوم	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۱۸	۵۰-۴۵	۹	۹۰۰	۵	۷۵

^۱ . Lin, Piao, Song, & Liu

^۲ . Anand & Dhikav

سوم	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۱۹	۵۰-۴۵	۹	۹۴۰	۵	۷۵
چهارم	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۲۰	۵۰-۴۵	۱۰	۱۰۰۰	۵	۷۵
پنجم	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۲۱	۵۰-۴۵	۱۰	۱۰۴۰	۵	۷۵
ششم	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۲۲	۵۰-۴۵	۱۱	۱۱۰۰	۵	۷۵
هفتم	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۲۳	۵۰-۴۵	۱۱	۱۱۴۰	۵	۷۵
هشتم	۱۰	۱۰	۴:۲	۸۵-۹۰	۲۳	۵۰-۴۵	۱۱	۱۱۴۰	۵	۷۵

طرح تحقیق در شکل ۱ قابل مشاهده است.



شکل ۱. طرح تحقیق

بیهوشی، تشریح و بافت برداری

پس از اعمال متغیر مستقل، تمام گروه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت دوره wash-out) با داروی بیهوشی (اتر) بی‌هوش شدند (امامت و همکاران، ۱۳۹۴). سپس هیپوکامپ موش‌های صحرایی جدا شد. در زمان تشریح برای جلوگیری از تداخل اثر زمان تشریح بر میزان هورمون‌ها (آهنگ شبانه‌روزی)، موش‌ها به صورت متناوب از گروه‌های تشریح شدند. پس از تشریح و نمونه برداری، نمونه‌های هیپوکامپ پس از شستشو با آب مقطر در ازت مایع منجمد شده و جهت اجرای کارهای آزمایشگاهی در یخچال با دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

اندازه‌گیری BDNF و CREB

برای سنجش BDNF، روش الایزا مورد استفاده قرار گرفت (دآلمیدا و همکاران، ۲۰۱۷). پس از جمع آوری خون و لخته شدن آن به مدت ۲۰ دقیقه در ۲۵۰۰ دور سانتریفیوژ شد و سرم خون در در لوله‌های پروپیلن جمع آوری و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد جهت اندازه‌گیری BDNF نگهداری شد. سطوح سرمی BDNF با استفاده از کیت اختصاصی و به روش الایزا مطابق دستورالعمل‌های ذکر شده از طرف کارخانه سازنده (R&D co. UK) اندازه‌گیری شد. کیت ELISA برای تعیین کمی در شرایط آزمایشگاهی

غلظت CREB موش صحرایی در سرم، پلاسما و سایر مایعات بیولوژیکی استفاده شد. صفحه میکرو ELISA ارائه شده در این کیت با آنتی بادی مخصوص Rat CREB از قبل پوشش داده شده بود (شای^۱ و همکاران، ۲۰۱۳).

روش آماری

از میانگین و انحراف استاندارد برای گزارش توصیفی داده‌ها استفاده شد. پس از اینکه نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو و لیک تأیید شد، جهت تعیین معنی دار بودن تفاوت میانگین متغیرهای اندازه گیری شده بین گروه‌های تحقیق، از آزمون‌های ANOVA و تست تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ در سطح معنی داری حداقل $P \leq 0.05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌های پژوهش

در ابتدا و قبل از بررسی فرضیات یک آزمون آنالیز واریانس چند متغیره (مانووا) اجرا تا در مورد تاثیر تمرینات و مصرف کوئرتستین بر روی دو متغیر BDNF و CREB اطمینان حاصل شود. نتایج این آزمون در جدول ۲ قابل ملاحظه است. ملاحظه می‌شود که آزمون معنی دار ($P=0.047$) است. بدین معنی که تمرینات و مصرف کوئرتستین بر روی تغییر در میانگین نمرات دو متغیر BDNF و CREB موثر است.

جدول ۲. نتیجه آزمون آنالیز واریانس چند متغیره در خصوص تاثیر تمرین تناوبی و مصرف کوئرتستین بر BDNF و CREB

اثر	مقدار	آماره F	درجه آزادی فرض	درجه آزادی خطا	سطح معنی داری	اندازه اثر (اتا)
ثابت	۰/۹۸۴	۵۷۱/۴۳۲	۲	۱۹	۰/۰۰۰	۰/۹۸۴
گروه	۰/۶۱۳	۲/۲۱۱	۸	۴۰	۰/۰۴۷	۰/۳۰۷

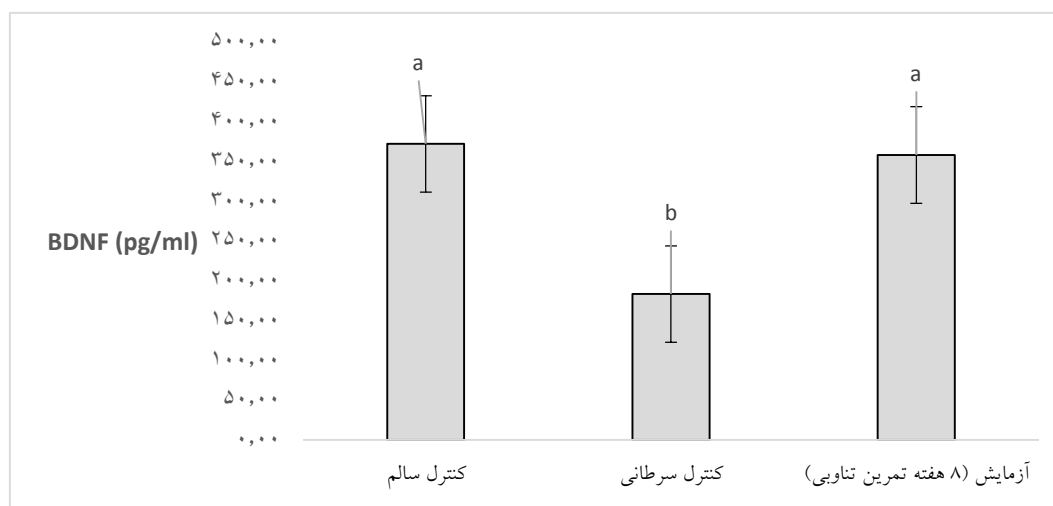
با توجه به نتیجه آزمون آنالیز واریانس چند متغیره (مانووا) در ادامه برای بررسی هر یک از فرضیات از آزمون آنالیز واریانس استفاده شده است.

نتایج تحقیق نشان داد ۸ هفته تمرین تناوبی تاثیر معنی داری بر سطح BDNF و CREB هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون داشت (جدول ۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی (خلاصه شده در نمودار ۱ و ۲) نشان داد که در مورد میانگین نمره BDNF این اختلاف بین بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل سرطانی ($P=0.032$) و همچنین کنترل سرطانی و آزمایش ($P=0.047$) بود. در خصوص متغیر CREB اختلاف معنی داری بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل سرطانی ($P=0.028$) و همچنین کنترل سرطانی و آزمایش ($P=0.032$) وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی در نمودار ۱ و ۲ قابل مشاهده است.

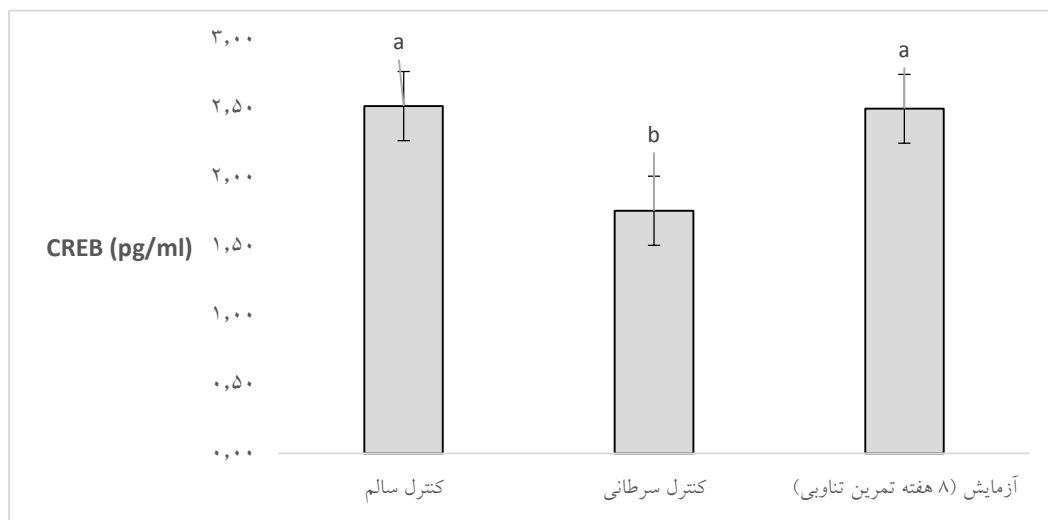
^۱ . Shi

جدول ۳. نتیجه آزمون واریانس در خصوص تاثیر ۸ هفته تمرین تناوبی بر *BDNF* و *CREB*

متغیر	منبع خطا	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	آماره آزمون (F)	سطح معنی-داری	اندازه اثر (تا)
<i>BDNF</i>	بین گروهی	۱۱۰۵۱۹/۹۲۵	۲	۵۵۲۵۹/۹۶۳	۵/۲۷۶	۰/۰۲۳	۰/۲۹۶
	درون گروهی	۱۲۵۶۹۳/۹۸۱	۱۲	۱۰۴۷۴/۴۹۸			
	کل	۲۳۶۲۱۳/۹۰۷	۱۴				
<i>CREB</i>	بین گروهی	۱/۸۷۶	۲	۰/۹۳۸	۵/۸۶۳	۰/۰۱۷	۰/۳۰۵
	درون گروهی	۱/۹۲۰	۱۲	۰/۱۶۰			
	کل	۳/۷۹۶	۱۴				



نمودار ۱. مقایسه میانگین نمرات *BDNF* در گروه‌های کنترل سالم و سرطانی و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی) حروف کوچک متفاوت (a-c) نشان دهنده وجود تفاوت معنی‌دار بین تیمارهای مختلف است ($sig < 0.05$)



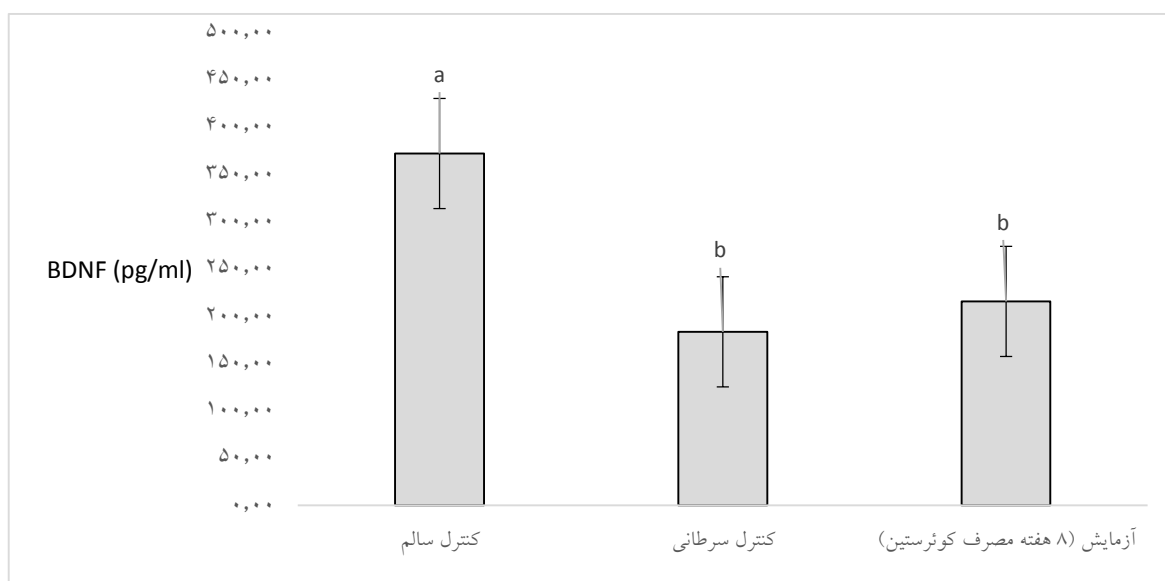
نمودار ۲. مقایسه میانگین نمرات *CREB* در گروه‌های کنترل سالم و سرطانی و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی) حروف کوچک متفاوت (a-c) نشان دهنده وجود تفاوت معنی‌دار بین تیمارهای مختلف است ($sig < 0.05$)

نتایج تحقیق نشان داد ۸ هفته مصرف کوئرتستین تأثیر معنی داری بر BDNF و CREB هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون داشته است که نتایج مقایسه بین گروهها در جدول ۴ آمده است. نتایج آزمون تعقیبی توکی (خلاصه شده در نمودارهای ۳ و ۴) نشان داد که این معنی داری برای میانگین نمره BDNF ناشی از اختلاف معنی دار بین گروههای کنترل سالم و کنترل سرطانی ($P=0/006$) و همچنین کنترل سالم و آزمایش (۸ هفته مصرف کوئرتستین) بوده است ($P=0/02$). این در حالی است که بین گروه کنترل سرطانی و آزمایش (۸ هفته مصرف کوئرتستین) از نظر میانگین نمره BDNF تفاوت معنی داری وجود نداشت.

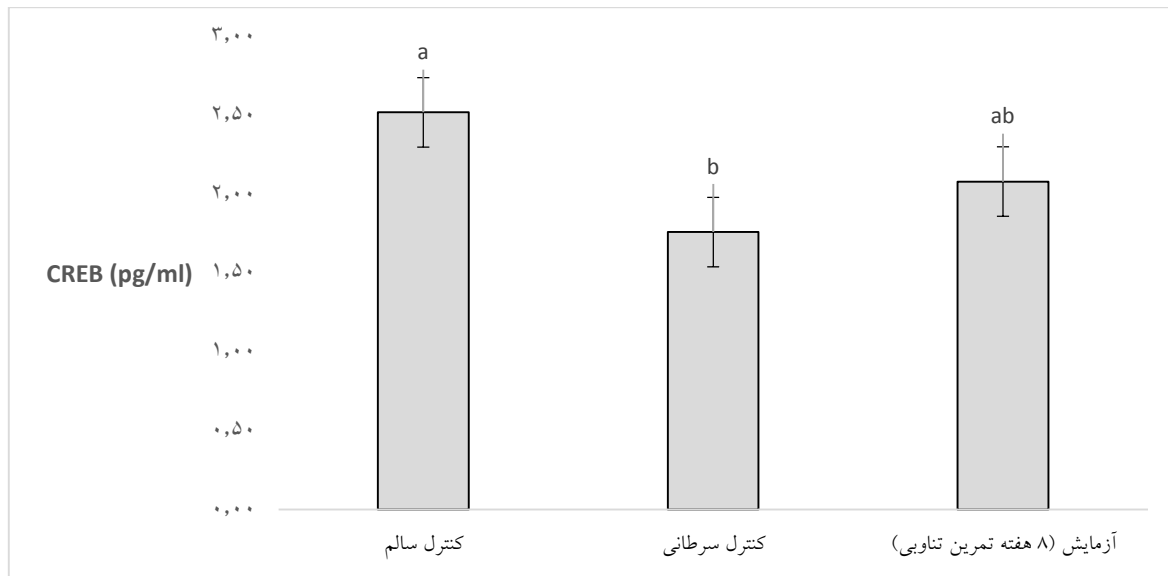
در مورد میانگین نمره CREB معنی داری آزمون آنالیز واریانس ناشی از اختلاف معنی دار بین گروههای کنترل سالم و کنترل سرطانی بوده است ($P=0/014$) این در حالی است که بین گروههای کنترل سالم و آزمایش (۸ هفته مصرف کوئرتستین) و همچنین کنترل سرطانی و آزمایش (۸ هفته مصرف کوئرتستین) از نظر میانگین نمره CREB تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P \geq 0/05$).

جدول ۴. نتیجه آزمون آنالیز واریانس در خصوص تأثیر ۸ هفته مصرف کوئرتستین بر BDNF و CREB

متغیر	منبع خطا	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	آماره F	سطح معنی داری	اندازه اثر (اتا)
BDNF	بین گروهی	۱۰۱۸۶۶/۳۷۵	۲	۵۰۹۳۳/۱۸۸	۸/۴۶۵	۰/۰۰۵	۰/۴۰۹
	درون گروهی	۷۲۲۰۵/۴۶۷	۱۲	۶۰۱۷/۱۲۲			
	کل	۱۷۴۰۷۱/۸۴۲	۱۴				
CREB	بین گروهی	۱/۴۵۶	۲	۰/۷۲۸	۵/۷۱۷	۰/۰۱۸	۰/۳۰۱
	درون گروهی	۱/۵۲۸	۱۲	۰/۱۲۷			
	کل	۲/۹۸۴	۱۴				



نمودار ۳. مقایسه میانگین نمرات BDNF در گروههای کنترل سالم و سرطانی و آزمایش (۸ هفته مصرف کوئرتستین) حروف کوچک متفاوت (a-c) نشان دهنده وجود تفاوت معنی دار بین تیمارهای مختلف است ($P \leq 0/05$)



نمودار ۴. مقایسه میانگین نمرات CREB در گروه‌های کنترل سالم و سرطانی و آزمایش (۸ هفته مصرف کوئرتستین)

حروف کوچک متفاوت (a-c) نشان دهنده وجود تفاوت معنی‌دار بین تیمارهای مختلف است ($P \geq 0.05$)

در مورد تاثیر ۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرتستین در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون، نتایج آزمون آنالیز واریانس (جدول ۵) نشان داده شد که این اثر برای هر دو عامل BDNF و CREB معنی‌دار بود (به ترتیب: $P=0.011$ ، $P=0.012$).

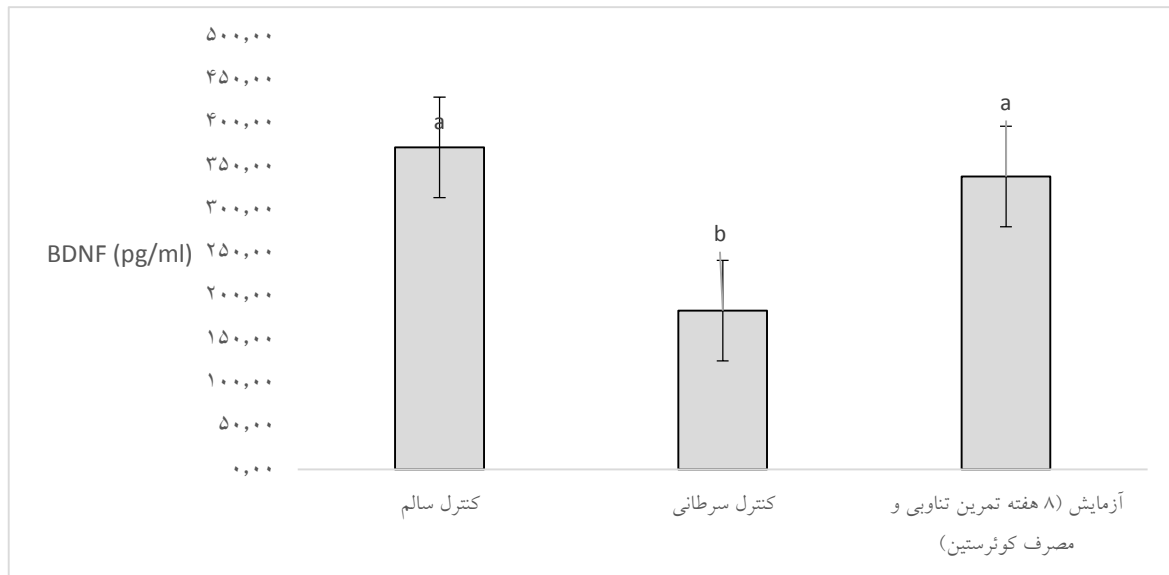
جدول ۵. خلاصه نتیجه آزمون آنالیز واریانس در خصوص تاثیر ۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرتستین بر CREB و BDNF

متغیر	منبع خطا	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	آماره آزمون (F)	سطح معنی‌داری	اندازه اثر (اتا)
BDNF	بین گروهی	۱۰۱۲۲۰/۹۵۲	۲	۵۰۶۱۰/۴۷۶	۶/۷۰۸	۰/۰۱۱	۰/۳۳۹
	درون گروهی	۹۰۵۴۲/۸۰۳	۱۲	۷۵۴۵/۲۳۴			
	کل	۱۹۱۷۶۳/۷۵۵	۱۴				
CREB	بین گروهی	۱/۶۰۵	۲	۰/۸۰۳	۶/۴۵۶	۰/۰۱۲	۰/۳۲۸
	درون گروهی	۱/۴۹۲	۱۲	۰/۱۲۴			
	کل	۳/۰۹۷	۱۴				

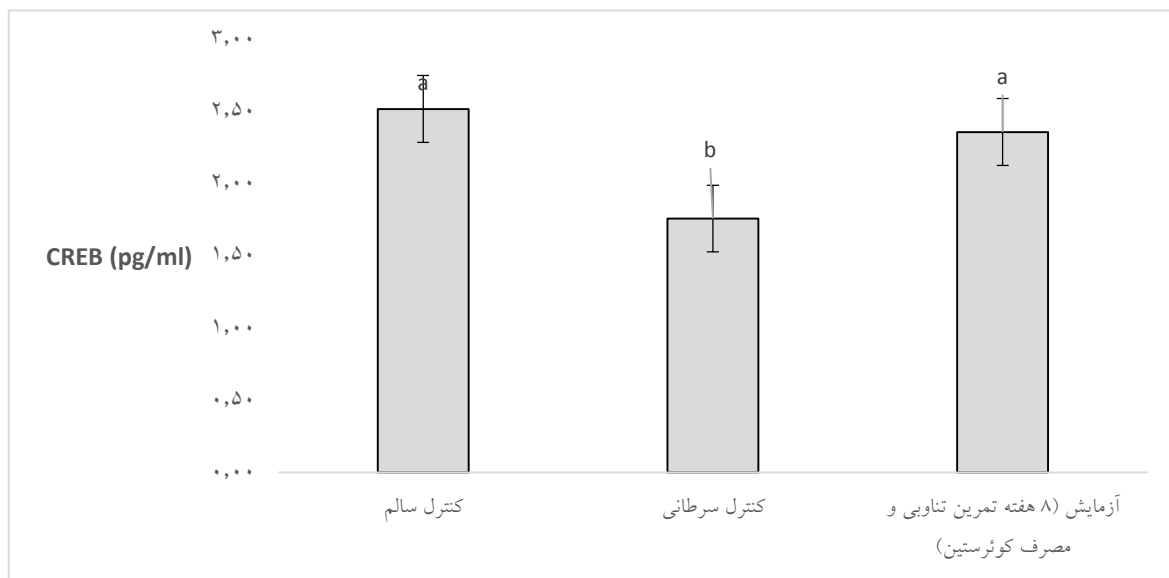
نتایج آزمون تعقیبی توکی (خلاصه شده در نمودارهای ۵ و ۶) نشان داد که این معنی‌داری برای میانگین نمره BDNF ناشی از اختلاف معنی‌دار معنی‌دار بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل سرطانی ($P=0.013$) و همچنین کنترل سرطانی و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرتستین) ($P=0.038$) بود. در حالی که بین گروه کنترل سالم و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرتستین) از نظر میانگین نمره BDNF تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0.081$).

اما در مورد میانگین نمره CREB، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل سرطانی ($P=0.013$) و همچنین کنترل سرطانی و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرتستین) ($P=0.048$) وجود داشت، این در حالی است که بین گروه

کنترل سالم و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرستین) از نظر میانگین نمره CREB تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/75$).



نمودار ۵. مقایسه میانگین نمرات BDNF در گروه‌های کنترل سالم و سرطانی و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرستین) حروف کوچک متفاوت (a-c) نشان دهنده وجود تفاوت معنی‌دار بین تیمارهای مختلف است ($sig < 0/05$)



نمودار ۶. مقایسه میانگین نمرات CREB در گروه‌های کنترل سالم و سرطانی و آزمایش (۸ هفته تمرین تناوبی و مصرف کوئرستین) حروف کوچک متفاوت (a-c) نشان دهنده وجود تفاوت معنی‌دار بین تیمارهای مختلف است ($sig < 0/05$)

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این تحقیق بررسی تأثیر ورزش تناوبی و مکمل کوئرستین می‌توانند بر بهبود عملکرد BDNF و CREB در هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلابه سرطان کولون بود. بر اساس یافته‌های تحقیق، موضوع اثرپذیری متغیرهای مورد اندازه‌گیری BDNF و CREB از بیماری سرطان کولون قابل پیش بینی بود اما این موضوع که آیا مکمل کوئرستین می‌تواند وضعیت این متغیرها را بهینه‌سازی کند، مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که یافته‌های تحقیق نشان داد تمرینات تناوبی تأثیر بسزایی در بهبود وضعیت دو متغیر اندازه‌گیری شده مغزی دارد و می‌تواند بر عامل BDNF و CREB تأثیر بسزایی داشته باشد در عین حال همان‌طور که از پیش مشخص بود سرطان کولون موجب افت وضعیت سطوح BDNF و CREB می‌شود که در نتیجه می‌توان از آن داشت که ورزش قابلیت ترمیم وضعیت این متغیر را دارد. به عبارت دیگر، نمونه‌هایی که دارای سرطان بودند در هر دو فاکتور BDNF و CREB دچار اختلال بودند و از این رو می‌توان نتیجه گرفت که اختلالات گوارشی که در دریافت ریزمغذی‌ها اثر منفی دارند، و شدت آن به واسطه سرطان کولون بیشتر می‌شود، می‌تواند این عوامل مغزی را دچار اشکال ساخته که در نهایت اختلال در حافظه و یادگیری را ایجاد می‌نماید. اما بهتر است برای حصول اطمینان در تحقیقات آتی در کنار اندازه‌گیری این دو فاکتور، آزمون‌های عملکردی حافظه و یادگیری نیز در دستور کار قرار داد. در خصوص مکانیسم تأثیر ورزش بر عمل نوروتروفیک مغزی BDNF می‌توان به این موارد اشاره کرد که مغز انسان به عوامل محیطی به راحتی پاسخ می‌دهد و تغییرات ساختاری و عملکردی‌ای در آن پدید می‌آید که شکل‌پذیری عصبی نامیده می‌شود (فارمر^۱ و همکاران، ۲۰۰۴). از آنجاکه کارکردهای شناختی همچون فرآیندهای پردازشی، توجه و حافظه به‌حسب تقلیل شکل‌پذیری مغز دچار افت می‌شود، می‌توان از مداخلات ورزشی برای این نقصان بهره جست. در این راستا، BDNF یک پروتئین کلیدی است که نقش مهمی در حفظ، رشد و حتی بقای سلول عصبی ایفا می‌کند و در اثر کاهش فعالیت بدنی، میزان آن کاهش می‌یابد و در نتیجه بر یادگیری، حافظه و طیف وسیعی از کارکردهای شناختی اثر می‌گذارد. بر اساس پژوهش‌ها، کمبود BDNF با عواملی همچون افسردگی، زوال عقل، سندروم کرونری و دیابت مرتبط است. بر اساس پژوهش‌ها، کمبود BDNF با عواملی همچون افسردگی، زوال عقل، سندروم کرونری و دیابت مرتبط است. حذف BDNF در سراسر مغز به‌وفور یافت می‌شود و این اتفاق بیشتر در هیپوکامپ، کورتکس مغز، مخچه، تالاموس، هیپوتالاموس و استریاتوم روی می‌دهد. این عامل به‌عنوان یک عامل رشد عصبی، نقش تنظیم‌کننده‌ای در تفکیک نورون‌ها، شکل‌پذیری سیناپس‌ها و آپوپتوزیس‌ها ایفا می‌کند؛ در همین راستا، نقش مهمی هم در فرایندهای توجه و حافظه ایفا می‌کند.

امروزه به‌خوبی مشخص شده است که فعالیت ورزشی منظم سازگاری‌های متعددی را، از جمله سازگاری‌های متابولیکی، عصبی - عضلانی و قلبی - عروقی ایجاد می‌کند و در همین راستا، تأثیرات ورزش بر مغز و عملکرد آن، کانون توجه بسیاری از تحقیقات قرار گرفته است؛ به‌طوری‌که تحقیقات جدید نشان داده‌اند ورزش تغییر آناتومیک، سلولی و مولکولی متعددی را در دستگاه عصبی مرکزی و محیطی فراهم می‌آورد. یکی از کارکردهای این اثرگذاری مرتبط با سازگاری‌های نورویبولژیکی است که ممکن است در نهایت منجر به افزایش ظرفیت‌های شناختی و روانی - حرکتی شود. زولاد و همکاران (۲۰۰۸) در پژوهشی نشان دادند که پنج هفته تمرین استقامتی در آزمودنی‌های جوان باعث افزایش غلظت پلاسمایی BDNF می‌شود؛ همچنین آن‌ها گزارش کردند سطوح استراحتی BDNF پلاسما در ورزشکاران بیشتر از غیر ورزشکاران است (هوانگ، لارسن، رید-لارسن، مولر، و اندرسن، ۲۰۱۴). با توجه به اینکه در بسیاری از پژوهش‌ها، سطوح BDNF متعاقب برنامه‌ی تمرینی تغییری نکرده است (بیون و کانگ، ۲۰۱۶)؛ بنابراین ضرورت بیشتری برای یافتن رویکردهای تمرینی مؤثر وجود دارد. همان‌طور که در ادبیات تحقیق اشاره شد، افت ظرفیت‌های

1. Farmer

2. Huang, Larsen, Ried-Larsen, Møller, & Andersen

3. Byun & Kang

شناختی ای همچون زوال توجه، ممکن است کارکردهای شناختی را تحت تأثیر قرار دهد که این امر به نوبه خود احتمال دارد عملکرد مغزی را تحت تأثیر قرار دهد (دیشمن^۱ و همکاران، ۲۰۰۶). از طرفی، تمرینات تناوبی و هوازی از مداخلاتی به شمار می‌رود که به حسب افزایش خون‌رسانی به مغز، بر ظرفیت اکسیژن‌رسانی به دستگاه عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد و احتمالاً به پیشگیری از عوارضی همچون زوال عقل کمک می‌کند (طاهری و ایراندوست، ۲۰۱۸). در خصوص اثر فعالیت‌های ورزشی بر کارکردهای شناختی و حافظه، گزارش شده است یک پروتکل دوچرخه‌سواری با شدت بالا موجب بهبود کارکرد توجه و حافظه ادراکی می‌شود (گریفین^۲ و همکاران، ۲۰۱۱). در نقطه مقابل این تحقیق، پژوهشی دیگر نشان داد که کارکردهای حافظه اجرایی که با آزمون استروپ مورد بررسی قرار گرفته بود تحت تأثیر پروتکل ورزشی هوازی قرار نگرفت. در خصوص مکانیسم عمل تغییرات فیزیولوژیکی حافظه و اثرگذاری آن بر کارکردهای حافظه اتفاق نظر واحدی وجود ندارد اما به نظر می‌رسد بهبود عملکرد مغزی، و همین‌طور کارکردهای اجرایی مؤثرتر، می‌تواند در این موضوع اثرگذار باشد.

هر عاملی که موجب افزایش سطح BDNF در بدن انسان شود، می‌تواند به تغییراتی در یادگیری، حافظه، عملکرد شناختی و وضعیت عصبی- شناختی منجر شود. در مطالعه‌ای دیگر نیز گزارش شد پروتکل ورزشی منجر به نورون‌زایی و تغییر پلاستیسیته سیناپسی و همچنین نیرومندسازی بلندمدت در شکنج دندانه‌دار در گونه‌های حیوانی (رت) می‌شود، که این عامل می‌تواند به بهبود یادگیری و حافظه منجر شود (فارمر و همکاران، ۲۰۰۴). پژوهش‌های متعدد به خوبی ثابت کرده‌اند BDNF در شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ نقش بسزایی دارد و از طرفی هیپوکامپ در عملکردهای شناختی تأثیرگذار است. همان‌طور که در خصوص تأثیر مصرف مکمل کوئرتستین مشاهده شد اختلاف معناداری بین گروه آزمایشی و گروه کنترل وجود نداشت اما نکته این بود که مصرف کوئرتستین توانسته بود مقداری سطوح BDNF و CREB را بالا ببرد در همین راستا تحقیقات نشان داده‌اند که تجویز برنامه‌های غذایی که حاوی آنتی‌اکسیدان هستند می‌تواند موجب کارکردهای بهتر شناختی شوند. تجویز برنامه‌های غذایی که حاوی آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی باشند (مانند میوه‌ها، گیاهان، حبوبات، دانه‌های روغنی، غلات کامل و سبزی‌ها و همچنین مصرف غذاهای فرآوری شده با آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مانند ویتامین C و E، کاروتنوئیدها و پلی فنون‌ها) می‌تواند وضعیت آنتی‌اکسیدانی مناسبی را فراهم کرده و به پیشگیری از اختلالات تخریب عصبی و متابولیکی کمک کنند. علاوه بر این تحقیقاتی هم وجود دارند که نتایج آن نقطه مقابل تحقیق حاضر است برای مثال سیار و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند مصرف کوئرتستین موجب افزایش توانایی یادگیری و حافظه و نیز کاهش اضطراب در موش‌های تحت شنای ماز آبی موریس شده است. دلایل احتمالی اختلاف در نتایج می‌توان به روش‌های سنجش متغیر، نمونه‌های متفاوت و متغیر مورد استفاده و همین‌طور روش کار متفاوت اشاره کرد. در مطالعه‌ای تأثیر مکمل کوئرتستین در طی ۱۲ هفته بر عملکرد شناختی بررسی شد. در این تحقیق به‌طور خاص، شرکت‌کنندگان انسانی که روزانه دوزهای متوسط تا زیاد کوئرتستین را به مدت ۱۲ هفته مصرف کردند، در آزمون‌های حافظه کلامی یا غیر کلامی بهتر از شرکت‌کنندگانی که دارونما مصرف کردند، عمل نکردند (برومن-فالكس، کانو، تروت، و نیمن^۳، ۲۰۱۲). دلیل مغایرت تحقیق مذکور با پژوهش حاضر را می‌توان به تفاوت در نمونه‌های مورد بررسی و همین‌طور آزمون‌های اندازه‌گیری شده مرتبط دانست. چراکه این تحقیق روی رت‌ها انجام شد و این در حالی است که تحقیق مذکور در جامعه انسانی انجام شده است و از طرف دیگر ما به ارزیابی پارامترهای فیزیولوژیکی حافظه پرداختیم در حالی که در تحقیق مذکور آزمون‌های عملکردی حافظه بررسی شدند. در خصوص مکانیسم عمل تغییرات فیزیولوژیکی حافظه و اثرگذاری آن بر کارکردهای حافظه اتفاق نظر واحدی وجود ندارد اما به نظر می‌رسد بهبود عملکرد مغزی، و همین‌طور کارکردهای اجرایی مؤثرتر، می‌تواند در این موضوع اثرگذار باشد. در همین راستا، فرضیه‌ای در خصوص بهبود

1. Dishman

2. Griffin

3. Broman-Fulks, Canu, Trout, & Nieman

کارکردهای حافظه اعم از عملکرد یا ساختار حافظه در مغز مطرح است. در این حالت، حفظ حیات نورونی و تمایز نورون ها در مغز و بهبود اتصالات سیناپسی دلیل این اتفاق عنوان شده است. در همین زمینه، عنوان شده است که عوامل نوروتروفیکی نقش مهمی در ارتقا نمو، تمایز، نگهداری و شکل پذیری نورون ها در سیستم های عصبی مرکزی و محیطی، دارند و همانطور که پیشتر ارائه شد یکی از نوروتروفین های بسیار مهم که به صورت گستردهای در سیستم عصبی مرکزی توزیع می شود و تأثیر بسزایی در کارکردهای حافظه و یادگیری دارد، BDNF است. پژوهش های متعدد ثابت کرده اند BDNF در شکل پذیری سیناپسی هیپوکامپ نقش مهمی دارد، و با توجه به نقش هیپوکامپ در یادگیری، حافظه و عملکردهای شناختی گزارش شده است هر عاملی که موجب افزایش سطح BDNF در بدن انسان شود، می تواند به تغییراتی در یادگیری، حافظه، عملکرد شناختی و اختلالات عصبی - شناختی منجر شود. در مطالعه ای دیگر نیز گزارش شد پروتکل ورزشی منجر به به نورونزایی و تغییر پلاستیسیته سیناپسی و همچنین نیرومندسازی بلندمدت در شکنج دندانه دار در گونه های حیوانی (رت) می شود، که این عامل میتواند به بهبود یادگیری و حافظه منجر شود (فارمر^۱ و همکاران، ۲۰۰۴). پژوهش های متعدد به خوبی ثابت کرده اند BDNF در شکل پذیری سیناپسی هیپوکامپ نقش بسزایی دارد، و از طرفی هیپوکامپ در عملکردهای شناختی تأثیرگذار است. هر عاملی که موجب افزایش سطح BDNF در بدن انسان شود، می تواند به تغییراتی در یادگیری، حافظه، عملکردهای شناختی و اختلالات عصبی - شناختی منجر شود. تنظیم افزایشی این پروتئین ها پس از ورزش، موجب افزایش نورونز می شود که در مقابل آسیب های ناشی از ایسکمی - جریان مجدد نقش محافظتی دارد. یکی از محدودیت های اصلی این تحقیق تعداد نسبتاً کم آزمودنی ها بود که به نظر می رسد با افزایش آن قابلیت تعمیم پذیری بیشتری در نتایج ایجاد شود و از طرف دیگر به کارگیری آزمون های عملکردی حافظه و یادگیری در کنار بررسی های آناتومی و فیزیولوژی نیز می توانند به تبیین بهترین نتایج منجر شد بنابراین پیشنهاد می شود تا این موضوع در تحقیقات آتی مورد نظر محققان قرار گیرد. از طرف دیگر، پیشنهاد می شود اجرای پروتکل های تمرینی متفاوت، مکمل های دیگری که حاوی آنتی اکسیدان هستند، بررسی مسیرهای سلولی و مولکولی یادگیری و حافظه با اجزای بیشتر، نیز در تحقیقات آتی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده می توان نتیجه گرفت که تمرینات تناوبی می تواند زمینه بهبود در وضعیت فاکتورهای مغزی اثرگذار بر شرایط حافظه و یادگیری را داشته باشد که این موضوع در خصوص فاکتور BDNF و CREB وجود دارد این در حالی است که مکمل کوئرستین به تنهایی منجر به بهبود وضعیت متغیرها نشد. البته لازم به ذکر است که بهبود وضعیت در گروه های آزمایشی مصرف کوئرستین وجود داشته اما به لحاظ آماری معنی دار نبود به نظر می رسد که سرطان کلون قابلیت جذب بسیاری از ریزمغذی های اثرگذار بر شرایط حافظه و یادگیری را ایجاد کرده و به نظر می رسد در کنار ملاحظات لازم در این بیماری، نیاز است تا تجویز غذایی متفاوت تری ایجاد گردد؛ اما نکته جالب آن بود که زمانی که هر دو متغیر ورزش و تغذیه در خصوص آزمودنی های سرطان به کارگیری شدند نتایج حاصله مثبت و معنی دار بود اما نکته ای که در خصوص تمام فرضیه های تحقیق به اثبات رسید این بود که سرطان کلون به شکل چشمگیری می تواند موجب افت در فاکتورهای فیزیولوژیکی مرتبط با حافظه شود. البته برای به دست آوردن نتیجه دقیق و مناسب نیاز به تحقیقات و پژوهش های بیشتری است تا به توان به نتیجه کلی رسید.

^۱ . Farmer

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه بین المللی امام خمینی / دانشکده علوم اجتماعی به خاطر حمایت مالی / حمایت معنوی / همکاری در اجرای پژوهش حاضر سپاسگزاری می‌شود.

References

- Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 239.
- Ansari, O., Zarezade, M., & Saberi Kakhaki, A. (2018). Effect of distance increase of external focus of attention on tracking task learning under secondary task condition. *International Journal of Sport Studies for Health*, 1(2).
- Boukhris, O., Trabelsi, K., & Chtourou, H. (2018). Evolution of dietary intake between before, during and after Ramadan observance in Tunisian physically active men: A Systematic Review. *International Journal of Sport Studies for Health*, 1(4).
- Broman-Fulks, J. J., Canu, W. H., Trout, K. L., & Nieman, D. C. (2012). The effects of quercetin supplementation on cognitive functioning in a community sample: a randomized, placebo-controlled trial. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(4), 131-138.
- Byun, J.-E., & Kang, E.-B. (2016). The effects of senior brain health exercise program on basic physical fitness, cognitive function and BDNF of elderly women-a feasibility study. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 20(2), 8.
- Carlezon Jr, W. A., Duman, R. S., & Nestler, E. J. (2005). The many faces of CREB. *Trends in neurosciences*, 28(8), 436-445.
- De Almeida, A. A., Da Silva, S. G., Lopim, G. M., Campos, D. V., Fernandes, J., Cabral, F. R., & Arida, R. M. (2017). Resistance exercise reduces seizure occurrence, attenuates memory deficits and restores BDNF signaling in rats with chronic epilepsy. *Neurochemical research*, 42(4), 1230-1239.
- Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., . . . Hillman, C. H. (2006). *Neurobiology of exercise. Obesity*, 14(3), 345-356.
- Emamat, H., Foroughi, F., Eini-Zinab, H., Taghizadeh, M., Rismanchi, M., & Hekmatdoost, A. (2015). The effects of onion consumption on treatment of metabolic, histologic, and inflammatory features of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 15(1), 1-7. (In Persian).
- Erfanian, F., Hashemi Razini, H., & Ramshini, M. (2018). The Relationship Between Executive Functions and Sensory Processing with Emotional Recognition in Autism Spectrum Disorder. *Int J Sport Stud Hlth*, 1(2). (In Persian).
- Esvald, E.-E., Tuvikene, J., Sirp, A., Patil, S., Bramham, C. R., & Timmusk, T. (2020). CREB family transcription factors are major mediators of BDNF transcriptional autoregulation in cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 40(7), 1405-1426.
- Fang, K., Li, H.-R., Chen, X.-X., Gao, X.-R., Huang, L.-L., Du, A.-Q., . . . Ge, J.-F. (2020). Quercetin alleviates LPS-induced depression-like behavior in rats via regulating BDNF-related imbalance of Copine 6 and TREM1/2 in the hippocampus and PFC. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1544.
- Farmer, J., Zhao, X., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F., & Christie, B. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 124(1), 71-79.
- Griffin, É. W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S. A., O'Mara, S. M., & Kelly, Á. M. (2011). Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & behavior*, 104(5), 934-941.

- Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B., Borzelleca, J., Flamm, G., Williams, G., & Lines, T. (2007). A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food and chemical toxicology*, 45(11), 2179-2205.
- Huang, T., Larsen, Ko, Ried-Larsen, M., Moller, N., & Andersen, L.B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(1), 1-10.
- Irاندوست, K., & Taheri, M. (2016). The impact of yoga and pilates exercises on older adults. *Iranian Journal of Ageing*, 11(1), 152-161. (In Persian).
- Irاندوست, K., & Taheri, M. (2018). The effect of strength training on quality of sleep and psychomotor performance in elderly males. *Sleep and Hypnosis (Online)*, 20(3), 160-165.
- Jafari, M. (2019). Effect of running training on white blood cells and platelets count and red blood cells distribution width in untrained middle-aged men. *International Journal of Sport Studies for Health*, 2(1). (In Persian).
- Jafari, M., Bizheh, N., Ebrahimi Atri, A., & Fathi Araloo, S. (2019). Acute and Chronic Effects of Physical Activity on Emerging Risk Factors of Heart Attack in Overweight Men. *International Journal of Sport Studies for Health*, 2(2). (In Persian).
- Jahani Golbar, S., Gharekhanlu, R., Kordi, M. R., & Khazani, A. (2018). Effects of Endurance Exercise Training on Kinesin - 5 and Dynein Motor Proteins in Sciatic Nerves of Male Wistar Rats with Diabetic Neuropathy. *International journal of Sport Studies for Health*, 1(1). (In Persian).
- Jahani, M., Nabilpour, M., & Campillo, R. R. (2019). Effects of L-arginine Supplementation and Aerobic Training on Hemodynamic Indices of Obese Men. *International Journal of Sport Studies for Health*, 2(1).
- Lee, S.-S., Kim, C.-J., Shin, M.-S., & Lim, B.-V. (2020). Treadmill exercise ameliorates memory impairment through ERK-Akt-CREB-BDNF signaling pathway in cerebral ischemia gerbils. *Journal of exercise rehabilitation*, 16(1), 49.
- Lin, R., Piao, M., Song, Y., & Liu, C. (2020). Quercetin suppresses AOM/DSS-induced colon carcinogenesis through its anti-inflammation effects in mice. *Journal of Immunology Research*, 2020.
- Masoomi, H., Taheri, M., Irاندوست, K., H'Mida, C., & Chtourou, H. (2020). The relationship of breakfast and snack foods with cognitive and academic performance and physical activity levels of adolescent students. *Biological Rhythm Research*, 51(3), 481-488. (In Persian).
- Najafi, M., & Fatolahi, H. (2020). The Effect of Resistance Training and Vitamin D on Leptin and HDL-C in Overweight Women. *International Journal of Sport Studies for Health*, 3(1). (In Persian).
- Paryab, N., Taheri, M., H'Mida, C., Irاندوست, K., Mirmoezzi, M., Trabelsi, K., Chtourou, H. (2021). Melatonin supplementation improves psychomotor and physical performance in collegiate student-athletes following a sleep deprivation night. *Chronobiology international*, 38(5), 753-761. (In Persian).
- Riihimäki, M., Hemminki, A., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2016). Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific reports*, 6(1), 1-9.
- Sadighparvar, S., Darband, S. G., Yousefi, B., Kaviani, M., Ghaderi-Pakdel, F., Mihanfar, A., Majidinia, M. (2020). Combination of quercetin and exercetin and exercise training attenuates depression in rats with 1, 2-dimethylhydrazine-induced colorectal cancer: Possible involvement of inflammation and BDNF signalling. *Experimental Physiology*, 105(9), 1598-1609. (In Persian).
- Sarkar, S., & Dey, S. K. (2019). Comparison of anthropometric characteristics, body composition profile and physical fitness parameters of Indian national women Rugby players according to their specific playing position. *International Journal of Sport Studies for Health*, 2(1).

- Sayyah, M., Vakili, Z., Ehtram, H., Sarbandi, F., & Amooyi, Z. (2019). Effects of aerobic exercise on testosterone and cortisol hormone of blood serum of sedentary male students. *International Journal of Sport Studies for Health*, 2(1). (In Persian).
- Shawki, S., Ashburn, J., Signs, S. A., & Huang, E. (2018). Colon cancer: inflammation-associated cancer. *Surgical Oncology Clinics*, 27(2), 269-287.
- Shi, Z., Chen, L., Li, S., Chen, S., Sun, X., Sun, L., . . . Liu, X. (2013). Chronic scopolamine-injection-induced cognitive deficit on reward-directed instrumental learning in rat is associated with CREB signaling activity in the cerebral cortex and dorsal hippocampus. *Psychopharmacology*, 230(2), 245-260.
- Sung, J. J., Chiu, H.-M., Jung, K.-W., Jun, J. K., Sekiguchi, M., Matsuda, T., & Kyaw, M. H. (2019). Increasing trend in young-onset colorectal cancer in Asia: more cancers in men and more rectal cancers. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 114(2), 322-329.
- Taheri, M., Irandoost, K., Yousefi, S., & Jamali, A. (2017). Effect of 8-week lower extremity weight-bearing exercise protocol and acute caffeine consumption on reaction time in postmenopausal women. *Iranian Journal of Ageing*, 12(1), 18-29. (In Persian).
- Taheri, M., Irandost, K., Mirmoezzi, M., & Ramshini, M. (2019). Effect of aerobic exercise and omega-3 supplementation on psychological aspects and sleep quality in prediabetes elderly women. *Sleep and Hypnosis*, 21(2), 170-174. (In Persian).
- Taheri, M., & Irandoust, K. (2017). The effect of balance exercises and computerized cognitive training on psychomotor performance in elderly. *Journal of physical therapy science*, 29(12), 2097-2099. (In Persian).
- Taheri, M., & Irandoust, K. (2018). The Effect of Aerobic Exercise on Brain-derived Neurotrophic Factor and Attention of Elderly Females. *Motor Behavior*, 9(30), 153-164. (In Persian).
- Terzic, J., Grivennikov, S., Karin, E., & Karin, M. (2010). Inflammation and colon cancer. *Gastroenterol*, 138, 2101-14. In.