



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

The Effect of Moderate-Intensity Continuous Exercise on the miR-155/BDNF/Trkb Signaling Pathway in Temporal Lobe Epilepsy Model Mice

Hanieh Yousefzadeh ¹, Mohammad Raza Kordi*² , Siroos Choobineh ² 

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran.
2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran.

Received: 21-Sep-2025 | Accepted: 15-Feb-2026 | Available Online: 15-Feb-2026

*Corresponding Author: Mohammad Raza Kordi, E-mail: mrkordi@ut.ac.ir

How to Cite: Yousefzadeh, H; Kordi, MR; Choobineh, S. (2026). The Effect of Moderate-Intensity Continuous Exercise on the miR-155/BDNF/Trkb Signaling Pathway in Temporal Lobe Epilepsy Model Mice. *Sport Physiology*, 18(70):51-69. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2026.18520.2403](https://doi.org/10.22089/spj.2026.18520.2403)

Extended Abstract

Background and Purpose

Epilepsy, a prevalent neurological disorder, is marked by recurrent unprovoked seizures and often accompanied by cognitive impairments in chronic cases. These deficits arise from disrupted neuronal plasticity, inflammation, and dysregulated signaling pathways in brain regions like the hippocampus. Emerging evidence from human and animal studies highlights the neuroprotective role of aerobic exercise, which promotes structural and functional brain adaptations, reduces seizure frequency, and ameliorates cognitive decline. Notably, exercise modulates neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor, tropomyosin-related kinase B (TrkB), while influencing microRNAs (miRNAs) involved in epileptogenesis. However, the specific impact of aerobic training on the miR-155/BDNF/TrkB signaling axis a pathway implicated in neuroinflammation, neuronal survival, and synaptic plasticity remains unexplored in epilepsy models. The purpose of this study was to investigate the effects of 8 weeks of moderate-intensity continuous training (MICT) on miR-155 expression, BDNF/TrkB activation, and related molecular outcomes in the hippocampus of kainic acid-induced temporal lobe epilepsy rats, aiming to elucidate potential non-pharmacological therapeutic mechanisms for epilepsy management.

Materials and Methods

Twenty male Wistar rats (226.6 g, 6-8 weeks old) were housed under standard conditions (12-h light/dark cycle, ad libitum food/water, 22-25°C, 40-50% humidity) with ethical approval from



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

the University of Tehran. Rats were randomized into four groups ($n=5$): non-epileptic sedentary, epileptic sedentary, sham, and epileptic with moderate-intensity continuous training (MICT). A 12-day treadmill familiarization protocol involved: days 1-2, stationary treadmill (10 min); days 3-5, 6 m/min (10 min); days 6-9, 10 m/min (10 min); days 10-12, 10 m/min with mild shock, progressing to 10° incline at 12 m/min. Rats scoring 3-4 on adaptation proceeded. Epilepsy was induced 48 h post-familiarization by stereotaxic kainic acid injection (10-15 mg/kg) into hippocampal CA3 under ketamine/xylazine anesthesia; sham received saline. Seizure severity was scored, with status epilepticus defined as continuous high-severity activity. Rats received 3-5 mL saline post-injection for hydration. Maximal oxygen consumption (VO_{2max}) was measured via incremental treadmill test: 5-min warm-up (12 m/min, 0° incline), then +3 m/min every 3 min until exhaustion, retested biweekly. MICT consisted of 8 weeks of treadmill running (5 days/week, 0° incline): 5-min warm-up (10 m/min), 40 min at 60% VO_{2max} (weeks 1-4: 13 m/min; weeks 5-8: 21 m/min). Hippocampal tissue was analyzed post-intervention. Proteins were extracted, quantified by bicinchoninic acid assay, and assessed for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tropomyosin-related kinase B (TrkB) via Western blotting (10% SDS-PAGE, PVDF transfer, antibody probing). MicroRNA-155 expression was measured using quantitative real-time polymerase chain reaction, involving RNA extraction, cDNA synthesis, and amplification. Data normality was confirmed, and one-way analysis of variance with post-hoc tests analyzed group differences ($p<0.05$) using statistical software.

Results

The study investigated the effects of 8 weeks of moderate-intensity continuous training (MICT) on the miR-155/BDNF/TrkB signaling pathway in the hippocampus of kainic acid-induced temporal lobe epilepsy rats. Data normality was confirmed using the Shapiro-Wilk test. One-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post-hoc tests was used to analyze group differences, with significance set at $p<0.05$. ANOVA revealed that MICT significantly influenced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein expression in the hippocampus of epileptic rats ($\eta^2 = 0.976$, sig = 0.0001, $F(3,13) = 175.5$). The MICT group (EPI+MICT) showed a significant increase in BDNF levels compared to the epileptic sedentary group (ES) (difference 0.1674 units, $p=0.0001$). Specifically, BDNF levels in hippocampal tissue were significantly lower in ES (difference 0.5118 units, $p=0.0001$) and EPI+MICT (difference 0.3443 units, $p=0.0001$) compared to the non-epileptic sedentary group (NES). The sham group exhibited higher BDNF levels than ES (difference 0.6105 units, $p=0.0001$), and EPI+MICT had higher BDNF than ES ($p=0.0001$). A significant difference was observed between EPI+MICT and sham (difference 0.4431 units, $p=0.002$), but not between sham and NES ($p=0.066$). For tropomyosin-related kinase B (TrkB), ANOVA indicated a significant effect of MICT ($\eta^2 = 0.937$, sig = 0.0001, $F(3,15) = 74.15$). TrkB levels were lower in ES (difference 0.3707 units, $p=0.0001$) and EPI+MICT (difference 0.2705 units, $p=0.0001$) versus NES. Sham showed higher TrkB than ES (difference -0.3815 units, $p=0.0001$). However, MICT did not significantly increase TrkB compared to ES (difference -0.1003 units, $p=0.053$). Regarding miR-155 expression, ANOVA showed a significant effect of MICT ($\eta^2 = 0.723$, sig = 0.0001, $F(3,16) = 13.95$). The ES group had significantly higher miR-155 levels than EPI+MICT ($p=0.0001$), NES ($p=0.0003$), and sham ($p=0.0002$). MICT significantly reduced miR-155 in EPI+MICT compared to ES ($p=0.029$). No significant differences were found between sham and EPI+MICT ($p=0.093$), NES and sham ($p=0.997$), or NES and EPI+MICT ($p=0.132$). These findings indicate that MICT enhances BDNF expression and reduces miR-155 levels in epileptic rats, potentially mitigating epileptogenesis via

modulation of the miR-155/BDNF/TrkB pathway, though TrkB expression remained largely unchanged.

Conclusion

This study demonstrates that 8 weeks of moderate-intensity continuous training (MICT) significantly improves molecular outcomes in a kainic acid-induced temporal lobe epilepsy rat model. MICT markedly increased hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression and reduced miR-155 levels, suggesting a protective role against epileptogenesis. These changes likely contribute to enhanced neuronal function and reduced seizure susceptibility, potentially mediated by the inhibition of neuroinflammatory pathways and activation of BDNF/TrkB signaling. Although tropomyosin-related kinase B (TrkB) levels showed no significant increase, the overall molecular improvements highlight MICT's therapeutic potential. Given the poorer physical activity levels observed in epilepsy patients, these findings advocate for incorporating moderate-intensity aerobic exercise as a non-pharmacological strategy to enhance health outcomes. Future research should explore larger human cohorts and additional neurotrophic factors to further validate and expand these findings, supporting the integration of exercise into epilepsy management protocols.

Keywords: Epilepsy, Temporal Lobe, Moderate-Intensity Aerobic Exercise, Cognitive Impairments, Neurotrophic Factors.

Article Message

This study highlights the therapeutic potential of 8-week moderate-intensity continuous training (MICT) in a rat model of temporal lobe epilepsy. MICT significantly increased hippocampal BDNF expression and reduced miR-155 levels, suggesting a neuroprotective role by modulating the miR-155/BDNF/TrkB pathway. While TrkB levels remained largely unchanged, the enhanced molecular profile indicates reduced seizure susceptibility and improved neuronal function. These findings advocate for aerobic exercise as a non-pharmacological intervention to mitigate epileptogenesis and enhance health outcomes in epilepsy. Clinicians should encourage physical activity in epilepsy management, with future research exploring broader applications in human populations.

Ethical Considerations

In this study, for the care and use of laboratory animals, we adhered to the ethical approval granted by the Ethics Committee (for the care and use of animals) at the Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran (ethical approval code: [IR.UT.SPORT.REC.1403.067](#)). In accordance with the animal ethics committee policies, the number of animals used was minimized.

Authors' Contributions

Conceptualization: Kordi, M.

Data Collection: Yousefzadeh, H

Data Analysis: Yousefzadeh, H

Manuscript Writing: Yousefzadeh, H

Review and Editing: Kordi, M; Choobineh, S.

Literature Review: Yousefzadeh, H; Kordi, M; Choobineh, S.

Project Manager:

Any Other Contribution:

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

We express our gratitude to the officials of the Animal Laboratory at the Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, for their collaboration in this research.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

اثر تمرین تداومی با شدت متوسط بر مسیر سیگنالینگ miR-155/BDNF/TrkB موش‌های مدل صرع لوب تمپورال

هانیه یوسف‌زاده^۱، محمدرضا کردی^{۲*}، سیروس چوبینه^۲

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۳۰ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۶ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۱۱/۲۶

*نویسنده مسئول: محمدرضا کردی، ایمیل: mrkordi@ut.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: یوسف زاده، هانیه؛ کردی، محمدرضا و چوبینه، سیروس. (۱۴۰۵). اثر تمرین تداومی با شدت متوسط بر مسیر سیگنالینگ miR-155/BDNF/TrkB موش‌های مدل صرع لوب تمپورال. فیزیولوژی ورزشی، ۱۸(۷۰): ۵۱-۶۹.

چکیده

هدف: صرع یک بیماری است که با تشنجهای مکرر و تحریک‌نشدنی مشخص می‌شود. اختلال شناختی یکی از عوارض مهم صرع مزمن است. هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط بر بیان miR-155 و سطوح BDNF و گیرنده آن TrkB در هیپوکامپ رت‌های مبتلا به صرع لوب تمپورال بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۳۲ سر رت نر ویستار با سن شش تا هشت هفته با میانگین وزن ۲۲۶/۶ گرم به چهار گروه پنج‌تایی شامل گروه غیرصرعی بی‌تحرك (NES)، گروه صرعی بی‌تحرك (ES)، گروه شم (Sham) و گروه تمرین هوازی با شدت متوسط مبتلا به صرع (EPI+MICT) تقسیم شدند. گروه تمرین، ۴۰ دقیقه تمرین دویدن روی تردمیل را با شدت ۶۰ درصد V_{max} انجام دادند. بیان miR-155 با استفاده از روش‌های RT-PCR و همچنین بیان پروتئین BDNF و گیرنده TrkB با روش وسترن بلات در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به صرع اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، بیان miR-155 در هیپوکامپ رت‌های مبتلا به صرع به طور معناداری افزایش ($P=0/0002$) و سطوح پروتئین BDNF و گیرنده تیروزین کیناز به طور معناداری کاهش یافت. MICT به طور معناداری بیان MIR155 را کاهش داد ($P=0/0001$) و بیان پروتئین BDNF ($P=0/0001$) را به طور معناداری افزایش داد، اما بیان گیرنده TrkB ($P=0/053$) تغییر معنی داری نداشت. نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند از طریق تقویت مسیرهای نوروتروفیک، اثرات حفاظت عصبی درخور توجهی در صرع لوب تمپورال ایجاد کند؛ بنابراین تمرین ورزشی با شدت متوسط می‌تواند به‌عنوان مداخله غیردارویی کم‌هزینه و مؤثری برای بهبود پیامدهای عصبی در صرع مدنظر قرار گیرد.

واژگان کلیدی: صرع، لوب تمپورال، تمرین هوازی با شدت متوسط، اختلالات شناختی، عوامل نوروتروفیک.



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقدمه

صرع^۱، اختلالی مغزی است که با تمایل به تشنج^۲ و پیامدهای عصبی زیستی^۳، شناختی، روانی و اجتماعی مشخص می‌شود (۱). بحران صرع فعالیت عصبی بیش‌ازحد در مغز را نشان می‌دهد که ناشی از الگوی غیرطبیعی خاص از تحریک‌پذیری^۴ و هم‌زمانی^۵ بین نورون‌ها در مناطق خاصی از مغز است. این بحران‌ها تأثیر درخور توجهی بر کیفیت زندگی افراد مبتلا به صرع دارد. بیماری‌های همراه با ایجاد صرع مانند زوال شناختی، از دست دادن حافظه، افسردگی، اضطراب، میگرن و تغییرات خواب وجود دارد (۲). مطالعات اپیدمیولوژیک و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده درک ما را از ماهیت و تاریخچه طبیعی تشنج و صرع بسیار تغییر داده‌اند؛ بنابراین صرع را می‌توان در اکثر موارد وضعیت نسبتاً خوش‌خیمی با پیش‌آگهی خوب برای کنترل تشنج و قطع داروهای ضدصرع در نظر گرفت. عوامل پیش‌آگهی شامل علت، ناهنجاری‌های الکتروانسفالوگرافی^۶ و تعداد تشنج‌های تجربه‌شده قبل و بعد از شروع درمان است (۱). بی‌حرکی نه‌تنها می‌تواند به تشدید صرع کمک کند، بلکه می‌تواند به هرگونه اختلال عصبی در انسان (۳، ۴) و مدل‌های حیوانی مختلف منجر شود (۵-۸).

مشخص شده است که انجام منظم فعالیت بدنی در افراد مبتلا به صرع فواید فیزیولوژیک و روانی به همراه دارد (۲، ۱)؛ با این حال، به‌رغم اثرات مثبتی که پس از اجرای پروتکل فعالیت بدنی قابل‌مشاهده است، متخصصان بهداشت اغلب به بیماران مبتلا به صرع درباره انواع خاصی از فعالیت‌های بدنی هشدار می‌دهند؛ زیرا نگرانی‌های احتمالی درمورد القای تشنج یا آسیب وجود دارد (۹)؛ با وجود این، فعالیت بدنی باید درمان‌غیردارویی در نظر گرفته شود؛ زیرا ممکن است به طور چشمگیری عوارض، ناتوانی و مرگ‌ومیر را کاهش دهد (۱).

هنوز درباره علت دقیق صرع بحث می‌شود. پاتوژنز آن ممکن است ارتباط نزدیکی با آپوپتوز سلول عصبی، تشکیل مجدد مدار پاتولوژیک، تکثیر فیبروبلاست گلیال و پاسخ التهابی داشته باشد و miRNAs با تنظیم این فرایندهای پاتولوژیک ممکن است در بروز و توسعه صرع دخیل باشند (۱۰، ۵). به‌تازگی درباره مکانیسم‌های بالقوه نبود تعادل miRNA و نقش‌های مختلف miRNAs در پاتوژنز صرع، بحث شده است تا نشانگرهای زیستی بالقوه و پیشرفت‌های درمانی را برجسته کنند. یکی از مهم‌ترین عوامل درگیر در صرع، تنظیم‌زدایی عوامل نوروتروفیک و ارتباط آن با miRNA است. عامل نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز^۷ (BDNF) و گیرنده آن یعنی کیناز B مربوط به تروپومیوزین^۸ (TrkB) در پاتوفیزیولوژی مشاهده‌شده با صرع نقش دارند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که BDNF می‌تواند با افزایش انتقال‌دهندگی بازدارنده گابا (GABAergic) در برابر پیشرفت تشنج‌ها اثر مفیدی داشته باشد (۱۲، ۱۱). در مطالعه

-
1. Epilepsy
 2. Seizures
 3. Neurobiological
 4. Excitability
 5. Synchrony
 6. Electroencephalography
 7. Brain-Derived Neurotrophic Factor
 8. Tropomyosin-Related Kinase B

مدل حیوانی، درمان مزمن با BDNF، شدت و تواتر تشنجهای را پس از القای صرع کاهش می‌دهد (۱۱). علاوه بر این، BDNF می‌تواند از طریق بهبود یکپارچگی سد خونی-مغزی (BBB)، التهاب ناشی از اپی‌لپتوژن^۱ را در موش‌های دارای صرع تجربی کاهش دهد (۸۸). در تأیید این دیدگاه، مطالعه تجربی تاسکیران^۲ و همکاران نشان داد که دگزامتومیدین،^۳ یک آگونیست انتخابی $\alpha 2$ ، با افزایش بیان گیرنده TrkB و آزادسازی BDNF، تشنج القاشده با اسید کاینیک را در مدل رت TLE کاهش می‌دهد (۱۳)؛ بنابراین BDNF دارای اثر محافظ عصبی است و اپی‌لپتوژن را مهار می‌کند؛ درنتیجه آسیب عصبی ناشی از صرع را کاهش می‌دهد (۱۴). در سال‌های اخیر، miRNAs توجه فزاینده‌ای را به خود جلب کرده‌اند (۱۵). مطالعات نوظهور نشان داده‌اند که miRNAs عوامل کلیدی تنظیم ژن در پاتوژنز صرع هستند. درواقع، miR-155 احتمالاً یکی از miRNAs حیاتی درگیر در این بیماری است (۱۵). miR-155 یک میکروRNA التهابی است که در صرع افزایش می‌یابد و به‌عنوان نشانگر زیستی تشخیصی و همچنین هدف درمانی بالقوه بررسی می‌شود. مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که کاهش سطح miR-155 می‌تواند شدت تشنج، آسیب نورونی و التهاب را کاهش دهد (۱۵). دوان^۴ و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که سطح بیان miR-155 در بیماران مبتلا به صرع در مقایسه با گروه کنترل عادی بالاتر بود. علاوه بر این، آن‌ها مشاهده کردند که miR-155 از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR به بروز صرع کمک می‌کند (۱۳). شواهد حاصل از مطالعات صرع نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی به‌عنوان درمان کمکی می‌تواند بسیاری از عوامل منفی مرتبط با این بیماری را کاهش دهد (۱۶). این مطالعات نشان داده‌اند که برنامه تمرین هوازی بلندمدت، بروز تشنج را کاهش می‌دهد (۱۶)، سلامت روان، آمادگی قلبی-تنفسی را بهبود می‌بخشد و درصد چربی بدن را کاهش می‌دهد (۱۷). در مدل‌های حیوانی نیز تمرینات هوازی تعداد تشنجهای را کاهش می‌دهد (۱۸، ۱۹). مطالعات انجام‌شده در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که تمرینات هوازی (مانند دویدن در چرخ دوار یا تردمیل) قادر بودند اختلالات شناختی پس از تشنج مداوم را برگشت دهند (۲۱)، این اثرات رفتاری سودمند با کاهش آسیب سلولی در ناحیه CA3 هیپوکمپ و افزایش تکثیر سلولی در شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ همراه بودند. افزایش miR-155 با سیگنالینگ پیش‌التهابی مرتبط است (۲۲) و MICT ممکن است بیان آن را کاهش دهد و به بهبود عملکرد عصبی و کاهش صرع‌زایی منجر شود. این اثر می‌تواند از طریق مسیرهای ضدالتهابی ناشی از ورزش مانند کاهش فعال‌سازی NF- κ B، واسطه‌گری شود (۲۳). با توجه به نقش مهم miR-155 در تشخیص و درمان بیماری صرع، هنوز پژوهشی انجام نشده است که بررسی تأثیر فعالیت ورزشی منظم را بر miR-155 در صرع بررسی کند؛ ضمن اینکه با وجود اثرات سودمند فعالیت ورزشی و تمرین منظم بر صرع و تشنج، درمورد تأثیر تمرینات هوازی با شدت متوسط^۵ (MICT) بر مدل صرع لوب تمپورال (مدل صرع مقاوم به

-
1. Epileptogenesis-Induced Inflammation
 2. Taskiran
 3. Dexmedetomidine
 4. Duan
 5. Moderate-Intensity Continuous Training

درمان) هنوز بحث بسیاری وجود دارد؛ بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط بر مسیر سیگنالینگ miR-155/BDNF/TrkB موش‌های مدل صرع لوب تمپورال بود.

روش پژوهش

حیوانات

در این پژوهش ۲۰ سر موش نر ویستار (با میانگین وزن ۲۲۶/۶ گرم و سن شش تا هشت هفته‌ای) از مرکز حیوانات انستیتو پاستور خریداری شدند و در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت و دسترسی نامحدود به غذا و آب نگهداری شدند. رت‌ها در گروه‌های سه و چهارتایی در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلس نگهداری شدند و دمای قفس‌ها ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت این قفس‌ها ۴۰ تا ۵۰ درصد بود. مکان نگهداری موش‌ها تهویه مناسب داشت و محیطی آرام بود. همه پروتکل‌های آزمایشگاهی به دستورالعمل‌های ARRIVE و راهنمای NIH 2011 برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، با تأییدیه اخلاقی اعطاشده از کمیته اخلاق (برای نحوه مراقبت و استفاده از حیوانات) در دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران (کد تأییدیه اخلاق: IR.UT.SPORT.REC.1403.067) پایبند بودند. مطابق با سیاست‌های کمیته اخلاق حیوانات، تعداد حیوانات استفاده‌شده به حداقل رسید. موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه غیرصرعی بی‌تحرك (NES) (n=۵)، گروه صرعی بی‌تحرك (ES) (n=۵)، گروه شم (Sham) (n=۵) و گروه تمرین هوازی با شدت متوسط مبتلا به صرع (EPI+MICT) (n=۵) تقسیم شدند.

مدل صرعی لوب تمپورال

چهل و هشت ساعت پس از تکمیل آشنایی با تردمیل، برای القای صرع، ابتدا رت‌ها پس از استراحت شبانه با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۳۰۰ میکرولیتر) و زایلازین (۱۰۰ میکرولیتر) بی‌هوش شدند. سپس موی سر حیوان تراشیده شد و سر حیوان در دستگاه استریوتکس ثابت شد تا امکان جراحی وجود داشته باشد. سپس ناحیه تراشیده‌شده سر ضدعفونی شد و با تیغ یک برش طولی در آن ناحیه جمجه روی پوست سر ایجاد شد. پس از آن بافت‌های زیرجلدی کنار زده شد تا استخوان جمجه در معرض دید قرار گیرد. پنج سر از حیوانات به صورت زیرجلدی^۱ (S.C) با سالین^۲ (SA) (کنترل) و به بقیه دیگر با ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم کاینیک اسید (سیگما آلدریج، سنت لوئیس، MO، ایالات متحده آمریکا) در ناحیه CA3 هیپوکمپ تزریق شد (۲۴). شدت تشنج رفتاری با استفاده از مقیاس راسین (۲۵) اندازه‌گیری شد: ۱- کلونوس دهان و صورت و تکان دادن سر؛ ۲- تکان‌های کلونیک یک اندام جلویی؛ ۳- کلونوس دوطرفه اندام جلویی؛ ۴- کلونوس اندام جلویی و لرزش؛ ۵- کلونوس اندام جلویی همراه با لرزش و افتادن. شروع وضعیت صرع^۳ (SE) از زمان تزریق KA تا شروع فعالیت تشنج مداوم با امتیاز ۵ در مقیاس راسین تا توقف فعالیت تشنج تعریف شد (۲۶). ۳۰ دقیقه پس از تزریق KA موش‌ها نشانه‌های تشنج را نشان دادند و به شرایط صرعی

1 Subcutaneousl

2 Saline

3 Status epilepticus

(SE) رسیدند. علاوه بر این، همه حیوانات سه تا پنج میلی‌لیتر سالین را در حدود هشت ساعت پس از تزریق KA/SA دریافت کردند تا از کم‌آبی بدن جلوگیری شود.

آزمون حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max})

VO_{2max} طبق پژوهش آریدا و همکاران انجام شد (۲۷). بعد از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه روی تردمیل (شیب صفر درجه) هر سه دقیقه، سرعت تردمیل سه متر بر دقیقه افزایش یافت، تا جایی که رت از دویدن امتناع کرد. پروتکل MICT با شدت ۶۰ درصد VO_{2max} انجام شد. هر دو هفته آزمون VO_{2max} برای تعیین سرعت افزایش‌یافته انجام شد؛ به طوری که میانگین VO_{2max} هفته‌های اول تا چهارم ۲۱/۹۰۰ متر بر دقیقه و هفته‌های پنجم تا هشتم ۳۵/۳۰۰ متر بر دقیقه بود.

پروتکل تمرینی

در مجموع، هشت هفته تمرین روی تردمیل (شیب صفردرجه) انجام شد. گروه MICT، پنج دقیقه گرم کردن را با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه انجام دادند و ۴۰ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۶۰ درصد VO_{2max} انجام شد. VO_{2max} هر دو هفته یکبار اندازه‌گیری شد. براساس پروتکل ویژه سنجش شدت تمرین براساس ۶۰ درصد VO_{2max} در گروه MICT، میانگین سرعت هفته‌های اول تا چهارم ۱۳ متر بر دقیقه و از هفته‌های پنجم تا هشتم ۲۱ متر بر دقیقه بود. پروتکل مطالعه حاضر براساس مطالعه آریدا^۱ و همکاران اصلاح و انجام شد (۲۸).

آنالیز وسترن بلات

به‌منظور استخراج پروتئین، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول لیز سلولی iNtRON Biotechnology, Pro-PRETM (Korea) روی سلول‌ها ریخته شد و عمل لیز سلول‌ها با کمک هموژنایزر روی یخ انجام شد. برای جلوگیری از اثر مخرب دما بر ساختار پروتئین‌ها، ظروف حاوی سلول‌ها در حین استخراج پروتئین‌ها روی کیسه یخ قرار داده شد. سپس طبق دستور مندرج در دستورالعمل محلول لیز سلولی، تعلیق سلولی به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سرانجام، عصاره با ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه (Hettich universal 320R, Germany) به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد و محلول بالایی یکدست هموژن را برداشت کردیم. محلول فوقانی توسط روش پروتئین‌سنجی با استفاده از روش پروتئین‌سنجی (iNtRON Biotechnology, Korea) BCA و دستگاه اسپکتوفوتومتر (Smartspec Plus spectrophotometer, Bio-Rad) اندازه‌گیری شد. در این مطالعه برای انجام وسترن‌بلاتینگ از سیستم عمودی TV100 (Scie-Plas Ltd, UK) با یونیت‌های ژلی ۱۰×۱۰ سانتی‌متری و دستگاه مولد برق Sigma Consort-EV202 (Sigma) استفاده شد (۲۹).

ابتدا ژل تحتانی یا جداکننده با غلظت ۱۰ درصد (آب مقطر، بیس-آکریلامید ۳۰ درصد، Tris-base ۱/۵ مولار با SDS pH=۸/۸ ۱۰ درصد، آمونیوم پرسولفات ۱۰ درصد و TMED) به اندازه تقریبی ارتفاع هفت‌سانتی‌متری ریخته شد و بعد از سفت شدن با استفاده از ۲۵ میکرولیتر ایزوبوتانول (Merck, Germany) سطح فوقانی هموار شد. سپس

¹. Arida

روی آن ژل فوقانی هم‌ترازکننده ۵ درصد (آب مقطر، بیس-آکریلامید ۳۰ درصد، Tris-base ۱ مولار با $\text{pH}=6/8$ ، SDS ۱۰ درصد، آمونیوم‌پرسولفات ۱۰ درصد و TMED) ریخته شد و قبل از سفت‌شدن شانه‌گذاری شد. بعد از سفت شدن، شانه‌ها خارج شد و سپس رک وسترن در تانک الکتروفورز حاوی ۱۲۰۰ میلی‌لیتر محلول الکتروفورز (۲۵ میلی‌مول Tris base، ۱۹۰ میلی‌مول گلیسین و ۰/۱ درصد SDS با $\text{pH}=8$) قرار گرفت. مقدار ۵۰ میکروگرم از محلول‌های پروتئینی برداشته شد و بعد از پنج دقیقه جوشیدن در بافر لاملی دو برابر غلظت (۴ SDS درصد، ۲-مرکاپتواتانول ۱۰ درصد، گلیسرول ۲۰ درصد، بروموفنول ۰/۰۰۴ درصد و ۰/۱۲۵ مول Tris HCl) در شرایط احیا با استفاده از سوزن هامیلتون بر گودی ژل SDS-PAGE (ژل فوقانی) بارگذاری شد. در یکی از گودی‌ها، پروتئین مارکر pre-stained (Fermentas, USA) نیز بارگذاری شد و با ولتاژ اولیه ۸۰ و سپس ۱۸۰ پروتئین‌ها روی ژل ران شدند. در مرحله انتقال، پروتئین‌های ران‌شده در طول ستون عمودی ژل به غشاءهای ۰/۲ میکرومتری پی‌وی-دی-اف (PVDF) شرکت Bio-Rad انتقال داده شدند. بعد از اتمام مرحله الکتروفورز، ژل خارج شد و توسط اسپیسرها ژل فوقانی هم‌ترازکننده جدا شد. ژل به همراه غشاء PVDF بین اسفنج و کاغذهای فیلتری (Bio-Rad) به صورت ساندویچی براساس شکل زیر لایه‌گذاری شد (۲۹).

روش Real Time PCR

برای بررسی بیان میکروRNA مدنظر از تکنیک Real Time PCR استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج شد و سپس به cDNA تبدیل شد. cDNA به روش PCR تکثیر شد و از نظر بیان ژن‌های مدنظر بررسی شد. برای سنجش miR-155 این روش به کار رفت (۲۹).

جدول ۱- توالی پرایمرها | Table 1- Primer sequences

نام پرایمر Primer name	توالی نکلئوتیدی Nucleotide sequence
U6	Forward: CTCGCTTCGGCAGCACATATACT Reverse: ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC
miR-155	Forward: AATGGTAATGGTGATAG Reverse: AACTGGTGTCGTGGAGTC
Stem loop RT primer	CTCAACTGGTGTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAC

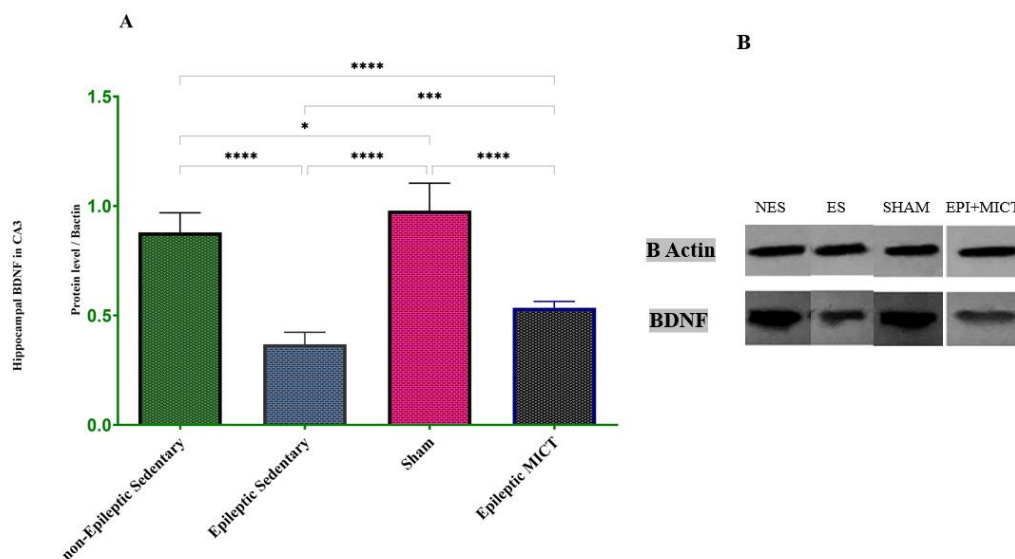
روش آماری

نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که تمامی داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند. برای توصیف یافته‌های پژوهش از آمار توصیفی شامل میانگین و خطای معیار میانگین و برای بررسی تغییرات بین چهار گروه از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (آنوا) و برای بررسی‌های تعقیبی بین‌گروهی نیز از آزمون توکی استفاده شد. محاسبه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. در این پژوهش، مقدار معناداری در سطح $P \leq 0/05$ تعیین شد.

نتایج

یافته‌های آزمون آنوای یک‌راهه نشان داد که هشت هفته MICT بر میزان بیان پروتئین BDNF هیپوکمپ موش‌های مبتلا به صرع تفاوت معناداری ایجاد کرد ($F(3,13)=175/5$, $Sig=0/0001$, $\eta^2=0/976$). در اثر هشت هفته تمرین، این میزان در گروه تمرین تداومی با شدت متوسط مبتلا به صرع در مقایسه با گروه صرعی بی‌تحرك یا ES افزایش معناداری داشت.

همان طور که در شکل (A1) مشاهده می‌شود، میزان پروتئین BDNF بافت هیپوکمپ موش ES (با اختلاف میانگین $0/5118$ واحد و $P=0/0001$) و گروه EPI+MICT (با اختلاف میانگین $0/3443$ واحد و $P=0/0001$) به طور معناداری در مقایسه با گروه NES پایین‌تر بود. همچنین میزان پروتئین BDNF بافت هیپوکمپ موش گروه Sham (با اختلاف میانگین $0/6105$ واحد و $P=0/0001$) و گروه EPI+MICT (با اختلاف میانگین $0/1674$ واحد و $P=0/0001$) به طور معناداری در مقایسه با گروه ES بالاتر بود. از طرفی، بین گروه‌های EPI+MICT (با اختلاف میانگین $0/4431$ واحد و $P=0/002$) با گروه Sham تفاوت معناداری وجود داشت. در سوی مقابل، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بین گروه‌های Sham (با اختلاف میانگین $0/066$ و $P=0/066$) در مقایسه با گروه NES در بیان پروتئین BDNF وجود نداشت ($P>0/05$). شکل (B1) نمایانگر تصاویر وسترن بلات برای هر گروه است.

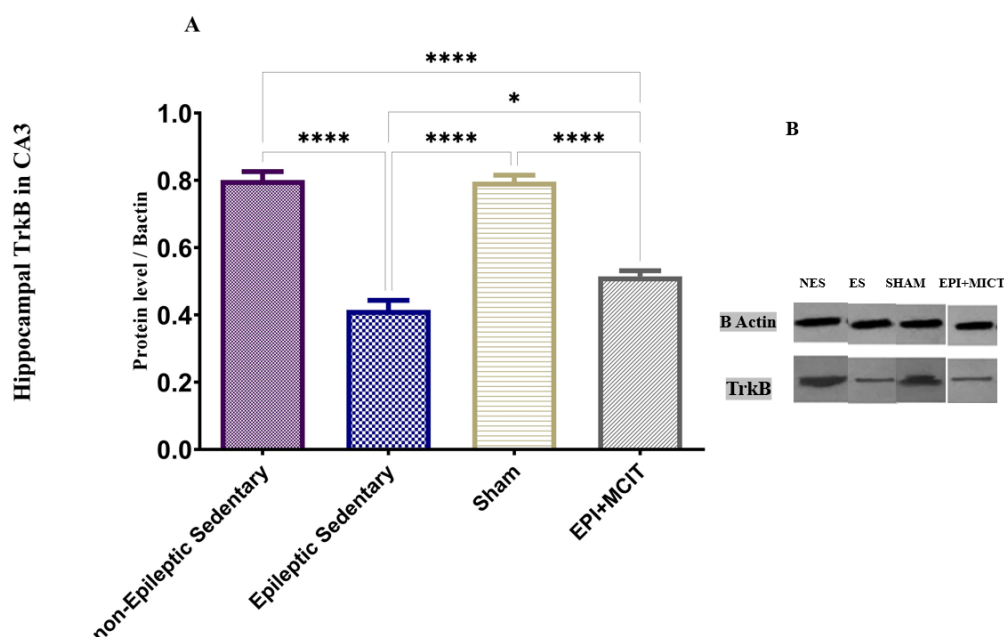


شکل ۱- MICT-1 افزایش سطوح BDNF ناشی از القای صرع ناحیه CA3 هیپوکمپ موش‌های مطالعه‌شده را افزایش داد ($p \leq 0/05$).
Figure 1- MICT increased the reduction in BDNF levels caused by epilepsy induction in the CA3 region of the hippocampus of the studied mice ($p \leq 0.05$).

یافته‌های آزمون آنوای یک‌راهه نشان داد که هشت هفته MICT بر میزان بیان پروتئین TrkB هیپوکمپ موش‌های مبتلا به صرع تفاوت معناداری ایجاد کرد ($F(3,15)=74/15$, $Sig=0/0001$, $\eta^2=0/937$). همان طور که در شکل (A2) مشاهده می‌شود، میزان پروتئین TrkB هیپوکمپ موش‌های گروه ES (با اختلاف میانگین $0/3707$ واحد و $P=0/0001$)

و گروه EPI+MICT (با اختلاف میانگین 0.2705 واحد و $P=0.0001$) به طور معناداری در مقایسه با گروه NES پایین تر بود. همچنین میزان پروتئین TrkB ناحیه CA3 هیپوکمپ موش گروه Sham (با اختلاف میانگین 0.3815 واحد و $P=0.0001$)، به طور معناداری در مقایسه با گروه ES بالاتر بود.

در اثر هشت هفته تمرین، این میزان در گروه تمرین مداومی با شدت متوسط مبتلا به صرع در مقایسه با گروه صرعی بی تحرک یا ES افزایش معناداری را ایجاد نکرد. همچنین آزمون تعقیبی توکی HSD نشان داد که بین گروه های ES+MICT (با اختلاف میانگین 0.1003 واحد و $P=0.053$) با گروه ES تفاوت معناداری وجود داشت. شکل (A۲) تغییرات بیان پروتئین TrkB ناحیه CA3 هیپوکمپ موش های مبتلا به صرع را در گروه های مختلف نشان می دهد. همچنین در شکل (B۲) تصاویر وسترن بلات برای هر گروه نمایش داده شده است.

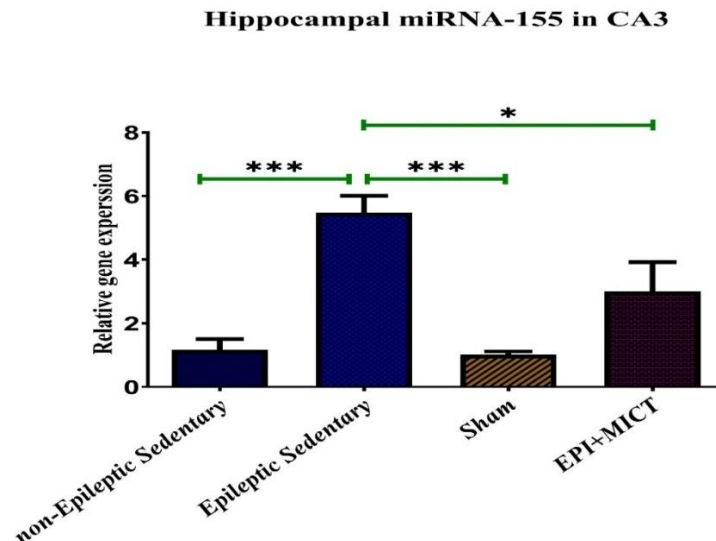


شکل ۲- MICT کاهش TrkB ناشی از القای صرع را در ناحیه CA3 هیپوکمپ موش های مطالعه شده افزایش معناداری را ایجاد نکرد ($P \leq 0.05$).

Figure 2-MICT did not significantly increase the reduction in TrkB induced by epilepsy in the CA3 region of the hippocampus of the studied mice ($P \leq 0.05$).

یافته های آزمون آنوای یک راهه نشان داد که هشت هفته MICT بر میزان بیان ژن miR-155 هیپوکمپ موش های مبتلا به صرع تفاوت معناداری را ایجاد کرد ($F(3,16)=13.95$, $Sig=0.0001$, $\eta^2=0.723$). گروه صرعی بی تحرک یا ES ($P=0.0003$) در مقایسه با گروه تمرین مداومی با شدت متوسط مبتلا به صرع یا EPI+MICT ($P=0.0001$) و گروه غیرصرعی بی تحرک یا NES و گروه شم، بالاتر بود. در اثر هشت هفته تمرین، این میزان در گروه تمرین مداومی با شدت متوسط مبتلا به صرع در مقایسه با گروه صرعی بی تحرک یا ES کاهش معناداری داشت. تحلیل آزمون تعقیبی توکی HSD نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه های NES در مقایسه با ES ($P=0.0003$) ES VS Sham

ES و EPI+MICT با $(P=0/0002)$ و EPI+MICT با $(P=0/029)$ وجود داشت؛ با این حال، تفاوت معناداری بین گروه‌های Sham در مقایسه با EPI+MICT $(P=0/093)$ ، NES در مقایسه با Sham $(P=0/997)$ و NES در مقایسه با EPI+MICT $(P=0/132)$ وجود نداشت. شکل (۳) تغییرات بیان ژن miR-155 ناحیه CA3 هیپوکمپ موش‌های مبتلا به صرع را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد.



شکل ۳- MICT افزایش miRNA-155 ناشی از القای صرع را در ناحیه CA3 هیپوکمپ موش‌های مطالعه‌شده کاهش داد ($*P \leq 0/05$).

Figure 3- MICT reduced the increase in miRNA-155 induced by epilepsy in the CA3 region of the hippocampus of the studied mice ($*P \leq 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که القای صرع به افزایش بیان miR-155 و کاهش بیان پروتئین BDNF و گیرنده TRKB در هیپوکمپ رت‌های مبتلا به صرع منجر شد. در همین راستا، کای^۱ و همکاران نشان دادند که القای صرع TLE با لیتیوم-پیلوکارپین باعث افزایش بیان miR-155 و کاهش بیان BDNF در مغز شد (۳۰). به نظر می‌رسد، افزایش بیان miR-155 از طریق مسیر PI3K/Akt/mTOR باعث کاهش BDNF و گیرنده آن TrkB می‌شود که این امر به افزایش مرگ سلولی و تقویت بروز تشنج‌ها منجر می‌شود (۳۱). درمقابل پژوهش‌ها نشان دادند که مهار miR-155 می‌تواند با افزایش BDNF علائم صرع را کاهش دهد و راهکار درمانی بالقوه ارائه کند (۳۲). در همین راستا، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط بیان miR-155 را کاهش و بیان پروتئین BDNF را در هیپوکمپ افزایش داد. کاهش miR-155 مشاهده‌شده در پژوهش حاضر هم‌راستا با پژوهش‌های پیشین است؛ شواهدی که نشان می‌دهند فعالیت ورزشی با کاهش سایتوکاین‌های وابسته به مسیر NF-

1. Cai

κB مانند TNF-α و IL-1β باعث کاهش التهاب در CNS می‌شود (۳۳). از آنجاکه رونویسی miR-155 به طور مستقیم توسط فعال‌سازی NF-κB تنظیم می‌شود، کاهش بیان miR-155 در پاسخ به تمرینات هوازی احتمالاً به دلیل کاهش NFκB است و بر نقش ضدالتهابی فعالیت ورزشی در پاتولوژی صرع تأکید می‌کند. یکی از نکات در خورتوجه در یافته‌های این پژوهش، کاهش miR-155 و افزایش BDNF/TrkB بود. براساس مطالعات پیشین، miR-155 می‌تواند BDNF و TrkB را به طور مستقیم یا غیرمستقیم سرکوب کند؛ به طوری که افزایش miR-155 موجب کاهش سنتز BDNF و تضعیف مسیر PI3K/Akt/mTOR و در نتیجه افزایش آسیب‌پذیری نورونی در صرع می‌شود (۳۱)؛ بنابراین کاهش miR-155 در اثر فعالیت ورزشی هوازی ممکن است زمینه را برای افزایش بیان BDNF و فعال‌سازی گیرنده آن فراهم کرده باشد. این تغییرات بیانگر تعامل مولکولی بالقوه میان تنظیم التهابی و مسیرهای نورون و کاهش آپوپتوز در نتیجه فعالیت ورزشی است. در همین راستا، آلمیدا^۱ و همکاران نشان دادند که یک ماه فعالیت ورزشی مقاومتی، تشنج و اختلالات شناختی را از طریق افزایش سطوح BDNF و IGF-1 در هیپوکامپ در رت‌های مبتلا به صرع کاهش داد (۳۴). در شرایط فیزیولوژیک BDNF به گیرنده خود TrkB متصل می‌شود و کیناز فعال‌شده با میتوزن (MAPK) را فسفوریله می‌کند که این امر موجب افزایش، تکثیر، رشد، تمایز و بقا سلول‌های عصبی می‌شود و همچنین آپوپتوز را مهار می‌کند؛ بنابراین افزایش عملکرد شناختی با افزایش BDNF در هیپوکامپ ارتباط دارد (۳۵). در همین راستا، کاسی هاس^۲ و همکاران نشان دادند که مدل‌های مختلف تمرینی (تمرین مقاومتی و هوازی) به ترتیب از طریق فعال‌سازی مسیرهای IGF-1/IGF-1R/AKT و BDNF/TrkB/CaMKII یادگیری و حافظه همگانی را بهبود می‌بخشند (۳۶).

هیپوکامپ CA3 نقش مهمی در شرایط پاتولوژیک فعالیت تشنج با بیش تحریک‌پذیری عصبی در این ناحیه ایفا می‌کند (۳۷، ۲۳)؛ به عنوان مثال، افزایش پاسخ شلیک ذاتی سلول‌های هرمی CA3 و شکل‌پذیری هیپوکامپ ارتباط نزدیکی با وضعیت صرع ناشی از پیلوکارپین دارد (۳۸)؛ بنابراین نقش ناحیه CA3 و اثرات فعالیت ورزشی بر آن در موش‌های صرعی اهمیت بسیاری دارد. به طور کلی، صرع لوب تمپورال با کاهش تعداد نورون‌های هیپوکامپ توسط دو فرایند مختلف به هیپوکامپ آسیب می‌زند: نورون‌ز و تخریب عصبی (۳۹). مجموع خالص هر دو فرایند ممکن است سیر بیماری را از طریق مکانیسمی که ممکن است، نقش عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را تعیین کند (۴۱-۳۹). کاهش نورون‌ز و افزایش تعداد مرگ‌ومیرهای عصبی عمدتاً در هیپوکامپ رخ می‌دهد و بر حافظه‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت تأثیر می‌گذارد که به کاهش شناختی در صرع منجر می‌شود (۴۱). تمرینات هوازی (۲۱) و تمرینات مقاومتی (۴۲) به معکوس کردن زوال شناختی ناشی از صرع و مهار آپوپتوز عصبی در جوندگان قادر هستند (۲۵).

BDNF ارتباط زیادی با این فرایندها داشته است. پاتوفیزیولوژی فرایند صرع به افزایش BDNF در روزهای پس از شروع وضعیت صرع حتی با تعداد زیاد تشنج (۲۶) و به دنبال آن فاز مزمن با مقادیر BDNF پایین، اشاره دارد (۴۲، ۲۶). در هر دو مورد، فعالیت ورزشی به عنوان فرایندی تنظیمی نقش ایفا می‌کند؛ به طوری که افزایش بیش‌ازحد

1. Almida
2. Cassilhas

BDNF را پس از شروع اولیه کاهش می‌دهد و متعاقباً اجازه چنین سقوط شدید را نمی‌دهد. نشان داده شده است، موش‌هایی که از طریق القای پیلوکارپین مزایل TLE صرعی شده بودند، ترشح BDNF و فسفوریلاسیون در آن‌ها کاهش یافت. انتشار BDNF نه تنها می‌تواند زوال شناختی را معکوس کند، بلکه تعداد تشنج‌ها را نیز کاهش می‌دهد (۴۰). موش‌های مبتلا به صرعی که فعالیت ورزشی منظم داشتند، مقادیر BDNF نزدیک‌تر به نرمال داشتند (۴۳)، (۴۲).

همچنین افزایش سطوح BDNF با کاهش استرس اکسیداتیو، فعال شدن مسیر سیگنالینگ BDNF و مهار تولید ROS مرتبط است (۴۴). این موضوع ممکن است عاملی باشد که توسط آن فعالیت ورزشی منظم تولید ROS را در صرع کاهش می‌دهد. با وجود تمرین در مرحله حاد که تولید ROS را افزایش می‌دهد، میزان این افزایش کاملاً به شدت اتخاذشده بستگی دارد؛ جایی که تمرین با شدت بالا بیشترین استرس اکسیداتیو را القا می‌کند (۴۴)؛ با این حال، فعالیت ورزشی منظم باعث کاهش تولید ROS در CNS می‌شود (۴۵)؛ بنابراین فعالیت ورزشی با شدت کم تا متوسط ممکن است بیشتر برای افراد مبتلا به صرع، بیشتر کاربرد داشته باشند. علاوه بر این، تمرین منظم، سازگاری‌های فیزیولوژیک را القا می‌کند که با فعال کردن مسیرهای آنتی‌اکسیدانی که بدون در نظر گرفتن شدت، محافظت عصبی و نورون‌ها را ارتقا می‌دهد، علیه استرس اکسیداتیو عمل می‌کند (۴۶). براساس داده‌های موجود ارائه‌شده از مطالعات بالینی، تشنج‌های رخ داده در حین فعالیت ورزشی نادر هستند و سهم مفید فعالیت ورزشی را در کاهش تشنج تقویت می‌کنند (۴۷). ترکیبی از استراتژی‌های محافظت‌کننده عصبی و ضد صرع برای مبارزه با پیشرفت بیماری مؤثر بوده است. در این راستا، باید در نظر داشته باشیم که فعالیت ورزشی می‌تواند کاندیدای این مداخله باشد. محدودیت‌های تحقیق به این صورت بود: اول اینکه به عنوان مطالعه‌ای تجربی، پژوهش حاضر روی نمونه‌های حیوانی مدل صرع لوب تمپورال القاشده با کاینیک اسید انجام شد؛ بنابراین تعمیم یافته‌های این مطالعه به نمونه‌های انسانی مشکل است؛ دوم اینکه در مطالعه حاضر تنها دو عامل از مسیر نوروتروفیک و رشد بررسی شد و عواملی مثل GABA و گیرنده‌های آن و نیز عوامل رشدی مانند IGF-1 و GH بررسی نشدند؛ سوم اینکه مطالعه حاضر روی نمونه‌های حیوانی بود و طبق دستورالعمل رفتار با حیوانات آزمایشگاهی از حداقل ممکن نمونه در این مطالعه استفاده شد؛ بنابراین بهتر است در مطالعات آینده نمونه بزرگ‌تری از نمونه‌های انسانی در نظر گرفته شود.

درمجموع یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که انجام تمرین با شدت متوسط نورون‌های تحت‌القای KA مدل صرع لوب تمپورال را بهبود می‌بخشد. همچنین با توجه به شواهدی مبنی بر اینکه افراد مبتلا به صرع فعالیت بدنی بدتری دارند، متخصصان بالینی افراد مبتلا به صرع را تشویق می‌کنند تا فعالیت‌های بدنی را افزایش دهند تا نتایج سلامتی را بهبود بخشند.

پیام مقاله

این مطالعه پتانسیل درمانی هشت هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) را در مدل موش‌های مبتلا به صرع لوب تمپورال نشان می‌دهد. MICT به طور درخور توجهی بیان پروتئین BDNF در هیپوکامپ را افزایش و سطوح

miR-155 را کاهش داد که نشان‌دهنده نقش محافظتی عصبی از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ-miR-155/BDNF/TrkB است. اگرچه سطوح TrkB عمدتاً بدون تغییر باقی ماند، بهبود پروفایل مولکولی نشان‌دهنده کاهش حساسیت به تشنج و بهبود عملکرد عصبی است. این یافته‌ها از تمرین هوازی به عنوان مداخله غیردارویی برای کاهش صرع‌زایی و بهبود نتایج سلامتی در صرع حمایت می‌کند. پزشکان باید فعالیت بدنی را در مدیریت صرع تشویق کنند و در تحقیقات آینده باید کاربردهای گسترده‌تر در جمعیت‌های انسانی بررسی شود.

ملاحظات اخلاقی

در این پژوهش برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، طبق تأییدیه اخلاقی اعطاشده از کمیته اخلاق (برای نحوه مراقبت و استفاده از حیوانات) در دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران (کد تأییدیه اخلاق: [IR.UT.SPORT.REC.1403.067](https://doi.org/10.1007/978-3-319-14030-6_1403067)) اقدام شد و مطابق با سیاست‌های کمیته اخلاق حیوانات، تعداد حیوانات استفاده‌شده به حداقل رسید.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: محمدرضا کردی

جمع‌آوری داده‌ها: هانیه یوسف‌زاده

تحلیل داده‌ها: هانیه یوسف‌زاده

نگارش مقاله: هانیه یوسف‌زاده

بازبینی و ویرایش: محمدرضا کردی و سیروس چوبینه

مرور ادبیات: هانیه یوسف‌زاده، محمدرضا کردی و سیروس چوبینه

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از مسئولان آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران که در این پژوهش با ما همکاری داشتند، قدردانی می‌کنیم.

منابع

1. Arida RM, Mosini AC, Collard S, Susemihl MA, Santos HF, Teixeira-Machado L. Physical exercise habits in people with epilepsy: a survey from Brazilian population. *Epilepsy & Behavior*. 2025;162:110164. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.110164>
2. Vary O'Neal A, Tamani I, Mendo CW, Josephson CB, Burneo JG, Steven DA, Keezer MR. Epilepsy surgery in adults older than 50 years: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2024. <https://doi.org/10.1111/epi.17972>
3. de SOUSA RAL, Hagenbeck KF, Arsa G, Pardono E. Moderate/high resistance exercise is better to reduce blood glucose and blood pressure in middle-aged diabetic subjects. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*. 2020;34(1):165-75. <https://doi.org/10.11606/1807-5509202000010165>

4. De Sousa R, Azevedo L, Improtá-Caria A, Freitas D, Leite H, Pardono E. Type 2 diabetes individuals improve C-reactive protein levels after high-intensity weight lift training. *Science & Sports*. 2021;36(3):225-31. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2020.05.008>
5. Improtá-Caria AC, Nonaka CKV, Cavalcante BRR, De Sousa RAL, Aras Junior R, Souza BSdF. Modulation of microRNAs as a potential molecular mechanism involved in the beneficial actions of physical exercise in Alzheimer disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):4977. <https://doi.org/10.3390/ijms21144977>
6. De Sousa RAL, Rodrigues CM, Mendes BF, Improtá-Caria AC, Peixoto MFD, Cassilhas RC. Physical exercise protocols in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review. *Metabolic Brain Disease*. 2021;36:85-95. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00633-z>
7. De Sousa RAL, Peixoto MFD, Leite HR, Oliveira LRSd, Freitas DA, Silva-Júnior FAd, et al. Neurological consequences of exercise during prenatal Zika virus exposure to mice pups. *International Journal of Neuroscience*. 2022;132(11):1091-101. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1860970>
8. de Lima Rosa G, Guzzo EFM, Nunes SEB, Sulzbach AC, Padilha RB, Lourenço de Lima AMD, et al. Resistance exercise was safe in an animal model of seizures induced by PTZ kindling. *Sport Sciences for Health*. 2024;1-8. <https://doi.org/10.1007/s11332-024-01275-9>
9. Arida RM, de Almeida A-CG, Cavaleiro EA, Scorza FA. Experimental and clinical findings from physical exercise as complementary therapy for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013;26(3):273-8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.07.025>
10. de Lima Rosa G, Guzzo EFM, Nunes SEB, Sulzbach AC, Padilha RB, Lourenço de Lima AMD, et al. Resistance exercise was safe in an animal model of seizures induced by PTZ kindling. *Sport Sciences for Health*. 2025;21(1):433-40. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2165-9>
11. Lin TW, Harward SC, Huang YZ, McNamara JO. Targeting BDNF/TrkB pathways for preventing or suppressing epilepsy. *Neuropharmacology*. 2020;167:107734. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107734>
12. Porcher C, Medina I, Gaiarsa J-L. Mechanism of BDNF modulation in GABAergic synaptic transmission in healthy and disease brains. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:273. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00273>
13. Taskiran AS, Ergul M, Gunes H, Ozturk A, Sahin B, Ozdemir E. The effects of proton pump inhibitors (pantoprazole) on pentylenetetrazole-induced epileptic seizures in rats and neurotoxicity in the SH-SY5Y human neuroblastoma cell line. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2021;41(1):173-83. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00956-6>
14. Chiu K-M, Lin T-Y, Lee M-Y, Lu C-W, Wang M-J, Wang S-J. Dexmedetomidine protects neurons from kainic acid-induced excitotoxicity by activating BDNF signaling. *Neurochemistry International*. 2019;129:104493. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00449>
15. Wang Y, Chen C, Ya C, Chen J, Lu B, Liu J, et al. The levels of miR-155 in epilepsy patients: a meta-analysis. *Front Neurol*. 2025;16:1630581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1630581>
16. Zhang CQ, Li HY, Wan Y, Bai XY, Gan L, Sun HB. Effect of different physical activity training methods on epilepsy: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(11). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029085>
17. Johnson EC, Helen Cross J, Reilly C. Physical activity in people with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*. 2020;61(6):1062-81. <https://doi.org/10.1111/epi.16517>
18. Iqbal M, Xiao X-L, Zafar S, Yang P-B, Si K-W, Han H, et al. Forced physical training increases neuronal proliferation and maturation with their integration into normal circuits in pilocarpine induced status epilepticus mice. *Neurochemical Research*. 2019;44:2590-605. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02877-3>

19. Jago SCS, Bahabry R, Schreiber AM, Homola J, Ngyuen T, Meijia F, et al. Aerobic exercise alters DNA hydroxymethylation levels in an experimental rodent model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2024;25:100642. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2023.100642>
20. Sartori CR, Pelágio FC, Teixeira SA, Valentinuzzi VS, Nascimento AL, Rogério F, et al. Effects of voluntary running on spatial memory and mature brain-derived neurotrophic factor expression in mice hippocampus after status epilepticus. *Behavioural Brain Research*. 2009;203(2):165-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.04.022>
21. Gomes FN, Da Silva SG, Cavalheiro E, Arida R. Beneficial influence of physical exercise following status epilepticus in the immature brain of rats. *Neuroscience*. 2014;274:69-81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.024>
22. Yin Z, Herron S, Silveira S, Kleemann K, Gauthier C, Mallah D, et al. Identification of a protective microglial state mediated by miR-155 and interferon- γ signaling in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*. 2023;26(7):1196-207. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01355-y>
23. Le Duigou C, Simonnet J, Teleńczuk MT, Fricker D, Miles R. Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: an associative network. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;7:262. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00262>
24. Bielefeld P, Sierra A, Encinas JM, Maletic-Savatic M, Anderson A, Fitzsimons CP. A standardized protocol for stereotaxic intrahippocampal administration of kainic acid combined with electroencephalographic seizure monitoring in mice. *Frontiers in Neuroscience*. 2017;11:160. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00160>
25. Lee J-M, Ji E-S, Kim T-W, Kim C-J, Shin M-S, Lim B-V, et al. Treadmill exercise improves memory function by inhibiting hippocampal apoptosis in pilocarpine-induced epileptic rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2018;14(5):713. <https://doi.org/10.12965/jer.36394.197>
26. Lim B-V, Shin M-S, Lee J-M, Seo J-H. Treadmill exercise prevents GABAergic neuronal loss with suppression of neuronal activation in the pilocarpine-induced epileptic rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2015;11(2):80. <https://doi.org/10.12965/jer.150193>
27. Arida RM, Sanabria ERG, da Silva AC, Faria LC, Scorza FA, Cavalheiro EA. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiology & Behavior*. 2004;83(1):165-71.
28. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Cysneiros RM, Cavalheiro EA. Physical exercise in rats with epilepsy is protective against seizures: evidence of animal studies. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009;67:1013-6. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2009000600010>
29. Yu H, Shao M, Luo X, Pang C, So K-F, Yu J, Zhang L. Treadmill exercise improves hippocampal neural plasticity and relieves cognitive deficits in a mouse model of epilepsy. *Neural Regeneration Research*. 2024;19(3):657-62. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.377771>
30. Cai Z, Li S, Li S, Song F, Zhang Z, Qi G, et al. Antagonist targeting microRNA-155 Protects against lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice by activating brain-derived neurotrophic factor. *Front Pharmacol*. 2016;7:129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00129>
31. Duan W, Chen Y, Wang XR. MicroRNA-155 contributes to the occurrence of epilepsy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2018;42(3):1577-84. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3711>
32. Rastegar-Moghaddam SH, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shahba S, Malvandi AM, Mohammadipour A. Roles of the miR-155 in neuroinflammation and neurological disorders: a potent biological and therapeutic target. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43(2):455-67. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01200-z>
33. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16 Suppl 1:3-63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2006.00520.x>

34. de Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, Vannucci Campos D, Fernandes J, Cabral FR, Arida RM. Resistance Exercise reduces seizure occurrence, attenuates memory deficits and restores BDNF signaling in rats with chronic epilepsy. *Neurochemical Research*. 2017;42(4):1230-9. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2165-9>
35. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000;10(3):381-91. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00092-1)
36. Cassilhas RC, Lee KS, Fernandes J, Oliveira MGMd, Tufik S, Meeusen R, De Mello M. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2012;202:309-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.029><https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.029>
37. Cherubini E, Miles R. The CA3 region of the hippocampus: how is it? What is it for? How does it do it? *Frontiers Media SA*; 2015. p. 19. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00019>
38. Tamir I, Daninos M, Yaari Y. Plasticity of intrinsic firing response gain in principal hippocampal neurons following pilocarpine-induced status epilepticus. *Neuroscience*. 2017;357:325-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.013>
39. He F, Li J, Liu Z, Chuang C-C, Yang W, Zuo L. Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. *Frontiers in Physiology*. 2016;7:486. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00486>
40. Falcicchia C, Paolone G, Emerich DF, Lovisari F, Bell WJ, Fradet T, et al. Seizure-suppressant and neuroprotective effects of encapsulated BDNF-producing cells in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2018;9:211-24. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.03.001>
41. Santos VR, santana Melo I, Pacheco ALD, de Castro OW. Life and death in the hippocampus: What's bad? *Epilepsy & Behavior*. 2021;121:106595. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106595>
42. de Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, Vannucci Campos D, Fernandes J, Cabral FR, Arida RM. Resistance exercise reduces seizure occurrence, attenuates memory deficits and restores BDNF signaling in rats with chronic epilepsy. *Neurochemical Research*. 2017;42:1230-9. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2165-9>
43. de Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, Vannucci Campos D, Fernandes J, Cabral FR, Arida RM. Physical exercise alters the activation of downstream proteins related to BDNF-TrkB signaling in male Wistar rats with epilepsy. *Journal of Neuroscience Research*. 2018;96(5):911-20. <https://doi.org/10.1002/jnr.24196>
44. Cavalcante BRR, Improtá-Caria AC, de Melo VH, De Sousa RAL. Exercise-linked consequences on epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2021;121:108079. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108079>
45. Ji N, Luan J, Hu F, Zhao Y, Lv B, Wang W, et al. Aerobic exercise-stimulated Klotho upregulation extends life span by attenuating the excess production of reactive oxygen species in the brain and kidney. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(4):3511-7. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6597>
46. Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2007;128(3):267-75. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.12.006>
47. van den Bogard F, Hamer HM, Sassen R, Reinsberger C. Sport and physical activity in epilepsy. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(1-2):1-6. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0001>