

## بررسی تاثیر فعاليت بدنی و ورزش بر سلامت مغز و کارکرد آن

پروین احمدی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

فعالیت بدنی parvinahmadi@gmail.com

### خلاصه

فعالیت بدنی در بیشتر تاریخ گونه ما، نقش محوری در زندگی آن داشته و بنابراین فیزیولوژی ما را در طول تکامل شکل داده است. با این حال، اخیراً پیامدهای سلامتی سبک زندگی بی تحرک و رژیم های غذایی بسیار پرانرژی آشکار شده است. همچنین اذعان شده است که سبک زندگی و رژیم غذایی می توانند باعث تغییرات اپی ژنتیکی شوند که ساختار کروماتین و بیان ژن را تغییر می دهند و در نتیجه حتی پیامدهای متابولیکی ارثی را نیز ایجاد می کنند. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که فعالیت بدنی می تواند حداقل برخی از اثرات ناخواسته سبک زندگی بی تحرک را معکوس کند و همچنین می تواند در به تأخیر انداختن پیری مغز و آسیب های دژنراتیو مانند بیماری آلزایمر، دیابت و ام اس نقش داشته باشد. مهمتر از همه، فعالیت بدنی فرآیندهای شناختی و حافظه را بهبود می بخشد، اثرات ضد درد و ضد افسردگی دارد و حتی باعث ایجاد حس تندرستی می شود و به اصل باستانی "عقل سالم در بدن سالم" قدرت می بخشد. در این بررسی، ما مکانیسم های بالقوه ی زیربنایی اثرات فعالیت بدنی بر سلامت مغز را مورد بحث قرار خواهیم داد و بر هورمون ها، نوروتروفین ها و انتقال دهنده های عصبی که آزادسازی آنها توسط فعالیت بدنی تنظیم می شود، و همچنین مسیرهای درون و برون سلولی که بیان برخی از ژن های درگیر را تنظیم می کنند، تمرکز خواهیم کرد.

**کلمات کلیدی:** فعالیت بدنی؛ سلامت مغز؛ میوکین ها؛ BDNF؛ آیریزین؛ لاکتات؛ ورزش و تخریب عصبی؛ ورزش و پیری

## ۱. مقدمه

کشف سیستم عصبی به پزشکان و فیلسوفان یونان باستان، آلکمائون، پراکساگوراس، هروفیلوس<sup>۱</sup> [۱،۲] و اراسیستراتوس<sup>۲</sup> [۲] برمی گردد. هروفیلوس (حدود ۳۳۵ تا ۲۸۰ پیش از میلاد)، به ویژه با تشریح اجساد انسان، توانست ساختار مغز و اعصاب را توصیف کند و متوجه شود که اعصاب حرکتی به عضلات متصل هستند، در حالی که سایر اعصاب (اعصاب حسی) به اندام‌ها می‌روند و مسئول احساس هستند. او دیدگاه مغزمحوری از ذهن را ترویج داد [۱،۲،۳،۴،۵] و جالب توجه است که معتقد بود ورزش و رژیم غذایی سالم برای حفظ سلامت بدن و ذهن سالم اساسی هستند [۳].

در طول قرن‌ها، این ایده بارها تکرار شده است. با این حال، ما اخیراً شروع به درک دلایل سلولی و مولکولی مضر بودن زندگی بی‌تحرك برای سلامت انسان کرده‌ایم و دریافته‌ایم که فعالیت بدنی می‌تواند یک داروی قدرتمند برای خنثی کردن اثرات آن باشد. در واقع، این تعجب‌آور نیست، زیرا توانایی گونه‌ها برای زنده ماندن در محیط‌های مختلف، فرار از شکارچیان و جستجوی غذا به توانایی انجام فعالیت بدنی وابسته بوده و هنوز هم وابسته است، و بنابراین فعالیت بدنی فیزیولوژی ما را شکل داده است [۶]. با توجه به این نکته که انسان‌های مدرن نه تنها مغز بسیار بزرگی دارند، بلکه ظرفیت استقامتی قابل توجهی نیز دارند، پیشنهاد شده است که فعالیت بدنی نیز مغز ما را شکل داده است: به عنوان مثال، گزارش شده است که ظهور ویژگی‌های اسکلتی مرتبط با ظرفیت استقامتی در تکامل با افزایش اندازه مغز در انسان‌هایی مانند هومو اراکتوس مرتبط بوده است [۷،۸،۹]. همانطور که توسط هیل و پولک گزارش شده است [۹]، آمادگی هوازی (مورد نیاز برای فعالیت استقامتی موفق) و ظرفیت هوازی (که به عنوان حداکثر مصرف اکسیژن در طول ورزش، VO2 max اندازه‌گیری می‌شود) با اندازه مغز، هم در انسان و هم در سایر حیوانات، همبستگی دارند. علاوه بر این، پرورش انتخابی در جوندگان برای ظرفیت دویدن استقامتی، هم بر فیزیولوژی عمومی و هم بر مغز آنها تأثیر می‌گذارد و همچنین توانایی‌های شناختی آنها را تقویت می‌کند [۹،۱۰].

جنبه‌ی دیگری از انسان که ممکن است با فعالیت بدنی مرتبط باشد، مربوط به سیستم پوششی است: پوست بی‌موی ما در واقع تبخیر را افزایش می‌دهد، بنابراین امکان پراکندگی گرمای اضافی تولید شده در طول فعالیت‌های استقامتی را فراهم می‌کند [۱۱]؛ در عین حال، پوست بی‌موی تولید عوامل گشادکننده‌ی عروق، مانند اکسید نیتریک<sup>۳</sup> (NO)، را با مکانیسم‌های مختلف تسهیل می‌کند [۱۲]. در این زمینه، تأکید بر این نکته مهم است که وقتی اهمیت فعالیت بدنی در طول تکامل گونه‌ی ما مورد بحث قرار می‌گیرد، تمرکز بر هر حرکتی است که نیاز به فعالیت عضلات اسکلتی ما و صرف انرژی دارد. از سوی دیگر، هر فعالیت برنامه‌ریزی‌شده و ساختاریافته‌ای که به صورت داوطلبانه با هدف بهبود و/یا حفظ آمادگی جسمانی ما انجام می‌شود، باید به عنوان ورزش تعریف شود [۱۳]. بنابراین، بیشتر کارهای تجربی ذکر شده در این بررسی در واقع مربوط به "ورزش" است، زیرا مشاهدات گزارش شده به مجموعه‌ای خاص از فعالیت‌های ساختاریافته، برنامه‌ریزی‌شده و تکراری متکی هستند. با این حال، ورزش تنها زیرمجموعه‌ای از فعالیت بدنی است. بر این اساس، ما هنگام توصیف نتایج مجموعه آزمایش‌های برنامه‌ریزی‌شده از اصطلاح «ورزش» و هنگام بحث در مورد تأثیرات حرکات برنامه‌ریزی‌شده یا برنامه‌ریزی‌نشده عضلات اسکلتی بر سلامت، در زندگی روزمره، از عبارت «فعالیت بدنی» استفاده خواهیم کرد.

<sup>1</sup> Alcmaeon, Praxagoras, Herophilus

<sup>2</sup> Erasistratus

<sup>3</sup> nitric oxide

نشانه‌های روشنی وجود دارد که فعالیت بدنی نیز تأثیرات مهمی بر سلامت مغز انسان در هر سنی دارد و به عنوان مثال، در دستورالعمل‌های فعالیت بدنی برای آمریکایی‌ها، که توسط وزارت بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده<sup>۱</sup> (HHS) در سال ۲۰۱۸ منتشر شده است، گنجانده شده است [۱۴]. جالب توجه است که در این دستورالعمل‌ها، چهار رده سنی، با الزامات مختلف فعالیت بدنی، تعیین شده است: ۱. کودکان پیش‌دبستانی (۳ تا ۵ سال) - آنها باید در طول روز از نظر جسمی فعال باشند تا رشد و نمو را افزایش دهند، همچنین تأکید بر این نکته مهم است که بازی ظرفیت‌های ذهنی و تعاملات اجتماعی را از بسیاری جهات توسعه می‌دهد؛ ۲. کودکان و نوجوانان (۶ تا ۱۷ سال) - آنها باید روزانه ۶۰ دقیقه یا بیشتر فعالیت بدنی متوسط تا شدید انجام دهند که بیشتر آنها باید هوازی باشد و حداقل ۳ روز در هفته فعالیت شدید داشته باشند، از جمله فعالیت‌های بدنی تقویت‌کننده عضلات و استخوان‌ها؛ ۳. بزرگسالان - طبق دستورالعمل‌ها "بزرگسالان باید در طول روز بیشتر حرکت کنند و کمتر بنشینند". آنها باید حداقل ۱۵۰ تا ۳۰۰ دقیقه فعالیت بدنی با شدت متوسط یا ۷۵ تا ۱۵۰ دقیقه فعالیت بدنی هوازی شدید در هفته، همراه با فعالیت‌های تقویت عضلات با شدت متوسط تا زیاد، حداقل ۲ روز در هفته انجام دهند؛ سالمندان - آنها باید تا حد امکان فعالیت‌های هوازی و تقویت عضلات را بر اساس شرایط سلامتی فردی خود انجام دهند. علاوه بر این، دستورالعمل‌ها، تمرینات بدنی را برای زنان در دوران بارداری و پس از زایمان و برای بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های مزمن و/یا معلولیت پیشنهاد می‌کنند [۱۵].

بنابراین، فعالیت بدنی به عنوان یک درمان غیر دارویی برای بیماری‌های مختلف پاتولوژیک و همچنین برای حفظ وضعیت سلامت عمومی توصیه می‌شود. ورزش منظم، آمادگی قلبی-تنفسی و سلامت قلب و عروق را بهبود می‌بخشد [۱۶]، به کاهش شاخص توده بدنی کمک می‌کند [۱۷] و می‌تواند به عنوان یک "داروی" طبیعی ضد التهابی در بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع ۲ (T2DM) و بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) عمل کند [۱۸]. علاوه بر این، با توجه به ارتباط قوی شرایط پاتولوژیک مانند فشار خون بالا با تغییرات سد خونی-مغزی و اختلالات مغزی، فعالیت بدنی می‌تواند اثرات مفیدی بر عملکردهای مغزی-عروقی و شناختی نیز داشته باشد [۱۴]. علاوه بر این، اثرات ضد افسردگی [۱۹] و ضد درد فعالیت بدنی گزارش شده است [۲۰]. با این حال، همچنین پیشنهاد شده است که اثرات ضد التهابی می‌تواند در بین برنامه‌های تمرینی مختلف متفاوت باشد [۲۱] و در حالی که ورزش منظم می‌تواند صلاحیت ایمنی را افزایش داده و خطر ابتلا به عفونت را در مقایسه با سبک زندگی بی‌حرکت کاهش دهد، فعالیت‌های شدید و سنگین حتی می‌تواند اثر معکوس داشته باشد [۲۲] و به طور کلی اثرات منفی بر سلامت داشته باشد [۲۳].

همانطور که در ادامه بحث خواهد شد، نشان داده شده است که هم فعالیت استقامتی (یعنی فعالیت هوازی طولانی مدت، مانند دویدن) و هم ورزش مقاومتی (یعنی ورزشی که در آن فعالیت غالب شامل فشار آوردن در برابر یک نیرو است) باعث افزایش فاکتورهای رشد در گردش (مانند فاکتور رشد شبه انسولین ۱، IGF-1 و نوروتروفین‌ها) مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) می‌شوند که هم در طول رشد و هم در بزرگسالی بر مغز تأثیر می‌گذارند. همین عوامل ممکن است در طول تکامل مغز انسان تباران [۹] تأثیر داشته باشند و می‌توانند در شرایط مختلف بسیاری مانند پیری فیزیولوژیکی، آسیب‌های عصبی و بهبودی پس از آسیب حاد مغزی، بر انعطاف‌پذیری مغز در جوانان و همچنین بزرگسالان تأثیر بگذارند.

<sup>1</sup> Department of Health and Human Services

در این بررسی، مکانیسم‌های سلولی و مولکولی فرضی زیربنایی اثرات ذکر شده فعالیت بدنی بر سیستم عصبی را با تمرکز بر ژن‌های شناخته شده دخیل، و همچنین بر اثرات اپی‌ژنتیکی ناشی از متیلاسیون DNA، تغییرات و تبادل پس از ترجمه هیستون، و بر نقش احتمالی RNAهای غیر کدکننده مورد بحث قرار خواهیم داد.

## ادبیات پژوهش

### ۱- انعطاف‌پذیری مغز، نوروزن بزرگسالان و فعالیت بدنی

ظرفیت مغز برای سازگاری با شرایط دائماً در حال تغییر، که به عنوان انعطاف‌پذیری مغز شناخته می‌شود، به توانایی نورون‌ها در تغییر قدرت و ترکیب اتصالات خود در پاسخ به محرک‌های خارجی و داخلی بستگی دارد. تقویت طولانی‌مدت<sup>۱</sup> (LTP) در اثربخشی سیناپسی، پایه فیزیولوژیکی یادگیری و حافظه را تشکیل می‌دهد. یک راه مهم برای تنظیم عملکرد نورونی، سیگنال‌دهی سیناپس به هسته وابسته به فعالیت است که می‌تواند هم در عنصر پس‌سیناپسی و هم در عنصر پیش‌سیناپسی ایجاد شود [۲۳، ۲۴]. این سیگنال‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند موارد زیر تولید می‌شوند (i): امواج کلسیم به دلیل آزادسازی کلسیم ناشی از کلسیم<sup>۲</sup> (CIRC) از شبکه آندوپلاسمی (ER) [۲۵]؛ (ii) انتقال رتروگرا پروتئین‌ها (به عنوان مثال، Jacob، CREB Regulated Transcriptional Coactivator 1، CRT1)؛ پروتئین برهمکنش‌کننده Abi1، Abelson 1؛ پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، پروتئین مرتبط با دامنه درون سلولی ۱، AIDA-1؛ و فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از سلول‌های B فعال‌شده، (NF-κB)؛ این پروتئین‌ها پس از فعالیت سیناپسی، پس از ترجمه اصلاح می‌شوند و به هسته منتقل می‌شوند، جایی که بر رونویسی ژن و پس از آن بر انعطاف‌پذیری سیناپسی عمل می‌کنند [۲۶]؛ (iii) تشکیل و انتقال وابسته به میکروتوبول کمپلکس‌های mRNA-پروتئین، که پس از خروج از هسته، به حاشیه نورونی منتقل می‌شوند، جایی که رونوشت‌های بالغ در حالت سرکوب‌شده، در پاسخ به سیگنالینگ موضعی، از طریق فعال‌سازی وابسته به فعالیت آنزیم‌های خاص، می‌توانند اصلاح شوند، به عنوان مثال، با فسفوریلاسیون، و mRNAها می‌توانند ترجمه شوند؛ برخی از پروتئین‌های تازه سنتز شده می‌توانند در سیناپس تجمع یابند، در حالی که برخی دیگر می‌توانند به هسته بازگردند تا ساختار و بیان کروماتین را تغییر دهند [۲۷]. با تنظیم سیگنالینگ سیناپس به هسته، همه این رویدادها برای اینکه فعالیت سیناپس منجر به برنامه‌های بیان ژن خاص لازم برای یادگیری و حافظه شود، بسیار مهم هستند. مطابق با این ایده، اختلال در عملکرد این پروتئین‌های سیگنالینگ باعث ناتوانی ذهنی، اختلالات روانپزشکی یا تخریب عصبی می‌شود [۲۸]. از سوی دیگر، می‌توانیم فرض کنیم که افزایش عملکرد آنها، به عنوان مثال به عنوان پاسخی به فعالیت بدنی، می‌تواند عملکرد و انعطاف‌پذیری مغز را نیز افزایش دهد.

<sup>1</sup> The long-term potentiation

<sup>2</sup> calcium-induced calcium release

در گذشته، به طور کلی پذیرفته شده بود که نورون‌های جدید نمی‌توانند در بزرگسالان برای جایگزینی سلول‌های در حال مرگ تولید شوند و این محدودیت همچنین به عنوان علت اصلی تخریب عصبی و همچنین زوال شناختی در جمعیت سالمندان در نظر گرفته می‌شد. با این حال، از دهه ۱۹۶۰، بسیاری از محققان داده‌هایی را ارائه کردند که نشان می‌دهد در تمام پستانداران مورد تجزیه و تحلیل، نورون‌های جدید می‌توانند در ناحیه زیر دانه‌ای<sup>۱</sup> (SGZ) شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ و در ناحیه زیر بطنی<sup>۲</sup> (SVZ) بطن‌های جانبی، در دوران پس از تولد و بزرگسالی تولید شوند [۲۹]. به طور خاص، نشان داده شده است که نورون‌های متولد شده در SGZ تمایز یافته و در شبکه عصبی محلی هیپوکامپ ادغام می‌شوند. این یافته‌ها بسیار مهم هستند زیرا هیپوکامپ برای تشکیل انواع خاصی از حافظه، مانند حافظه اپیزودیک و حافظه فضایی، اساسی است [۳۰]. علاوه بر این، یادگیری وابسته به هیپوکامپ یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی نورون‌های هیپوکامپ است [۳۱]: زندگی در محیط‌هایی که یادگیری را تحریک می‌کنند، در موش‌ها، بقای نورون‌هایی را که در بزرگسالی از سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) متولد می‌شوند، افزایش می‌دهد [۳۲]. اکنون، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که فعالیت بدنی، عمدتاً به دلیل عواملی که توسط عضلات منقبض آزاد می‌شوند می‌تواند عملکردهای مغز، مانند حافظه و توجه را در کودکان و بزرگسالان بهبود بخشد [۳۳].

## ۲- فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)

فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز<sup>۳</sup> یک نوروتروفین است که در تمام جنبه‌های مهم نوروپلاستیسته، از نورون‌های گرفته تا بقای نورونی، از سیناپتوز گرفته تا شناخت، و همچنین در تنظیم هموستاز انرژی نقش دارد. هم در انسان و هم در جوندگان، ژن BDNF شامل نه اگزون است که هر کدام پروموتور مخصوص به خود را دارند. در نتیجه این ساختار ژنی، گونه‌های زیادی از رونوشت‌های بالغ شناخته شده‌اند، حتی اگر محصول ترجمه نهایی برای همه آنها یکسان باشد [۳۴]. با این حال، وجود پروموتورهای مختلف از نظر تنظیم زمانی و مکانی، از جمله احتمال استفاده از پروموتورهای مختلف در انواع مختلف سلول و مناطق مغزی، مهم است [۱۲]. به نظر می‌رسد افزایش BDNF با حجم تمرین (که با «شدت + مدت + فراوانی» فعالیت مشخص می‌شود) مرتبط است [۱۱]. با این حال، همچنین گزارش شده است که بیشترین پاسخ‌ها توسط افراد آموزش‌دیده ارائه می‌شود، در حالی که افراد عمدتاً کم‌تحرک پاسخ کمتری یا حتی هیچ پاسخی نشان نمی‌دهند [۲۳]. جالب توجه است که تمرین با مهارت‌های باز (مثلاً بدمینتون) سطح BDNF را بیشتر از تمرین با مهارت‌های بسته (مثلاً دویدن) افزایش می‌دهد، احتمالاً به این دلیل که فعالیت‌های با مهارت‌های باز نیاز به توجه بیشتر برای مواجهه با موقعیت‌های دائماً در حال تغییر دارند [۲]، و احتمالاً به این دلیل که لذت‌بخش‌تر هستند. با این حال، همانطور که در ستون «نتیجه‌گیری» (جملات با حروف پررنگ) مشهود است، تنوع زیادی از مطالعات مختلف پدیدار می‌شود. به طور کلی، به نظر می‌رسد افزایش BDNF با افزایش نیازهای کاتابولیک و با تولید بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در نتیجه افزایش فعالیت میتوکندری مرتبط است. سپس، در مغز، BDNF بیونز میتوکندری را تحریک می‌کند و به عنوان یک متابوتروفین عمل می‌کند تا اثرات ورزش بر شناخت را میانجی‌گری کند [۳۵]

## ۳- میکروRNA ها و ورزش

<sup>1</sup> sub-granular zone

<sup>2</sup> sub-ventricular zone

<sup>3</sup> Brain-Derived Neurotrophic Factor

اخیراً ژائو و همکارانش [۳۶] با استفاده از توالی‌یابی عمیق، شناسایی ژنومی miRNAهایی را به دست آوردند که غلظت آنها در مغز موش صحرایی در پاسخ به تمرین‌های متناوب با شدت بالا (HIST) در مقایسه با گروه کنترل طبیعی (NC) تغییر می‌کند. نویسندگان مجموعه بزرگی از miRNAها را شناسایی کردند که از این تعداد، ۳۴ مورد در سطوح کاملاً متفاوتی در دو شرایط بیان شدند. ۱۶ مورد از این گونه‌های اخیر در موش‌های HIST افزایش بیان و ۱۸ مورد کاهش بیان داشتند [۲۵]. در میان miRNAهایی که تغییر بیان قابل توجهی را متحمل شدند، برخی از آنها قبلاً توسط محققان دیگر گزارش شده بودند که برای عملکردهای مغز مهم هستند: به طور خاص، خانواده miR-200 برای تنظیم نوروزن مغز پیشین پس از تولد [۲۲]، تمایز و تکثیر نورون‌ها [۱۵]، انعطاف‌پذیری در طول رشد عصبی [۱۳] و نوروزن بویایی [۱] توصیف شده‌اند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد miR-200b و miR200c اثر محافظت عصبی دارند [۱۰]. در واقع، بیشتر اهداف پیش‌بینی‌شده miRNAهای کنترل‌شده توسط فعالیت بدنی، ژن‌های مرتبط با عملکرد مغز/عصب هستند که قبلاً در بالا به آنها اشاره شد، مانند BDNF، Igf-1، ngf، c-fos. برخی از این ژن‌ها همچنین توسط miR-483، یکی دیگر از miRNAهایی که در موش‌های HIST کاهش بیان یافته است، هدف قرار می‌گیرند [۱۶]. جالب توجه است که به نظر می‌رسد ورزش با تعدیل بیان miR-21 [۳۷] و miR-34a [۳۸] در هیپوکامپ، اثرات آن بر شناخت آسیب مغزی تروماتیک و پیری را کاهش می‌دهد.

#### ۴-ژن‌های دخیل در بیورژن میتوکندری و لیزوزوم

از دهه ۱۹۵۰، کاهش عملکردهای اکسیداتیو میتوکندری یکی از علل اصلی پیری سلول در نظر گرفته شده است [۲۳]. کمپلکس‌های تنفسی (و به ویژه کمپلکس‌های نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلوئید، NADH، دهیدروژناز و سیتوکروم C اکسیداز) با افزایش سن در بسیاری از بافت‌ها، از جمله مغز - که عمدتاً به متابولیسم اکسیداتیو وابسته است - کاهش می‌یابند که به ویژه به این کاهش حساس است [۱۶]. علاوه بر این، DNA میتوکندری (mtDNA) با افزایش سن جهش‌هایی را تجمع می‌دهد و این دلیل دیگری برای عملکرد غیرطبیعی میتوکندری است [۲۱]. توقف شکافت [۲۲] و میتوکندری غیرطبیعی دونات شکل [۱۷] در قشر جلوی مغز حیوانات مسن مشاهده شده است. تغییرات میتوکندری از انواع مختلف نیز در انواع آسیب‌شناسی‌های مغزی مشاهده شده است [۱۸].

#### ۵-انقباض عضلات و تولید میوکین‌ها

عضله اسکلتی فراوان‌ترین بافت بدن است و نقش اساسی در حفظ وضعیت صحیح بدن و حرکت ایفا می‌کند. علاوه بر این، عملکرد متابولیکی مرکزی دارد، زیرا در پاسخ به انسولین پس از غذا، گلوکز را از خون می‌گیرد و آن را به عنوان گلیکوژن تجمع می‌دهد. در نتیجه، از دست دادن عضلات اسکلتی مرتبط با سن (که به عنوان سارکوپنی شناخته می‌شود) نه تنها بر ثبات و حرکت بدن تأثیر می‌گذارد، بلکه ممکن است علت هایپرگلیسمی نیز باشد. از سوی دیگر، ورزش با فعال کردن انتقال GLUT4 به غشای پلاسما، که تا حدی مستقل از انسولین است، جذب گلوکز را در عضلات اسکلتی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود می‌بخشد [۶].

انواع مختلفی از فیبرها در عضله اسکلتی وجود دارند که از نظر خواص متابولیکی و انقباضی با هم متفاوت هستند: فیبرهای اکسیداتیو کند انقباض (SO) دارای محتوای بالایی از میتوکندری و میوگلوبین هستند و عروق بیشتری دارند، فیبرهای گلیکولیتیک تند انقباض (FG) دارای متابولیسم مبتنی بر گلیکولیز هستند و در نهایت فیبرهای گلیکولیتیک اکسیداتیو تند انقباض (FOG) دارای خواص میانی هستند [۴]. فیبرهای عضله اسکلتی همچنین بر اساس ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین میوزین (MHC) که تولید می‌کنند طبقه‌بندی می‌شوند: فیبرهای نوع I، فیبرهای نوع IIA و فیبرهای نوع IIX/IIIB که تقریباً به ترتیب مربوط به فیبرهای SO، FOG و FG هستند. انواع دیگر MHC در طول جنین‌زایی یا در طول بازسازی عضله بیان می‌شوند [۸]. نکته قابل توجه این است که به نظر می‌رسد نوع ورودی دریافتی از عصب حرکتی نیز برای فیبرهای مختلف متفاوت است: به نظر می‌رسد نوع I مقدار زیادی ورودی را با فرکانس پایین دریافت می‌کند، در حالی که به نظر می‌رسد نوع II ورودی‌های کوتاه را با فرکانس بالا دریافت می‌کند [۷]. علاوه بر این، خواص انقباضی فیبرهای عضلانی نه تنها به ایزوفرم‌های پروتئین‌های انقباضی بیان شده بستگی دارد، بلکه به ایزوتایپ‌های بسیاری از پروتئین‌های دیگر، مانند پروتئین‌های دخیل در انتقال کلسیم و متابولیسم پایه نیز وابسته است. این تفاوت‌ها همچنین به تفاوت‌های اپی‌ژنتیکی بستگی دارد که بر میزان رونویسی ژن‌های فعال نیز تأثیر می‌گذارند. به عنوان مثال، گزارش شده است که تحرک RNA پلیمراز II (Pol II) در طول رونویسی ژن کدکننده PGC-1 $\alpha$  بین عضلات اسکلتی تند انقباض و کند انقباض متفاوت است، بنابراین بر کارایی بیان ژن تأثیر می‌گذارد [۱۹].

### ۳- روش پژوهش

این پژوهش به روش کتابخانه‌ای بود. در روش کتابخانه‌ای، منابع اطلاعاتی از مجموعه کتب، مقالات، گزارش‌ها، پایان‌نامه‌ها و سایر موارد در دسترس کتابخانه جمع‌آوری می‌شوند. این منابع معمولاً توسط کتابداران یا کارشناسان اطلاعاتی جستجو و انتخاب می‌شوند و سپس در کتابخانه به منظور استفاده عموم قرار می‌گیرند. کلیه منابع در دسترس با استفاده از کلمات کلیدی مناسب در این مقاله توصیفی آورده شده است.

### ۴- یافته‌ها

#### چند نمونه از اثرات ورزش بر روی بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون و ام‌اس

شواهدی که نشان می‌دهد ورزش منظم می‌تواند به پیشگیری و حتی درمان اختلالات عصبی کمک کند، در سال‌های اخیر قوی‌تر شده است. در عین حال، تحقیقات زیادی بر مکانیسم‌های زیربنایی توانایی فعالیت بدنی در بهبود علائم بیماری‌های نورودژنراتیو تمرکز دارند تا بهترین پروتکل‌های قابل اجرا برای بیماران را پیدا کنند.

#### ۱- بیماری آلزایمر (AD)

ورزش با تحریک نورون‌ها و افزایش همزمان BDNF و FNDC5، شناخت را در مدل موشی بیماری آلزایمر (AD) بهبود می‌بخشد [۱۱]. به عنوان مثال، تزریق FNDC5 به داخل بطن مغزی یا ورید دمی، امکان بهبود اختلالات حافظه و انعطاف‌پذیری سیناپسی را در مدل موشی آلزایمر فراهم کرد [۱۲]. از آنجایی که ورزش، همانطور که قبلاً در بخش ۳ مورد بحث قرار گرفت، آزادسازی آیریزین از عضله را تحریک می‌کند، ممکن است که نقش مفید ورزش، حداقل تا حدی، به دلیل این میوکین باشد [۱۳]. جالب توجه است که اثرات آیریزین را می‌توان به آزادسازی کمتر سیتوکین‌های التهابی توسط آستروسیت‌ها نیز نسبت داد - نشان داده شده است که آیریزین اثرات محافظتی بر کشت‌های نورون‌های هیپوکامپ تحت درمان با پپتید Aβ دارد، تنها زمانی که همزمان با محیط کشت شرطی شده آستروسیت تجویز شود [۱۴].

## ۲- بیماری پارکینسون (PD)

بیماری پارکینسون (PD) دومین اختلال نورودژنراتیو شایع است و شامل تخریب گسترده نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه، در مغز میانی است [۲۴]. اگرچه علت اولیه هنوز ناشناخته است، اما نشانه‌های ژنتیکی و محیطی می‌توانند نقش داشته باشند. برخی از موارد خانوادگی، جهش‌هایی را در ژن کدکننده α-سینوکلئین، پروتئینی که عمدتاً در پایانه‌های پیش‌سیناپسی یافت می‌شود، نشان می‌دهند. پروتئین جهش‌یافته مستعد تجمع است و تمایل به تشکیل اجسام به اصطلاح لوی دارد که در تخریب نورون‌ها نقش دارند [۳۴].

## ۳- بیماری هانتینگتون (HD)

بیماری هانتینگتون یک اختلال ژنتیکی کشنده است که به دلیل جهش اتوزومال غالب ایجاد می‌شود که گسترش تکرارهای پلی‌گلوتامین را در ناحیه کدکننده هانتینگتین (HTT) تعیین می‌کند [۲۲]. ویژگی‌های بالینی بیماری هانتینگتون شامل نقص‌های حرکتی قابل توجه همراه با تغییرات غیرحرکتی، مانند ناتوانی‌های شناختی، روانی و رفتاری است که ممکن است قبل از تشخیص به تدریج بدتر شوند و منجر به محدودیت‌هایی در فعالیت‌های روزانه شوند [۳۲]. فیزیوتراپی و مداخلات ورزشی دهه‌ها پیش در درمان گنجانده شدند تا استقلال بیمار در فعالیت‌های روزمره حفظ شود و در عین حال آسیب‌های عملکرد حرکتی کاهش یابد. در واقع مشخص است که یک سبک زندگی غیرفعال ممکن است منجر به شروع زودتر بیماری هانتینگتون شود. در حالی که، مانند سایر بیماری‌های عصبی، ورزش تأثیر مثبتی دارد [۳۳]. مطالعات اخیر بر اساس این پیشنهاد که هر دو می‌توانند در بیماران هانتینگتون مفید باشند، بر روی روش‌های تمرین ورزشی مقاومتی و استقامتی تمرکز کرده‌اند. همه نتایج افزایش قابل توجهی در حجم ماده خاکستری و بهبود قابل توجهی در یادگیری و حافظه کلامی پس از تمرین طولانی مدت نشان دادند [۳۴].

## ۴- مولتیپل اسکلروزیس (MS)

بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) که فعالیت بدنی منظم دارند، کیفیت زندگی بهتری با خستگی و افسردگی کمتر نسبت به افراد کم‌تحرك دارند [۳۹]. یک مطالعه آزمایشی با بیماران مبتلا به MS عودکننده-بهبودیابنده نشان داد که ورزش همچنین ممکن است با افزایش اریتروپویتین، التهاب و تخریب عصبی را کاهش دهد [۳۹].

## ۵- تولید وابسته به ورزش دوپامین، اندوکannabinoids و اپیوئیدها: تأثیر بر خلق و خو، بی‌دردی و شادی

علاوه بر بهبود تناسب اندام و مهارت‌های یادگیری و حافظه، به خوبی مستند شده است که ورزش می‌تواند تغییراتی در وضعیت ذهنی ایجاد کند، اضطراب را کاهش دهد و حس کلی تندرستی ایجاد کند. علاوه بر این، می‌تواند بی‌دردی را القا کند. مکانیسم‌های دقیق درگیر هنوز به طور کامل درک نشده‌اند، اما چند مولکول، که احتمالاً به صورت هم‌افزایی عمل می‌کنند، شناسایی شده‌اند و در حال حاضر به عنوان واسطه‌های احتمالی این اثرات بیشتر ورزش مورد مطالعه قرار می‌گیرند. نورون‌های تولیدکننده دوپامین (DA) در نواحی مشخصی از قشر مغز وجود دارند، اما بیشتر در مغز میانی شکمی متمرکز هستند، جایی که در هسته‌های مختلف قرار گرفته‌اند. دو گروه اصلی، پارس کامپکت جسم سیاه (SNc) و ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) را تشکیل می‌دهند. نورون‌های دوم، پروجکشن‌هایی را به هسته اکومبنس جسم مخطط شکمی میانی، و همچنین به سیستم لیمبیک و قشر پیش‌پیشانی ارسال می‌کنند که بیشتر در تنظیم عملکردهای عاطفی، مرتبط با پاداش و شناختی نقش دارند. نورون‌های دوپامینرژیک SNc، که عمدتاً عملکرد حرکتی را تنظیم می‌کنند، مسیر نیگرواستریاتال را تشکیل می‌دهند و نورون‌های واقع در هسته دمی و جسم مخطط پشتی-جانبی را عصب‌دهی می‌کنند [۴۰].

## ۵- نتیجه‌گیری‌ها و پیشنهادها

در نتیجه، ورزش منظم اثرات مثبت متنوعی بر بدن انسان دارد، از تنظیم آمادگی قلبی-تنفسی و قلبی عروقی گرفته تا بهبود قند خون و پاسخ به انسولین. علاوه بر این، همانطور که بحث شد، این روشی برای حفظ نه تنها یک بدن سالم، بلکه یک ذهن سالم نیز در هر سنی است. به طور خاص، می‌تواند یک استراتژی غیر دارویی (و گاهی اوقات لذت‌بخش) برای به تأخیر انداختن اثرات پیری فیزیولوژیکی و تخریب عصبی پاتولوژیک بر سلامت مغز باشد. با این حال، اگرچه تجویزهای ورزشی (شامل فراوانی، شدت، نوع و زمان) برای مثال برای افراد مبتلا به فشار خون بالا ارائه شده است، اما هنوز نمی‌توانیم به تجویزهای ورزشی خاصی برای به حداکثر رساندن اثرات مثبت فعالیت بدنی بر شناخت اشاره کنیم [۲۳]. پروتکل‌های مورد استفاده در آزمایش‌های گزارش شده در این بررسی، و همچنین افراد و نشانگرهای مورد مطالعه (جدول ۱ و جدول ۲) در واقع کاملاً متفاوت هستند، بسیاری از مطالعات آموزنده بر جوندگان متکی بوده‌اند و هنوز بر روی انسان‌ها انجام نشده‌اند. بنابراین، مطالعات بیشتر برای ارزیابی دقیق‌تر چگونگی تغییر عوامل مؤثر بر عملکرد مغز در پاسخ به نوع، شدت و زمان ورزش ضروری است. همچنین مطالعات بیشتر برای درک تعامل بین مولکول‌های زیادی که سطوح آنها در طول/بعد از ورزش تغییر می‌کند، حتی در جهت‌های مخالف، مورد نیاز است. در واقع، فعالیت بدنی اثرات سلولی و مولکولی متنوعی را هم در محیط پیرامونی و هم در مغز القا می‌کند.

همانطور که دیدیم، هر مولکول/گروهی از مولکول‌ها احتمالاً بر جنبه‌های مختلفی از عملکرد مغز تأثیر می‌گذارد، اما اثرات هم‌افزایی آنها به سلامت مغز به طور کلی کمک می‌کند. در میان همه این عوامل، به نظر می‌رسد نقش کلیدی توسط BDNF ایفا می‌شود - به عنوان یک اثر ورزش، این مولکول اخیر در محیط پیرامونی تولید می‌شود و می‌تواند از سد خونی مغزی نیز عبور کند. علاوه بر این، مقداری BDNF به دلیل تأثیر سایر مولکول‌ها، که برخی از آنها به طور مشابه در محیط پیرامونی، به روشی وابسته به فعالیت بدنی آزاد می‌شوند، مستقیماً در مغز تولید می‌شود و سپس از سد خونی مغزی عبور می‌کند، جایی که بر عملکرد پروتئین‌های ساکن چه در سطح رونویسی و چه پس از رونویسی تأثیر می‌گذارد.

نکته قابل توجه این است که همه این اثرات به شرایط فیزیکی قبل از ورزش هر فرد نیز بستگی دارد.

در این زمینه، یک مسئله دیگر از مشکلات واقعی افراد مسن و بیماران مبتلا به تخریب عصبی برای انجام ورزش داوطلبانه ناشی می‌شود. جالب توجه است که یک مقاله اخیر گزارش داده است که تحریک الکتریکی عصبی-عضلانی (NMES) می‌تواند غلظت سرمی BDNF و لاکتات را حتی بیشتر از ورزش داوطلبانه افزایش دهد و بنابراین می‌تواند راه حلی برای افرادی باشد که نمی‌توانند در ورزش‌های با شدت بالا شرکت کنند یا حتی قادر به انجام هیچ ورزشی نیستند [۴۰]. همچنین باید در نظر داشت که درصد قابل توجهی از افرادی که سبک زندگی کم‌تحرک و وابسته به کامپیوتر دارند، فعالیت بدنی را نه تنها سخت، بلکه خسته‌کننده نیز می‌دانند و بنابراین انگیزه‌ای برای ورزش ندارند. از این منظر، یک پیشنهاد چالش‌برانگیز در یک مقاله اخیر ارائه شده است که در آن نویسندگان گزارش داده‌اند که یک تمرین مبتنی بر واقعیت مجازی می‌تواند برای افرادی که نمی‌توانند و/یا دوست ندارند حرکت کنند، مفید باشد [۳۱]. یعنی، آنها به نوع خاصی از بازی‌های ویدیویی دوکاره (بازی‌های ورزشی) اشاره می‌کنند که از طرف بازیکن، به درجه خاصی از حرکت با اجزای فیزیکی متغیر نیز نیاز دارند. نویسندگان پیشنهاد می‌کنند که بازی‌های ورزشی می‌توانند برای کودکانی که دارای اختلال در عملکردهای حرکتی هستند، برای افرادی که تحت توانبخشی قرار می‌گیرند و برای سالمندان نیز مفید باشند [۳۳]. شاید امکان انجام فعالیت بدنی در چارچوب یک بازی مجازی بتواند در مورد کودکان و نوجوانان دارای معلولیت ذهنی (ID) نیز مفید باشد؛ گزارش شده است که کودکان دارای معلولیت ذهنی متوسط تا شدید نیز از آمادگی جسمانی پایین رنج می‌برند [۳۲]. نکته قابل توجه این است که اکنون می‌دانیم که درمان‌های دارویی باید به دلیل تفاوت‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی مؤثر بر پاسخ به داروها، به طور ایده‌آل بر روی بیماران خاص شکل داده شوند. وقتی صحبت از فعالیت بدنی می‌شود، تنظیم نسخه‌ها برای افراد حتی دشوارتر است زیرا توانایی انجام ورزش و همچنین نتایج ورزش احتمالاً به مجموعه وسیع‌تری از ژن‌ها (و تنظیمات اپی‌ژنتیکی آنها) بستگی دارد. به عنوان مثال، پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در تعدادی از ژن‌هایی که پروتئین‌های دخیل در رابطه فعالیت بدنی/تناسب اندام را رمزگذاری می‌کنند، مانند ژن‌های رمزگذاری BDNF و آلل e4 آپولیپوپروتئین apoE یا ژن‌های رمزگذاری پروتئین‌های عضلانی مانند اکتینین [۳۳] مشاهده شده است. این ملاحظات وقتی بر سیستم عصبی تمرکز می‌کنیم، بسیار دقیق‌تر می‌شوند - هر مغزی به دلیل ویژگی‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی که در طول زندگی ما انباشته می‌شوند، منحصر به فرد است، به عنوان تأثیر یادگیری و تجربیاتی که ذهن ما را شکل می‌دهند [۳۴]. اکنون، اگرچه این مفاهیم در سطح نظری واضح هستند، اما کاربردهای عملی هنوز در مراحل ابتدایی خود هستند، حتی اگر به سرعت در حال پیشرفت باشند. در آینده، مدل‌های حیوانی مطمئناً برای مطالعه همبستگی بین ژن‌های خاص و نتایج ورزش مفید خواهند بود. از سوی دیگر، مطالعات بیشتر روی انسان‌ها مفید خواهد بود، مشروط بر اینکه از مداخلات همگن‌تر و روش‌های اندازه‌گیری استاندارد برای ارزیابی تغییرات وابسته به ورزش پارامترهای کلیدی استفاده شود.

در نهایت، با افزایش امید به زندگی در سراسر جهان، برای همه ما بسیار مهم است که استقلال را در فعالیتهای روزمره زندگی و احساس رفاه تا حد امکان حفظ کنیم. از آنجایی که فعالیت بدنی می‌تواند به وضوح در بهبود آمادگی جسمانی و همچنین وضعیت روانی نقش داشته باشد، باید یک وظیفه اجتماعی و سیاسی باشد تا شرایطی را فراهم کنیم که امکان تحقق برنامه‌های ورزش بدنی را برای کل جمعیت و به ویژه برای سالمندان و کودکان فراهم کند. به طور خاص، ما پیشنهاد می‌کنیم که هم افراد سالم و هم بیماران توسط پزشکان به انجام فعالیت بدنی تشویق شوند، که این امر بر تأثیر و اثربخشی بیشتر ورزش متوسط و منظم در مقایسه با فعالیتهای شدید و شدید تأکید دارد.

## ۱۲. مراجع

1. Panegyres, K.P.; Panegyres, P.K. The Ancient Greek discovery of the nervous system: Alcmaeon, Praxagoras and Herophilus. *J. Clin. Neurosci.* **2016**, *29*, 21–24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Wills, A. Herophilus, Erasistratus, and the birth of neuroscience. *Lancet* **1999**, *354*, 1719–1720. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. Russo, L. *The Forgotten Revolution*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany; New York, NY, USA, 2003; ISBN 3-540-20068-1. [[Google Scholar](#)]
4. Von Staden, H. *Herophilus: The Art of Medicine in Early Alexandria*, 1st ed.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2008; ISBN 9780521041782. [[Google Scholar](#)]
5. Reveron, R.R. Herophilus and Erasistratus, pioneers of human anatomical dissection. *Vesalius* **2014**, *20*, 55–58. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
6. Neufer, P.D.; Bamman, M.M.; Muoio, D.M.; Bouchard, C.; Cooper, D.M.; Goodpaster, B.H.; Booth, F.W.; Kohrt, W.M.; Gerszten, R.E.; Mattson, M.P.; et al. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell Metab.* **2015**, *22*, 4–11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
7. Bramble, D.; Lieberman, D.E. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature* **2004**, *432*, 345–352. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Raichlen, D.A.; Polk, J.D. Linking brains and brawn: Exercise and the evolution of human neurobiology. *Proc. Biol. Sci.* **2013**, *280*, 20122250. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Hill, T.; Polk, J.D. BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains. *Am. J. Phys. Anthropol.* **2019**, *168* (Suppl. 67), 47–62. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Wikgren, J.; Mertikas, G.G.; Raussi, P.; Tirkkonen, R.; Äyräväinen, L.; Peltto-Huikko, M.; Koch, L.G.; Britton, S.L.; Kainulainen, H. Selective breeding for endurance running capacity affects cognitive but not motor learning in rats. *Physiol. Behav.* **2012**, *106*, 95–100. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
11. Carrier, D.R. The Energetic Paradox of Human Running and Hominid Evolution. *Curr. Anthropol.* **1984**, *25*, 483–495. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Wheeler, P.E. The thermoregulatory advantages of hominid bipedalism in open equatorial environments: The contribution of increased convective heat loss and

- cutaneous evaporative cooling. *J. Hum. Evol.* **1991**, 21, 107–115. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Ruxton, G.D.; Wilkinson, D.M. Avoidance of overheating and selection for both hair loss and bipedality in hominins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 20965–20969. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
  14. Kellogg, D.L., Jr.; Zhao, J.L.; Wu, Y. Roles of nitric oxide synthase isoforms in cutaneous vasodilation induced by local warming of the skin and whole body heat stress in humans. *J. Appl. Physiol.* **2009**, 107, 1438–1444. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
  15. Liu, D.; Fernandez, B.O.; Hamilton, A.; Lang, N.N.; Gallagher, J.M.C.; Newby, D.E.; Feelisch, M.; Weller, R.B. UVA irradiation of human skin vasodilates arterial vasculature and lowers blood pressure independently of nitric oxide synthase. *J. Invest. Dermatol.* **2014**, 134, 1839–1846. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  16. Caspersen, C.J.; Powell, K.E.; Christenson, G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* **1985**, 100, 126–131. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
  17. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd ed.; U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2018. Available online: <https://health.gov/paguidelines/second-edition/> (accessed on 1 June 2019).
  18. Piercy, K.L.; Troiano, R.P.; Ballard, R.M.; Carlson, S.A.; Fulton, J.E.; Galuska, D.A.; George, S.M.; Olson, R.D. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* **2018**, 320, 2020–2028. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  19. Erickson, K.I.; Hillman, C.; Stillman, C.M.; Ballard, R.M.; Bloodgood, B.; Conroy, D.E.; Macko, R.; Marquez, D.X.; Petruzzello, S.J.; Powell, K.E. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, 51, 1242–1251. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  20. Pescatello, L.S.; MacDonald, H.V.; Lamberti, L.; Johnson, B.T. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr. Hypertens. Rep.* **2015**, 17, 87. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  21. Sosner, P.; Guiraud, T.; Gremeaux, V.; Arvisais, D.; Herpin, D.; Bosquet, L. The ambulatory hypotensive effect of aerobic training: A reappraisal through a meta-analysis of selected moderators. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2017**, 27, 327–341. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  22. McTiernan, A.; Friedenreich, C.M.; Katzmarzyk, P.T.; Powell, K.E.; Macko, R.; Buchner, D.; Pescatello, L.S.; Bloodgood, B.; Tennant, B.; Vaux-Bjerke, A.; et al. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, 51, 1252–1261. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  23. Rêgo, M.L.; Cabral, D.A.; Costa, E.C.; Fontes, E.B. Physical Exercise for Individuals with Hypertension: It Is Time to Emphasize its Benefits on the Brain and Cognition. *Clin. Med. Insights Cardiol.* **2019**, 13. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  24. Pescatello, L.S.; Parducci, P.; Livingston, J.; Taylor, B.A. A Systematically Assembled Signature of Genes to be Deep-Sequenced for Their Associations with the Blood Pressure Response to Exercise. *Genes* **2019**, 10, 295. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Bajer, B.; Vlcek, M.; Galusova, A.; Imrich, R.; Penesova, A. Exercise associated hormonal signals as powerful determinants of an effective fat mass loss. *Endocr. Regul.* **2015**, *49*, 151–163. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Liaw, Y.-C.; Liaw, Y.-P.; Lan, T.H. Physical Activity Might Reduce the Adverse Impacts of the FTO Gene Variant rs3751812 on the Body Mass Index of Adults in Taiwan. *Genes* **2019**, *10*, 354. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Krüger, K.; Mooren, F.C.; Pilat, C. The Immunomodulatory Effects of Physical Activity. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 3730–3748. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Pedersen, B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: Role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Investig.* **2017**, *47*, 600–611. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Cooney, G.M.; Dwan, K.; Greig, C.A.; Lawlor, D.A.; Rimer, J.; Waugh, F.R.; McMurdo, M.; Mead, G.E. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *9*, CD004366. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Da Silva Santos, R.; Galdino, G. Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *J. Physiol. Pharmacol.* **2018**, *69*, 3–13. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. Cavalcante, P.A.M.; Gregnani, M.F.; Henrique, J.S.; Ornellas, F.H.; Araújo, R.C. Aerobic but not Resistance Exercise Can Induce Inflammatory Pathways via Toll-Like 2 and 4: A Systematic Review. *Sports Med. Open* **2017**, *3*, 42. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Schwellnus, M.; Soligard, T.; Alonso, J.M.; Bahr, R.; Clarsen, B.; Dijkstra, H.P.; Gabbett, T.J.; Gleeson, M.; Häggglund, M.; Hutchinson, M.R.; et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *Br. J. Sports Med.* **2016**, *50*, 1043–1052. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
33. Peake, J.M.; Neubauer, O.; Walsh, N.P.; Simpson, R.J. Recovery of the immune system after exercise. *J. Appl. Physiol.* **2017**, *122*, 1077–1087. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. Ch'ng, T.H.; Uzgil, B.; Lin, P.; Avliyakov, N.K.; O'Dell, T.J.; Martin, K.C. Activity-dependent transport of the transcriptional coactivator CRTC1 from synapse to nucleus. *Cell* **2012**, *150*, 207–221. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Lim, A.F.; Lim, W.L.; Ch'ng, T.H. Activity-dependent synapse to nucleus signaling. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2017**, *138*, 78–84. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Herbst, W.A.; Martin, K.C. Regulated transport of signaling proteins from synapse to nucleus. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2017**, *45*, 78–84. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Marcello, E.; Di Luca, M.; Gardoni, F. Synapse-to-nucleus communication: From developmental disorders to Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2018**, *48*, 160–166. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Parra-Damas, A.; Saura, C.A. Synapse-to-Nucleus Signaling in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders. *Biol. Psychiatry* **2019**, *86*, 87–96. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Ross, W.N. Understanding calcium waves and sparks in central neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* **2012**, *13*, 157–168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]

40. Bading, H. Nuclear calcium signalling in the regulation of brain function. Nat. Rev. Neurosci. **2013**, 14, 593–608. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]