

The Effect of Sprint Interval Training on Hippocampal Nerve Growth Factor levels and Cognitive Performance in Male Wistar Rats

Elham Azizi¹ , Esmail Nasiri² , Maryam Khalesi³ 

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Shahed University, Tehran, Iran.
E-mail: Elham.azizi9974@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Shahed University, Tehran, Iran. E-mail: Inasari@shahed.ac.ir
3. Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Shahed University, Tehran, Iran.
E-mail: m.khalesi@shahed.ac.ir

Article Info

Article type:

Research Article

Article history:

Received:

11 June 2022

Received in revised form:

26 September 2022

Accepted:

3 October 2022

Published online:

21 December 2022

Keywords:

hippocampus,
learning,
memory,
nerve growth factor,
sprint interval training.

ABSTRACT

Introduction: Sports activities can protect the brain and improve its function. However, the lack of time is one of the primary reasons for not participating in the recommended amount of sports activities. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of sprint interval training (SIT) on hippocampal nerve growth factor (NGF) levels, learning, and spatial memory in adult male rats.

Methods: For this, 16 male Wistar rats were divided into two equal groups (control and SIT). The SIT protocol consisted of eight weeks of running on the treadmill (three sessions per week, 4-9 repetitions of 10 seconds sprints, and 1 min rest between repetitions). At the end of the eighth week, the rats' cognitive performance was evaluated using the shuttle box and Y-maze avoidance tests. Finally, rats were anesthetized and the hippocampus was removed and NGF levels were measured.

Results: The findings showed that in the SIT group, the hippocampal NGF levels were significantly higher than the control group ($p=0.001$). Moreover, rats in the SIT group had better performance in the shuttle box and Y-maze avoidance tests than the control group, but the difference between groups was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: Based on the findings of the present study, it seems that SIT (with 10 seconds repetitions) can increase the hippocampal NGF levels, though, to improve our knowledge about its effect on cognitive performance, more studies are needed

Cite this article: Azizi, E. Nasiri, E. & Khalesi, M. (2022). The Effect of Sprint Interval Training on Hippocampal Nerve Growth Factor and Cognitive Performance in Male Wistar Rats. *Journal of Sports and Motor Development and Learning*, 14 (3), 41-54.

[DOI:http://doi.org/10.22059/JSMDL.2022.344288.1657](https://doi.org/10.22059/JSMDL.2022.344288.1657)



© The Author(s).

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

Extended Abstract

Introduction

Nerve growth factor (NGF) is the first known member of the neurotrophin family that plays a key role in neurons' survival and maintenance of the structure, function, and overall health of the nervous system. The highest level of expression and concentration of this protein in the central nervous system has been reported to be in the hippocampus. Alteration in hippocampal NGF levels is one of the plausible reasons for the pathogenesis of neurocognitive disorders, such as Alzheimer's. It is believed that physical activity is an effective mean to increase neurotrophin levels, especially NGF and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and improve cognitive function and brain health. Most previous studies have investigated the effects of aerobic training on neurotrophin levels and cognitive function. Despite having beneficial effects, aerobic training protocols are not generally time-efficient. Therefore, since the lack of time is the main obstacle to physical activity participation, the development of shorter and time-efficient training interventions and investigation of their effects on different aspects of health, including brain health has received considerable attention. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of eight weeks of sprint interval training (SIT) with short intervals (10 seconds) on hippocampal NGF levels, learning, and spatial memory of adult male Wistar rats.

Methods

After environmental adaptation, sixteen adult male Wistar rats were divided into two equal groups: control (n=8) and training (n=8). The rats in the training group performed the SIT training protocol for eight weeks, three sessions per week. The training protocol consisted of four to nine repetitions of 10 seconds sprints on the treadmill. The running speed was 50 to 70 meters per minute, equivalent to 118 to 165% of the speed attained in the maximal running test. At the end of the eighth week, the Y-maze and shuttle box tests were conducted to assess spatial memory and learning. Finally, rats were anesthetized and the hippocampus was removed and NGF levels were measured.

Results

The findings showed that eight weeks of training in SIT group resulted in a significant increase in the hippocampal NGF levels (~25 percent, $P = 0.001$) compared with the control group. Rats in the SIT group showed a decrease in the initial (a 20% reduction) and the passing delay (a 44% reduction) in the shuttle box test. However, these changes were not statistically significant ($P > 0.05$). Moreover, the results of the Y-maze test revealed that rats in the SIT group recorded a 20% improvement compared with the control group, however, the changes were not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion

The findings indicate that eight weeks of SIT can increase hippocampal NGF levels. This finding is in accordance with the previous studies that reported training could improve the hippocampal neurotrophin level. However, the current study

has a different approach compared with previous studies. While previous studies emphasize the volume and duration as important elements in determining the effect of physical training on neurotrophic factors, the findings showed that SIT with 10-second sprints can significantly increase hippocampal NGF levels. Although the training-induced increase in NGF levels is an important mechanism for improving cognitive function, the findings also showed that the training did not lead to significant changes in rats' learning and spatial memory. Evidence suggests that the changes in cognitive functions are time-dependent, and it seems that a longer time is needed to observe the effect of increased NGF levels on cognitive function. Moreover, when NGF is at its normal physiological levels, the increase in its level could have pre-preparation importance to deal with harmful stimuli such as aging, but it seems that it might not cause significant changes in health conditions. This could be another possible reason for the observed non-significant changes in cognitive performance.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines:

This study was approved by the Ethics Committee of Shahed University (Code: IR.SHAHED.REC.1400.005)

Funding:

The present manuscript is derived from the MSc thesis conducted in the department of physical education and sports sciences of Shahed University.

Authors' contribution:

All authors contributed equally to conducting all parts of the study.

Conflict of interest:

The authors declared no conflict of interest

Acknowledgments:

The authors would like to thank Dr. Ali Samadi, who helped us in presenting this research.

تأثیر تمرین تناوبی سرعتی بر مقادیر عامل رشد عصبی هیپوکمپ و عملکرد شناختی رت‌های نر و استار

الهام عزیزی^۱، اسمعیل نصیری^۲، مریم خالصی^۳

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. رایانامه: Elham.azizi9974@gmail.com
۲. نویسنده مسؤؤل، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. رایانامه: Inasari@shahed.ac.ir
۳. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. رایانامه: m.khalesi@shahed.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	هدف: فعالیت ورزشی می‌تواند عملکرد مغز را تقویت و از آن محافظت می‌کند. با وجود این یکی از علل اصلی عدم انجام فعالیت ورزشی به مقدار توصیه‌شده، کمبود زمان است. هدف پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرین تناوبی سرعتی بر مقادیر عامل رشد عصبی و یادگیری و حافظه فضایی موش‌های صحرایی بالغ بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۳/۲۱	روش پژوهش: برای انجام کار ۱۶ سر رت نر بالغ به دو گروه مساوی تقسیم شدند (کنترل و تمرین تناوبی سرعتی). پروتکل تمرین تناوبی سرعتی شامل ۸ هفته دویدن روی تردمیل بود (سه جلسه در هفته، ۴-۹ تکرار ۱۰ ثانیه‌ای با ۱ دقیقه استراحت بین تکرارها). در انتهای هفته هشتم، عملکرد شناختی رت‌ها با استفاده از آزمون شاتل باکس و ماز Y بررسی شد. در پایان، رت‌ها بی‌هوش و هیپوکمپ برداشته شده و مقادیر عامل رشد عصبی سنجیده شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۷/۴	یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد سطوح عامل رشد عصبی هیپوکامپ در گروه تمرین تناوبی سرعتی نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بالاتر بود ($P=0/001$). همچنین در گروه تمرین ورزشی عملکرد رت‌ها در آزمون ماز Y و شاتل باکس بهتر از گروه کنترل بود، اما میزان تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P>0/05$).
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۷/۱۱	نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های پژوهش حاضر، به‌نظر می‌رسد تمرینات تناوبی سرعتی (با تکرارهای ۱۰ ثانیه‌ای) می‌تواند موجب افزایش سطح عامل رشد عصبی هیپوکمپ شود، اگرچه برای بهبود دانش ما در مورد تأثیر آن بر عملکرد شناختی به تحقیقات بیشتری نیاز است.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۹/۳۰	
کلیدواژه‌ها:	
تمرین تناوبی سرعتی، حافظه، عامل رشد عصبی، هیپوکمپ، یادگیری.	

استناد: عزیزی، الهام؛ نصیری، اسمعیل؛ و خالصی، مریم (۱۴۰۱). تأثیر تمرین تناوبی سرعتی بر مقادیر عامل رشد عصبی هیپوکمپ و عملکرد شناختی رت‌های نر و استار. نشریه رشد و یادگیری حرکتی ورزشی، (۳) ۱۴، ۴۱-۵۴.
DOI: <http://doi.org/10.22059/JSMDL.2022.344288.1657>



مقدمه

نوروپلاستیسیته منشأ اصلی حافظه، یادگیری و عملکردهای شناختی به صورت کلی به شمار می‌رود. این ویژگی در پاسخ به محرک‌های روان- فیزیولوژیکی و محیطی مختلف ایجاد شده و به عنوان ظرفیت سیستم عصبی مرکزی برای افزایش نوروزن و گسترش اتصالات عصبی تعریف می‌شود (دسوزا^۱ و همکاران، ۲۰۲۰). نوروتروفین‌ها نقش محوری در بروز فرایند نوروپلاستیسیته ایفا می‌کنند. نوروتروفین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های سیگنال‌دهنده خارج سلولی‌اند که برای رشد، بقا و پلاستیسیته نورون‌ها حیاتی‌اند (شکاری و فانستوک^۲، ۲۰۲۲). عامل رشد عصبی^۳ اولین عامل رشد نوروتروفیکی شناخته شده است که آثار تحریکی چشمگیری در رشد و تمایز سلول‌های عصبی دارد (یو^۴ و همکاران، ۲۰۲۱؛ روکو^۵ و همکاران، ۲۰۱۸).

بیشترین میزان بیان ژن و غلظت پروتئین عامل رشد عصبی در سیستم عصبی مرکزی در هیپوکمپ گزارش شده است (لاتینا^۶ و همکاران، ۲۰۱۸). هیپوکمپ بخشی از مغز و غنی از گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین (NACHR) است و نقش مهمی در عملکرد شناختی ایفا می‌کند (چن^۷ و همکاران، ۲۰۲۲). این عامل نوروتروفیکی پس از سنتز و آزاد شدن از بافت هیپوکمپ توسط آکسون نورون‌های کولینرژیک پایه مغز پیشین^۸ برداشت و در امتداد آکسون به جسم سلولی آنها منتقل می‌شود (دوبریکووا^۹ و همکاران، ۲۰۲۱). به این صورت تحریک مسیرهای پیام‌رسانی رتروگرید^{۱۰} را بین هیپوکمپ و BFCN واسطه‌گری می‌کند که نتیجه آن افزایش پلاستیسیته عصبی همراه با سازوکارهای مؤثر در ارتقای حافظه و یادگیری است (ایندو^{۱۱}، ۲۰۱۸). سازوکار اثرگذاری عامل رشد عصبی به اتصال این پلی‌پپتید به دو دسته از گیرنده‌های سطح سلول یعنی گیرنده نوروتروفینی p75 با میل ترکیبی پایین (p75NTR) و گیرنده تیروزین کینازی با میل ترکیبی بالا (TrKA) وابسته است (یان، ژانگ و لی^{۱۲}، ۲۰۲۰). با وجود این، کمپلکس عامل رشد عصبی TrkA/ اغلب مسئول پیام‌رسانی برای بهبود پلاستیسیته سیناپسی و همچنین حفظ رشد و بقای نورونی در جهت محافظت از نورون‌های کولینرژیک هیپوکمپ شناخته می‌شود (ایندو، ۲۰۱۸؛ یان، ژانگ و لی، ۲۰۲۰). در نتیجه کمبود سطوح عامل رشد عصبی و اختلال در عملکرد گیرنده‌های آن از جمله تغییرات نوروپاتولوژیک کلیدی در بیماری‌های تحلیل‌برنده سیستم عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون و اختلالات شناختی ناشی از آنها شناخته می‌شود (یان، ژانگ و لی، ۲۰۲۰). یو و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند حذف ژن عامل رشد عصبی در سیستم عصبی مرکزی موش‌ها با کاهش تکثیر سلولی و نوروزن، آتروفی هیپوکمپ و نورون‌های کولینرژیک و در نهایت اختلال در یادگیری فضایی و حافظه همراه بود، درحالی‌که تزریق عامل رشد عصبی تا حد زیادی بازسازی اعصاب کولینرژیک و بهبود حافظه فضایی را به همراه داشته است (یو و همکاران، ۲۰۲۱). همچنین عامل رشد عصبی به عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص زوال شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر معرفی می‌شود (لیبی، ماتیوزی و سانچز-گومر^{۱۳}، ۲۰۲۰) و ژن‌درمانی این عامل نوروتروفیک برای بهبود و درمان آلزایمر در آزمایش‌های بالینی استفاده شده است (یو و همکاران، ۲۰۲۱).

با توجه به آثار مثبت عامل رشد عصبی در محافظت از ساختارهای مغزی به خصوص بخش‌های مرتبط با عملکرد شناختی همچون هیپوکمپ و BFCN راهکارهایی که افزایش سطوح این عامل نوروتروفیکی را به همراه داشته باشد، مورد توجه زیادی قرار گرفته است.

1. De Sousa

2. Shekari and Fahnestock

3. Nerve growth factor (NGF)

4. Eu

5. Rocco

6. Latina

7. Chen

8. Basal forebrain cholinergic neurons(BFCNs)

9. Dobryakova

10. Retrograde

11. Indo

12. Yan, Zhang, & Li

13. Lippi, Mattiuzzi, & Sanchis-Gomar

براساس شواهد موجود در میان راهکارهای غیرتهاجمی مختلفی همچون محدودیت کالری (مالدنویچ^۱ و همکاران، ۲۰۱۰)، مکمل‌های غذایی (بلویرانی^۲ و همکاران، ۲۰۱۳؛ بلویرانی و اوکودان^۳، ۲۰۱۵)، فعالیت ورزشی (بلویرانی و اوکودان، ۲۰۱۸؛ لیپی، ماتیوزی و سانچز-گومر، ۲۰۲۰) و غنی‌سازی محیطی (مورا، سگویا و دل آرکو^۴، ۲۰۰۷)، فعالیت ورزشی سازگارترین و مؤثرترین روش غیردارویی برای محافظت از عملکرد شناختی و سلامت بافت مغز به‌شمار می‌رود (بلویرانی و اوکودان، ۲۰۲۲). شماری از تحقیقات نشان داده‌اند فعالیت ورزشی می‌تواند موجب تقویت عملکرد هیپوکامپ شود که از طریق سنجش عملکرد در آزمون‌هایی چون موریس، ماز شعاعی هشت بازوی، ماز آبی شعاعی (خابور^۵ و همکاران، ۲۰۱۳) مستند شده است. این آثار مثبت در بخشی به تقویت عملکرد و افزایش سطوح نوروتروفین‌ها به‌خصوص عامل رشد عصبی و عامل نوروتروفیکی مشتق از مغز نسبت داده شده است (بهمنی، حسینی و امیری، ۲۰۲۱). با وجود این بررسی پیشینه نشان می‌دهد بیشتر پژوهش‌های انجام‌گرفته به بررسی آثار تمرینات هوازی بر سطوح نوروتروفین‌ها و عملکرد شناختی پرداخته‌اند (دسوزا و همکاران، ۲۰۲۰؛ بلویرانی و اوکودان، ۲۰۱۸؛ لیپی، ماتیوزی و سانچز-گومر، ۲۰۲۰؛ بلویرانی و اوکودان، ۲۰۲۲) و بر این اساس فعالیت‌هایی را که با شدت متوسط و حداقل ۳۰ دقیقه در هر جلسه به طول انجامد، به‌عنوان راهکاری ایمن در تقویت سطوح نوروتروفین‌ها و حفظ یا بازیابی عملکردهای شناختی معرفی می‌کنند (بلویرانی و اوکودان، ۲۰۱۸؛ لیپی، ماتیوزی و سانچز-گومر، ۲۰۲۰).

شایان ذکر است که شرکت در فعالیت‌های ورزشی با رویکردهای سنتی (استقامتی با شدت متوسط و بالا، تمرین مقاومتی) از نظر زمانی کارآمد نیست. تحقیقات گزارش کرده‌اند که میزان پایداری به پروتکل‌های متداول و سنتی (تداومی، تناوبی با شدت بالا) فقط ۵ تا ۴۷ درصد است (بلویرانی و اوکودان، ۲۰۲۲؛ متکالف^۶ و همکاران، ۲۰۲۰). با توجه به این نکته که زمان رایج‌ترین مانع برای شرکت در فعالیت‌های ورزشی است (سکوایرا^۷ و همکاران، ۲۰۱۱)، توصیه به انجام فعالیت‌های ورزشی متناسب با شرایط افراد می‌تواند در پایداری آنها به ورزش تأثیرگذار باشد. بر همین اساس، توسعه مداخلات ورزشی با صرف زمان کوتاه‌تر در دنیای امروز، با توجه به افزایش سرعت زندگی ماشینی و مشغله زیاد، مورد توجه بیشتری قرار گرفته است (گیبالا^۸؛ ۲۰۰۷). اخیراً تمرینات تناوبی سرعتی (SIT) با تکرارهای کوتاه‌تر از ۲۰ ثانیه با نتایج مؤثر و مفید بر عوامل مرتبط با تندرستی مورد توجه قرار گرفته است (وولارد و متکالف^۹، ۲۰۱۷). این پروتکل‌ها تقریباً بیش از ۱۰ دقیقه در هر جلسه تمرینی طول نمی‌کشد و به اندازه یا بیشتر از پروتکل‌های تمرینات تناوبی سرعتی وینگیت (تکرارهای ۳۰ ثانیه و استراحت ۴ دقیقه بین هر تکرار) و تمرینات تداومی نشانگرهای مهم سلامتی، عملکرد هوازی و غیرهوازی را بهبود می‌بخشد (وولارد و متکالف، ۲۰۱۷).

بررسی محقق نشان می‌دهد در زمینه تأثیر تمرینات تناوبی سرعتی بر سلامت فیزیولوژیک و عملکرد مغز اطلاعات اندک است. بنابراین در پژوهش حاضر تلاش شده است تا با در نظر گرفتن نقش عامل رشد عصبی بر سلامت ساختاری و عملکردی مغز و همچنین مزایای بالقوه کوتاه شدن جلسات تمرینی، برای اولین بار تأثیر ۸ هفته تمرینات تناوبی سرعتی با تکرارهای ۱۰ ثانیه‌ای در هر جلسه را بر سطوح عامل رشد عصبی هیپوکمپ و توانایی یادگیری و حافظه رت‌های ویستار بررسی شود.

1. Mladenovic

2. Belviranli

3. Belviranli & Okudan

4. Mora, Segovia & del Arco

5. Khabour

6. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

7. Metcalfe

8. Sequeira

9. Gibala

10. Sprint interval training

11. Vollaard and Metcalfe

روش‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر، تحقیق تجربی و آزمایشگاهی است که به مدت ۱۰ هفته روی ۱۶ سررت (با میانگین وزنی ۱۴۰ گرم) انجام گرفت. پیش از اجرا، طرح پژوهش به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه شاهد به شماره IR.SHAHED.REC.1400.005 رسید. برای شروع طرح اجرایی تحقیق، رت‌های خریداری شده به آزمایشگاه دانشگاه شاهد منتقل و برای سازگاری با محیط آزمایشگاه به مدت دو هفته در قفس‌های سه‌تایی مخصوص نگهداری شدند. در تمام مدت تحقیق میانگین دمای محیط $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شد و رت‌ها دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. پس از این مدت رت‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی ($n = 8$) کنترل و تمرین تمرینات تناوبی سرعتی تقسیم شدند. سپس رت‌های گروه تمرین ورزشی به مدت دو هفته آشنایی عمومی و اختصاصی با پروتکل، تمرین را اجرا کردند، درحالی‌که رت‌های گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیتی نداشتند.

روند اجرای تحقیق

پروتکل تمرین: پروتکل تمرین شامل یک برنامه دویدن روی نوار گردان بود. پیش از شروع پروتکل اصلی، یک هفته برنامه آشنایی عمومی (دویدن تداومی بر روی تردمیل با شدت کم) و یک هفته برنامه آشنایی اختصاصی (دویدن تناوبی با شدت کم) برای رت‌های گروه تمرین انجام گرفت. در پایان هفته دوم آزمون دویدن بیشینه انجام گرفت. روند آزمون بدین ترتیب بود که آزمون برای هر رت با سرعت اولیه ۱۰ متر در دقیقه شروع شده و هر ۳ دقیقه، سرعت نوار گردان ۳ متر در دقیقه افزایش می‌یافت تا واماندگی حاصل شود. ملاک رسیدن به واماندگی، توقف ۵ ثانیه‌ای رت روی شبکه شوک با وجود اعمال شوک بود (ماچادو و همکاران، ۲۰۱۷). سرعت حاصل شده در مرحله واماندگی به‌عنوان سرعت بیشینه در نظر گرفته شده و شدت تمرین در ادامه براساس این سرعت تنظیم می‌شد. سپس پروتکل اصلی تمرین شروع شد که شامل ۸ هفته دویدن روی نوار گردان بود. این پروتکل شکل تعدیل‌یافته برنامه تمرین مورد استفاده در پژوهش اسدی و همکاران (۲۰۲۲) بود. جدول ۱ شامل توضیحات کاملی در مورد نحوه انجام این برنامه است.

جدول ۱. پروتکل تمرین تمرینات تناوبی سرعتی

برنامه تمرین متغیر	آشنایی عمومی	آشنایی اختصاصی	پروتکل اصلی تمرین							
			هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
سرعت (متر در دقیقه)	۱۰-۱۵	۳۰-۲۰	۵۵-۵۰	۶۰-۵۵	۶۵-۵۵	۶۵-۶۰	۶۵-۶۰	۷۰-۶۵	۷۰-۶۵	۷۰-۶۵
MRT (%)	-	-	-۱۱۸	-۱۳۰	-۱۳۰	۱۵۳-۱۴۱	-۱۴۱	-۱۵۳	-۱۵۳	-۱۵۳
			۱۳۰	۱۴۱	۱۴۱	۱۵۰	۱۶۵	۱۶۵	۱۶۵	۱۶۵
مدت زمان هر تکرار	۱۰ دقیقه	۱۰ ثانیه								
دفعات تکرار	۱	۳	۴	۴	۵	۵	۵	۷	۸	۹
استراحت بین تکرارها	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
تعداد جلسات در هفته	۵	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳

1. Maximal Running test(MRT)

2. Machado

آزمون ماز Y شکل^۱: این آزمون که با هدف ارزیابی حافظه فضایی و توسط دستگاهی با سه بازو از جنس پلکسی گلس^۲ آسیاه انجام گرفت (آبراهام^۳، ۲۰۱۹). هر کدام از بازوها ۴۰ سانتی‌متر طول، ۳۰ سانتی‌متر ارتفاع و ۱۵ سانتی‌متر پهنا داشته (که با حروف A, B, C نشانه‌گذاری می‌شود) و به‌صورت زاویه‌دار و به شکل متساوی‌الاضلاع نسبت به همدیگر قرار داشتند. این آزمون پس از ناشتایی شبانه انجام گرفت و برای شروع رت در انتهای یکی از بازوها قرار می‌گرفت و اجازه داده می‌شد تا به مدت ۸ دقیقه آزادانه در طول سه بازو حرکت کند. ورود رت به هر یک از بازوها به‌صورت دستی ثبت می‌شد (برای نمونه ACBABCACBCACAC). در این مثال رفتار متناوب حیوان که به‌عنوان معیاری برای اندازه‌گیری حافظه فضایی تلقی می‌شد، به‌صورت ورود به ۱۵ بازو، پنج تریاد^۴ (تکرار سه‌تایی) است که از این تعداد ۶ بازو، یعنی دو تریاد ACB و BCA، غیرتکراری است. برای محاسبه درصد تناوب تریادهای غیرتکراری هر رت از رابطه زیر استفاده شد (کیاسالاری، خلیلی و قنبریان، ۲۰۱۲):

$$\text{رابطه (۱)} \quad 100 \times (2 - \text{تعداد کل بازوی رفته}) / \text{تعداد بازوهای غیرتکراری} = \text{درصد تناوبی}$$

آزمون اجتنابی غیرفعال^۵: این آزمون با استفاده از جعبه شاتل^۶ و با هدف بررسی وضعیت یادگیری و حافظه رت‌ها انجام گرفت؛ به این صورت که حیوان در طول دوره آزمون یاد می‌گیرد با سرکوب کردن یک رفتار خاص از یک رویداد بد اجتناب کند. جعبه شاتل شامل دو اتاقک تاریک و روشن با ابعاد مساوی بود که توسط یک در کشویی از یکدیگر جدا می‌شدند. نور بخش روشن توسط یک لامپ ۶۰ واتی تأمین می‌شد. کف این محفظه هر دو بخش از جنس میله‌های فولادی بود که توسط سیم‌هایی به دستگاه الکتروشوک متصل می‌شدند و در فضای تاریک شوک الکتریکی از طریق این میله‌ها به پای حیوان وارد می‌شد.

مرحله اول آزمون شامل سازگاری بود که در آن رت‌ها به‌صورت انفرادی درون محفظه قرار داده می‌شدند. پس از ۵ ثانیه در بین دو محفظه باز و به موش اجازه داده می‌شد تا به مدت ۲ دقیقه آزادانه بین این دو فضا حرکت کند. به‌سبب شوک نور وارده رت‌ها اغلب تمایل داشتند به محفظه تاریک وارد شوند. پس از این مدت به محض ورود حیوان به محفظه تاریک در بسته و حیوان به قفس بازگردانده می‌شد. پس از چند دقیقه مجدداً به محفظه روشن بازگردانده شده و این کار چند بار تکرار می‌شد. مرحله بعد شامل یادگیری و اکتساب بود. در این مرحله موش‌ها پس از قرار گرفتن در محفظه روشن اجازه ورود به بخش تاریک را داشتند، اما به محض ورود در بین دو فضا بسته و شوک الکتریکی با قدرت یک میلی‌آمپر و به مدت یک ثانیه به پای موش وارد می‌شد. سپس حیوان از محفظه خارج و به قفس بازگردانده می‌شد. دو دقیقه بعد دوباره به جعبه شاتل بازگردانده می‌شد تا مرحله یادگیری انجام گیرد. پس از این تجربه تأخیر ابتدایی^۷ ورود موش‌ها به محفظه تاریک ثبت و برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد. مرحله سوم با هدف سنجش به‌خاطرآوری رت‌ها و ۲۴ ساعت پس از مرحله یادگیری و اکتساب انجام گرفت. در این مرحله نیز زمان تأخیر برای ورود هر رت از محفظه روشن به بخش تاریک به‌عنوان رکورد زمان تأخیر در حین عبور^۸ ثبت شد (کیاسالاری، خلیلی و قنبریان، ۲۰۱۲).

جمع‌آوری نمونه‌های بافتی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه، رت‌ها با داروی اتر بی‌هوش و برای نمونه‌برداری آماده شدند. زمان ۴۸ ساعت برای از بین رفتن پاسخ آخرین جلسه تمرین و انجام آزمون‌های رفتاری در نظر گرفته شد. پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل

1. Y maze Test

2. Plexiglas

3. Abraham

4. Triad

5. Passive Avoidance Shuttle Box test

6. Shuttle box BPT Co.9 Tehran

7. Initial Latency(IL)

8. Step Through Latency(STL)

نمونه برداری بافت هیپوکامپ انجام گرفت. نمونه بافتی برداشته شده پس از شست و شو در سرم فیزیولوژیک به میکروتیوب‌های مخصوص منتقل و بلافاصله در ازت منجمد شد. سپس برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای -70°C منتقل شد. در نهایت مقادیر عامل رشد عصبی بافت هیپوکامپ به روش الایزا و با استفاده از کیت ZellBio، ساخت آلمان (ZB-10539C) اندازه‌گیری شد (فناپی و همکاران، ۲۰۲۰).

روش آماری

از آزمون شاپیروویلیک برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها در گروه‌های مورد بررسی و از آزمون آماری تی مستقل برای بررسی تغییرات بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام تحلیل‌های آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار اسپس پی اس نسخه ۲۲ انجام گرفت.

یافته‌های پژوهش

جدول ۲ تغییرات وزن رت‌ها و جدول ۳ نتایج آزمون آماری تی مستقل را در گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار وزن در گروه‌های مورد مطالعه

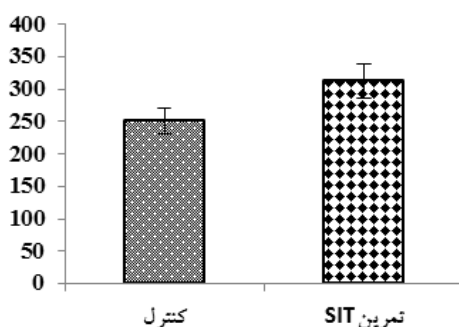
متغیرها	زمان	کنترل	تمرینات تناوبی سرعتی
وزن (کیلوگرم)	پایه	$3.9/3 \pm 9/3$	$3.3/3 \pm 12/3$
	هفته هشتم	$3.7/1 \pm 13$	$3.2/6 \pm 27/3$

بررسی تغییرات مقادیر عامل رشد عصبی در بافت هیپوکامپ نشان داد که ۸ هفته تمرین تمرینات تناوبی سرعتی مقادیر این عامل رشد نوروتروفیکی را به میزان ۲۵ درصد و به‌طور معناداری ($P = 0.001$) نسبت به گروه کنترل افزایش داد.

جدول ۳. نتایج آزمون تی برای بررسی تغییرات عامل رشد عصبی هیپوکامپ بین گروه‌های مورد بررسی

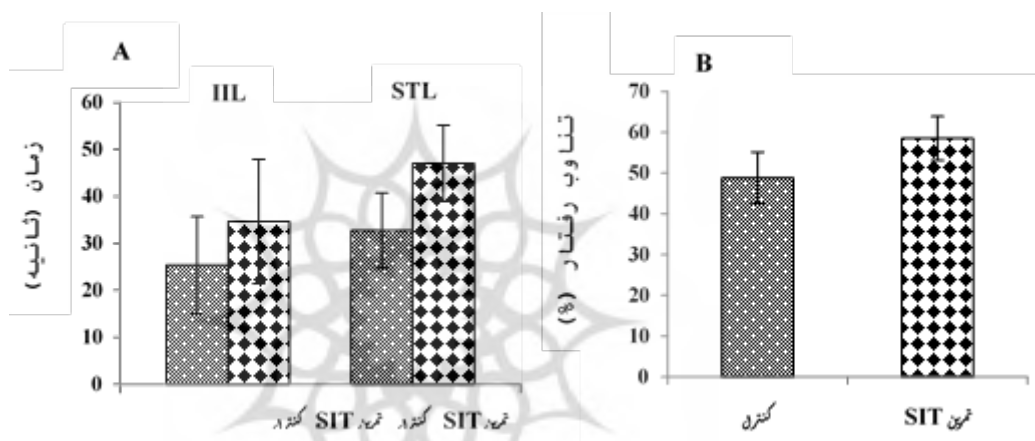
متغیر	آزمون لوین برای تجانس واریانس‌ها	آزمون تی برای برابری میانگین‌ها		
	F	T	df	sig
عامل رشد عصبی	۰/۳۵	-۴/۵۱۳	۱۰	۰/۰۰۱

شکل ۱ نشان‌دهنده تغییرات مقادیر بافتی عامل رشد عصبی در گروه‌های کنترل و تمرینات تناوبی سرعتی است.



شکل ۱. میزان تغییرات سطح عامل رشد عصبی بافت هیپوکامپ در بین گروه‌های مورد بررسی

در شکل ۲ نتایج آزمون‌های رفتاری در هر دو گروه مورد بررسی ارائه شده است.



شکل ۲. میزان تغییرات آزمون شاتل باکس (نمودار سمت چپ A) و درصد تغییرات تناوب رفتار (نمودار سمت راست B) در بین گروه‌های مورد بررسی

نتایج به‌دست‌آمده از آزمون شاتل باکس نشان داد ۸ هفته تمرین تمرینات تناوبی سرعتی میزان تأخیر اولیه را حدود ۲۰ درصد و میزان تأخیر حین عبور را ۴۴ درصد کاهش داده است؛ با این حال این تغییرات به لحاظ آماری معنادار نبود. یافته‌های به‌دست‌آمده از آزمون ماز Y با هدف بررسی اثر پروتکل تمرین تمرینات تناوبی سرعتی بر حافظه فضایی نیز نشان داد رت‌های گروه تمرینات تناوبی سرعتی افزایش حدوداً ۲۰ درصدی اما غیرمعنادار رفتار تناوبی غیرتکراری را نسبت به گروه کنترل ثبت کرده‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین تمرینات تناوبی سرعتی مقادیر عامل رشد عصبی بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی را به‌طور چشمگیری افزایش داد، اما تأثیر معناداری بر نتایج به‌دست‌آمده از آزمون‌های رفتاری نداشت. با این حال، سطح یادگیری (بهبود تأخیر اولیه)، میزان یادآوری اطلاعات (تأخیر حین عبور) و همچنین حافظه فضایی (آزمون ماز Y) پس از این دوره در رت‌های گروه تمرینات تناوبی سرعتی نسبت به گروه کنترل بهبود یافته بود.

سال‌هاست که نقش عامل رشد عصبی، به‌منزله یکی از مهم‌ترین عوامل نوروتروفیکی، در محافظت از سلول‌های عصبی در برابر سمیت سلولی و آسیب عصبی و تأثیر آن در نورورژنز و پلاستیسیته نورونی و به‌طور کل سلامت ساختار و عملکرد بافت مغز شناخته شده است (کاریتو^۱ و همکاران، ۲۰۱۹). ارزش درمانی عامل رشد عصبی در مقابله با بیماری‌های تحلیل‌برنده سیستم عصبی موجب شده است تا پروتئین نوترکیب این عامل نوروتروفیکی (rhNGF) تولید و با هدف جلوگیری از مرگ نورون‌های کولینرژیک پایه مغز پیشین و پلاستیسیته عصبی برای اصلاح ساختار و عملکرد سیستم عصبی در مطالعات بالینی استفاده شود (روکو و همکاران، ۲۰۱۸). در واقع تغییر سطوح عامل رشد عصبی از فرضیه‌های مطرح در پاتوژنز بیماری آلزایمر است. به‌طوری‌که مشخص شده است مسیر متابولیک عامل رشد عصبی در بیماران مبتلا به آلزایمر مختل می‌شود؛ به این صورت که سازوکار مولکولی برای بلوغ proNGF عامل رشد عصبی کاهش، اما تخریب عامل رشد عصبی بالغ افزایش می‌یابد (یو و همکاران، ۲۰۲۱). این تغییرات نوروپاتولوژیک که با از دست دادن یک سری عملکردهای شناختی مرتبط است، سطوح نشانگرهای کولینرژیک سیستم عصبی مرکزی، از جمله استیل کولین^۲ و کولین استیل ترانسفراز^۳ را تغییر می‌دهد (سون^۴ و همکاران، ۲۰۱۹). استیل کولین انتقال‌دهنده عصبی مهم و درگیر در فرایند یادگیری، حافظه و غیره است (چن و همکاران، ۲۰۲۰). براساس شواهد موجود تزریق عامل رشد عصبی به بطن‌های جانبی به افزایش فعالیت کولین استیل ترانسفراز در هیپوکمپ منجر می‌شود که نشان‌دهنده ارتباط قوی بین عامل رشد عصبی و سیستم کولینرژیک در هیپوکمپ است (دوبریکووا و همکاران، ۲۰۲۱). بقاء، تمایز و پلاستیسیته نورون‌های کولینرژیک پایه پیش‌مغز به این عامل رشد عصبی وابسته است. این نورون‌ها با تنظیم سنتز و رهایش استیل کولین نقش مهمی در یادگیری، حافظه و عملکردهای شناختی ایفا می‌کنند (چن و همکاران، ۲۰۲۰). نشان داده شده است عامل رشد عصبی می‌تواند به محافظت از نورون‌های کولینرژیک پایه حتی پس از آسیب القایی در هیپوکمپ منجر شود. نتایج تحقیقات بیانگر این است که حذف عامل رشد عصبی اختصاصی مغز (cKO) در موش‌ها با سطوح پایین‌تر نورورژنز در دوران بزرگسالی، آتروفی هیپوکمپ و کاهش شایان توجه اعصاب کولینرژیک در این بافت همراه بوده است (یو و همکاران، ۲۰۲۱). بیماری‌های تحلیل‌برنده سیستم عصبی نیز اغلب با آسیب و تحلیل تراکم اعصاب کولینرژیک همراه است که در نتیجه کاهش سطوح عامل رشد عصبی ایجاد می‌شود (گونزالز^۵ و همکاران، ۲۰۲۲). نقص حافظه و یادگیری فضایی از دیگر آثار تخریب عملکرد سیستم عصبی ناشی از این بیماری‌هاست که افزایش سطح عامل رشد عصبی می‌تواند در پیشگیری یا کاهش آن مؤثر باشد. همان‌طور که مشخص شد افزایش سطوح عامل رشد عصبی از طریق تزریق خارجی می‌تواند با کاهش تراکم اعصاب کولینرژیک مقابله کرده و با افزایش سطح استیل کولین استراز تا حدی برخی اختلالات ناشی از تحلیل این نورون‌ها را جبران کند (روکو و همکاران، ۲۰۱۸). افزایش بیان عامل رشد عصبی در موش‌های فاقد این عامل نوروتروفیکی همچنین با بهبود عملکرد حرکتی در آزمون راه رفتن همراه بود (دوبریکووا و همکاران، ۲۰۲۱). مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT در فرایند پاتولوژیک اختلال عملکرد شناختی نقش دارد. طبق شواهد عامل رشد عصبی پس از اتصال به گیرنده TrkA (گیرنده با میل ترکیبی بالا) و تشکیل کمپلکس عامل رشد عصبی TrkA/ این مسیر پیام‌رسانی را فعال می‌کند (یان، ژانگ و لی، ۲۰۲۰).

با توجه به فواید شناخته‌شده فعالیت‌های بدنی و ورزشی بر سلامت انسان، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که یک دوره هشت‌هفته‌ای تمرین تمرینات تناوبی سرعتی می‌تواند مقادیر عامل رشد عصبی بافت هیپوکمپ را به‌طور معناداری افزایش دهد. این یافته همسو با

1. Carito

2. Acetylcholine(Ach)

3. Choline acetyltransferase(ChAT)

4. Sohn

5. Gonzalez

نتایج گزارش شده در مطالعه‌ای است که تأثیر مثبت ۸ هفته دوییدن اختیاری روی نوار گردان بر افزایش مقادیر عامل رشد عصبی بافت هیپوکمپ در موش‌های مورد بررسی را گزارش کردند (زو^۱ و همکاران، ۱۹۹۸). بلوآرنی و همکاران (۲۰۲۲) نیز در تحقیقی مشابه نشان دادند که یک دوره ۸ هفته‌ای تمرین ورزشی هم به صورت اختیاری و هم اجباری سطوح عامل رشد عصبی و استیل کولین استراز هیپوکمپ را در موش‌های مسن افزایش می‌دهد (بلوآرنی و اوکودان، ۲۰۲۲). تحقیق دیگری تأثیر مثبت یک دوره تمرین هوازی به همراه غنی‌سازی محیط بر عملکرد حافظه فضایی و مقادیر عامل رشد عصبی هیپوکمپ موش‌های هفت‌ماهه را تأیید کرد (بهمنی، حسینی و امیری، ۲۰۲۱). اثرگذاری فعالیت ورزشی بر تکثیر سلولی در شکنج‌های دنداندار مغز از طریق سازوکار پروتئین کیناز فعال شده با میتوز^۲ از سازوکارهای مهم مطرح شده در افزایش عامل رشد عصبی است (زو و همکاران، ۱۹۹۸).

تحقیق حاضر رویکرد متفاوتی نسبت به پژوهش‌های پیشین دارد. بررسی پیشینه نشان می‌دهد غالب مطالعات با بررسی تمرینات استقامتی تأثیر مثبت ورزش را بر سطوح نوروتروفین‌ها و آثار مثبت ناشی از آن در سلامت ساختار و عملکرد بافت مغز گزارش کرده‌اند. اما طبق بررسی‌های محقق تاکنون مطالعه انتشار یافته‌ای در مورد بررسی پروتکل تمرین تمرینات تناوبی سرعتی بر عامل رشد عصبی بافت هیپوکمپ وجود ندارد. در سال‌های اخیر، علاقه فزاینده‌ای به بررسی مزایای سلامتی تمرینات تناوبی سرعتی کوتاه‌مدت در بین محققان ایجاد شده است. علاوه بر اثربخشی تمرینات تناوبی سرعتی بر جنبه‌های مختلف سلامت (وولارد و متاکالف، ۲۰۱۷)، تمایل به سمت این نوع تمرینات اغلب به مزایای بالقوه آن در بحث زمان مربوط می‌شود (گیبلا، ۲۰۰۷)؛ جایی که برنامه‌های تمرین استقامتی و سنتی به صرف زمان نسبتاً زیادی نیاز دارند (حداقل ۳۰ دقیقه در هر جلسه)، که با کاهش پایداری افراد به تمرین همراه است، پروتکل‌های اصلاح شده تمرینات تناوبی سرعتی در نهایت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه (در مجموع ۳۰ تا ۴۵ دقیقه در هفته) به طول می‌انجامد. از این رو اگر فواید سلامتی آن در مورد بافت مغز تأیید شود، می‌تواند بسیار مورد توجه قرار گیرد. در حالی که تحقیقات پیشین بر حجم و مدت تمرین به عنوان دو عامل مهم در بحث اثرگذاری فعالیت ورزشی بر عوامل نوروتروفیکی تأکید داشتند (دسوزا و همکاران، ۲۰۲۰؛ لپی، ماتبوزی و سانچز-گومر، ۲۰۲۰). یافته پژوهش حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین تمرینات تناوبی سرعتی با تکرارهای ۱۰ ثانیه‌ای می‌تواند به طور معناداری سطح عامل رشد عصبی بافت هیپوکمپ را افزایش دهد. در حالی که تنظیم سطوح عامل رشد عصبی سازوکار مهمی در بهبود عملکردهای شناختی معرفی می‌شود، بخش دیگر نتایج نشان داد با وجود بهبود متغیرهای رفتاری و عملکردی، اما تغییرات ایجاد شده پس از دوره تمرین در این متغیرها به لحاظ آماری معنادار نبود.

این یافته همسو با نتایج تحقیق یو و همکاران (۲۰۲۱) است که نشان می‌دهد تغییرات عامل رشد عصبی تأثیری بر توانایی یادگیری و حافظه ندارد. بخشی از این عدم تأثیرگذاری به آسیب بالای وارده به نورون‌های کولینرژیک هیپوکمپ طی مطالعه نسبت داده شد (یو و همکاران، ۲۰۲۱). همان‌طور که در تحقیقات بالینی نیز بر روی مدل‌های مبتلا به بیماری‌های عصبی نشان داده شد درمان با عامل رشد عصبی از طریق سازوکار محافظت از نورون‌های کولینرژیک پایه مغز پیشین و کاهش تأثیرات منفی و انحطاط نورونی ناشی از این بیماری‌ها توانایی یادگیری و قدرت حافظه را بهبود می‌بخشد (هال، گومر و ساواج^۳، ۲۰۱۸). بر این اساس، بهبود یادگیری و حافظه اغلب از طریق تغییرات ساختاری و عصبی شیمیایی در سیستم کولینرژیک و هیپوکمپ اتفاق می‌افتد که بدون تغییرات عامل رشد عصبی امکان‌پذیر نیست. به طوری که اگر تغییرات عامل رشد عصبی ناشی از ورزش مهار شود، بازیابی سلولی و عملکردی سیستم کولینرژیک

1. Xu

2. Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

3. Hall, Gomez & Savage

سپتوهیپوکامپ نیز مسدود می‌شود (هال، گومر و ساواج، ۲۰۱۸). همان‌طور که در این پژوهش‌ها تأکید شده است، بهبود ساختاری پس از تغییرات فیزیولوژیک عامل رشد عصبی و دیگر عوامل نوروتروفینی نقش مهمی در تقویت یادگیری و حافظه ایفا می‌کند. از این رو اختلاف نتایج گزارش شده در پژوهش حاضر مبنی بر عدم تغییر معنادار نتایج آزمون‌های رفتاری را، حتی پس از افزایش شایان توجه عامل رشد عصبی، احتمالاً می‌توان به عدم کفایت مدت زمان پژوهش (۸ هفته) برای رسیدن به سازگاری‌های ساختاری ناشی از افزایش این عامل نوروتروفینی نسبت داد. در واقع، سازگاری‌های ساختاری بافت هیپوکامپ به مدت زمان بیشتری نسبت به سازگاری‌های فیزیولوژیک نیاز دارد.

در همین زمینه نتایج گزارش شده از پیشینه پژوهش نشان می‌دهد تقویت ساختاری و فنوتیپ نورون‌های کولینرژیک مهم‌ترین سازوکار اثرگذاری عامل رشد عصبی بر توانایی‌های شناختی است (یو و همکاران، ۲۰۲۱). ارتقای تراکم نورونی و نورورژنز، گیرنده‌های TrKA همزمان با افزایش عامل رشد عصبی (یان، ژانگ و لی، ۲۰۲۰) و پلاستیسیته سیناپسی (از جمله افزایش سطوح نشانگرهای کولینرژیک استیل کولین استراز و کولین ترانسفراز) (سون و همکاران، ۲۰۱۹) به‌منزله عوامل کلیدی اثرگذاری عامل رشد عصبی بر یادگیری و حافظه معرفی می‌شود. همان‌طور که کاهش سطح فیزیولوژیک عامل رشد عصبی به‌عنوان نشانگر زیستی در اولین مراحل زوال شناختی در بیماری‌های تحلیل‌برنده سیستم عصبی معرفی می‌شود (کلو، پنتر و هال، ۲۰۱۹) و می‌تواند تغییرات فنوتیپی را در مراحل بعد پیش‌بینی کند، در فرایند معکوس‌سازی این تغییرات نیز انتظار می‌رود تا سازگاری‌های ساختاری پس از افزایش سطوح عامل رشد عصبی ایجاد شود. به‌عبارتی، سازوکارهای بیان شده فرایندهای زمان‌بری است و به‌نظر می‌رسد نسبت به تغییرات سطوح عامل رشد عصبی به زمان بیشتری نیاز دارد. همان‌طور که ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) در بررسی تأثیر یک پروتکل ورزشی چهارماهه نشان دادند ورزش می‌تواند به بهبود یادگیری و ظرفیت حافظه فضایی منجر شود (ژانگ، ۲۰۲۰).

شاید بتوان گفت عامل زمان در بروز تغییر در ویژگی‌های شناختی مهم است و در طرح پژوهش به زمان بیشتری برای اثرگذاری افزایش مقادیر عامل رشد عصبی بر این ویژگی‌ها نیاز بود. یکی دیگر از دلایل احتمالی عدم مشاهده تغییرات معنادار در ویژگی‌های شناختی پژوهش حاضر این است که زمانی که عامل رشد عصبی در سطوح طبیعی فیزیولوژیک خود قرار دارد، افزایش آن از منظر پیش‌آماده‌سازی برای مقابله با محرک‌های آسیب‌زننده همچون افزایش سن می‌تواند مؤثر باشد، اما تغییرات بارزی در شرایط سلامت ایجاد نکند. به همین دلیل بیشتر تحقیقات انجام‌گرفته روی نمونه‌های بیمار یا مسن بهبود عملکردهای شناختی ناشی از افزایش عامل رشد عصبی را پس از ورزش گزارش کرده‌اند. به هر صورت تحقیقات بیشتری برای افزایش آگاهی و نتیجه‌گیری در مورد تأثیر پروتکل‌های تمرینی تمرینات تناوبی سرعتی بر عملکردهای شناختی نیاز است.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از جناب آقای دکتر علی صمدی که در انجام این پژوهش همکاری داشتند، اعلام می‌دارند.

References

- Abraham, D, Feher, J, Scuderi, L, Szabo, D, Dobolyi, A, Cservenak, M, Juhasz, J, Ligeti, B, Pongor, S, Gomez, M C, Vina, J, Higuchi, M, Suzuki, K, Boldogh, I, & Radak, Z. (2019). Exercise and Probiotics Attenuate the Development of Alzheimer's Disease in Transgenic Mice: Role of Microbiome. *Experimental Gerontology*, 115,122–31.
- Asadi, M, Rahmani, Mo, Samadi, A, & Kalantari Hesari, A. (2022). Acetylsalicylic Acid-induced Alterations in Male Reproductive Parameters in Wistar Rats and the Effect of Sprint Interval Training. *Andrologia*, 54(3),e14339. (In Persian)
- Bahmani, E, Hoseini, R, & Amiri, E. (2021). The Compensatory Increased BDNF and NGF in Patients with Multiple Sclerosis Following Home-Based Aerobic Training and Vitamin D Supplementation During COVID-19 Outbreak. (In Persian)
- Belviranlı, M, & Okudan, N. (2015). The Effects of Ginkgo Biloba Extract on Cognitive Functions in Aged Female Rats: The Role of Oxidative Stress and Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Behavioural Brain Research*, 278,453–61.
- Belviranlı, M, Okudan, N, Atalik, K, & Öz, M. (2013). Curcumin Improves Spatial Memory and Decreases Oxidative Damage in Aged Female Rats. *Biogerontology*, 14(2),187–96.
- Belviranlı, M, & Okudan, N. (2018). Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway. *Neuromolecular Medicine*. 20(3),386–400.
- Belviranlı, M., & Okudan, N. (2022). Differential effects of voluntary and forced exercise trainings on spatial learning ability and hippocampal biomarkers in aged female rats. *Neuroscience letters*, 773, 136499.
- Carito, V, Ceccanti, M, Ferraguti, G, Coccurello, R, Ciafrè, S, Tirassa, P, & Fiore, M. (2019). NGF and BDNF Alterations by Prenatal Alcohol Exposure. *Current Neuropharmacology*, 17(4),308.
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L., & Hong, F. F. (2022). Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(6), 1816.
- Claudio C, A., Pentz, R, & Hall, H. (2019). The Brain NGF Metabolic Pathway in Health and in Alzheimer's Pathology. *Frontiers in Neuroscience*, 13(FEB).
- Dobryakova, Yu. V., Zaichenko, M. I., Spivak, Yu. S., Stepanichev, M. Yu., Markevich, V. A., & Bolshakov, A. P. (2021). Overexpression of Nerve Growth Factor in the Hippocampus Induces Behavioral Changes in Rats with 192IgG-Saporin-Induced Cholinergic Deficit. *Neurochemical Journal*, 2021 15:3. 15(3),273–81.
- Eu, W. Z., Chen, Y. J., Chen, W. T., Wu, K. Y., Tsai, C. Y., Cheng, S. J., Carter, R. N., & Huang, G. J. (2021). The effect of nerve growth factor on supporting spatial memory depends upon hippocampal cholinergic innervation. *Translational psychiatry*, 11(1), 162.
- Fanaei, H, Riki, F, Khayat, S, & Bornavard, M. (2020). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Concentrations in Maternal and Umbilical Cord Blood of Opium-Addicted Mothers. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 80(7),594–600.
- Fernandes, M. S. S., Silva, L. L. S. E., Kubrusly, M. S., Lima, T. R. L. A., Muller, C. R., Américo, A. L. V., Fernandes, M. P., Cogliati, B., Stefano, J. T., Lagranha, C. J., Evangelista, F. S., & Oliveira, C. P. (2020). Aerobic Exercise Training Exerts Beneficial Effects Upon Oxidative Metabolism and Non-Enzymatic Antioxidant Defense in the Liver of Leptin Deficiency Mice. *Frontiers in endocrinology*, 11, 588502.
- Gibala, Martin J. (2007). High-Intensity Interval Training: A Time-Efficient Strategy for Health Promotion? *Current Sports Medicine Reports*, 6(4),211–13.
- Gonzalez, S., McHugh, T. L. M., Yang, T., Syriani, W., Massa, S. M., Longo, F. M., & Simmons, D. A. (2022). Small molecule modulation of TrkB and TrkC neurotrophin receptors prevents cholinergic neuron atrophy in an Alzheimer's disease mouse model at an advanced pathological stage. *Neurobiology of disease*, 162, 105563.
- Hall, J., Gomez-Pinilla, F, & Savage, L. (2018). Nerve Growth Factor Is Responsible for Exercise-Induced Recovery of Septohippocampal Cholinergic Structure and Function. *Frontiers in Neuroscience*,

- 12(NOV),773.
- Indo, Y. (2018). NGF -Dependent Neurons and Neurobiology of Emotions and Feelings: Lessons from Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87,1–16.
- Khabour, O., Alzoubi, K., Alomari, Mahmoud A., & Alzubi, Mohammad A. (2013). Changes in Spatial Memory and BDNF Expression to Simultaneous Dietary Restriction and Forced Exercise. *Brain Research Bulletin*, 90(1),19–24.
- Latina, V, Caioli, S, Zona, Cr, Ciotti, M Teresa, Borreca, A, Calissano, P, & Amadoro, G. (2018). NGF -Dependent Changes in Ubiquitin Homeostasis Trigger Early Cholinergic Degeneration in Cellular and Animal AD-Model. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12,487.
- Lippi, G, Mattiuzzi, C, & Sanchis, F. (2020). Updated Overview on Interplay between Physical Exercise, Neurotrophins, and Cognitive Function in Humans. *Journal of Sport and Health Science*, 9(1),74–81.
- Machado, M. V., Vieira, A. B., da Conceição, F. G., Nascimento, A. R., da Nóbrega, A. C. L., & Tibirica, E. (2017). Exercise training dose differentially alters muscle and heart capillary density and metabolic functions in an obese rat with metabolic syndrome. *Experimental physiology*, 102(12), 1716–1728.
- Metcalf, R., Atef, H, Mackintosh, K, McNarry, Me, Ryde, G, Hill, D., & Vollaard, N. (2020). Time-Efficient and Computer-Guided Sprint Interval Exercise Training for Improving Health in the Workplace: A Randomised Mixed-Methods Feasibility Study in Office-Based Employees. *BMC Public Health*, 20(1),313.
- Mladenovic D, Aleksandra, P, Milka, T, Vesna, T, Nikola, R, Ljubisav, R, Sabera, & Kanazir, S. (2010). Long-Term Dietary Restriction Modulates the Level of Presynaptic Proteins in the Cortex and Hippocampus of the Aging Rat. *Neurochemistry International*, 56(2),250–55.
- Mora, F, Segovia, G, & del Arco, A. (2007). Aging, Plasticity and Environmental Enrichment: Structural Changes and Neurotransmitter Dynamics in Several Areas of the Brain. *Brain Research Reviews*, 55(1),78–88.
- Rocco, M, Soligo, M, Manni, L, & Aloe, L. (2018). Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Current Neuropharmacology*, 16(10),1455–65.
- Sequeira, S., Cruz, C., Pinto, D., Santos, L., & Marques, A. (2011). Prevalence of Barriers for Physical Activity in Adults According to Gender and Socioeconomic Status. *British Journal of Sports Medicine*, 45(15),A18–19.
- Shekari, A, & Fahnestock, M. (2022). Retrograde Axonal Transport of Neurotrophins in Basal Forebrain Cholinergic Neurons. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2431,249–70.
- Sohn, E., Lim, H. S., Kim, Y. J., Kim, B. Y., Kim, J. H., & Jeong, S. J. (2019). *Elaeagnus glabra f. oxyphylla* Attenuates Scopolamine-Induced Learning and Memory Impairments in Mice by Improving Cholinergic Transmission via Activation of CREB/ NGF Signaling. *Nutrients*, 11(6), 1205.
- Vollaard, N. B. J., & Metcalfe, R. S. (2017). Research into the Health Benefits of Sprint Interval Training Should Focus on Protocols with Fewer and Shorter Sprints. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 47(12), 2443–2451.
- Xu, B, Zhang, X, Song, Ch, Liang, F, Zhang, L, & Li, Z. (2017). Voluntary Running Enhances Hippocampal Proliferation by Increasing Hippocampal NGF, BDNF, and IGF-1. <http://www.Sciencepublishinggroup.Com>,5(1),1.
- Yan, T., Zhang, Z., & Li, D. (2020). NGF receptors and PI3K/AKT pathway involved in glucose fluctuation-induced damage to neurons and α -lipoic acid treatment. *BMC neuroscience*, 21(1), 38.
- Zahra K, Mohsen K, & Leyla Gh. (2012). The Effect of Aqueous Crocus Sativus L. (Saffron) Extract on Learning and Memory in Male Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Razi Journal of Medical Sciences*, 19(95),44-51. (In Persian)
- Zhang, L., Tang, W., Chao, F. L., Zhou, C. N., Jiang, L., Zhang, Y., ... & Tang, Y. (2020). Four-month treadmill exercise prevents the decline in spatial learning and memory abilities and the loss of spinophilin-immunoreactive puncta in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiology of Disease*, 136, 104723.