

The Effect of Complex Wheel Running on Hippocampal Histology and Memory Function in Rats Model of Alzheimer's Disease

Nadia Tajevanchi¹ , Rasoul Hashemkandi Asadi² , Roghayeh Poozesh Jadidi³ ,
Farzad Zehsaz⁴ 

1. Department of Exercise Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. E-mail: NadiaTajavanchi@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
E-mail: r_hashemkandi@yahoo.com
3. Department of Exercise Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. E-mail: poozesh2016@gmail.com
4. Department of Exercise Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. E-mail4: f-zehsaz@iaut.ac.ir

Article Info

ABSTRACT

Article type:
Research

Article history:

Received:
5 December 2023
Received in revised form:
20 February 2024
Accepted:
17 May 2024
Published online:
22 August 2024

Keywords:

*Alzheimer's Disease,
Complex Wheel Running,
Memory Function,
Hippocampus Histology.*

Introduction: This study aimed to investigate the effect of running on a complex running wheel on hippocampus histology and memory function in rats model of Alzheimer's disease.

Methods: 24 rats were randomly selected and divided into three control (C), Alzheimer's control (AC), and Alzheimer's + complex wheel training (AT). To induce Alzheimer's disease in Alzheimer's groups, a mixture of ketamine (60 mg/kg) and xylazine (8 mg/kg) was injected into the hippocampus of rats. The AT group ran for 12 weeks on a complex running wheel, while the control groups (C and AC) were kept in cages for 12 weeks and did not participate in any training. In this research, the Tmaz test was used to test the spatial memory of rats. To analyze the data, a one-way analysis of variance was used at a significance level of 0.05.

Results: The results showed that running training has a significant effect on the hippocampal neuron density of rats. AT group showed higher neuron density than the C group. However, running training did not have a significant effect on the thickness of the hippocampal pyramidal layer of rats in the AT group, also, the difference between the AT and AC groups was not significant.

Conclusion: Running activity can increase the overall neuronal density of the hippocampus and thus help improve memory function in Alzheimer's patients.

Cite this article: Tajevanchi N., Hashemkandi Asadi R., Poozesh Jadidi R., & Zehsaz, F. The Effect of Complex Wheel Running on Hippocampal Histology and Memory Function in Rats Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Sport Biosciences*. 2023; 16 (2): 17-29.
DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2024.369150.1620>.



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).
| Web site: <https://jsb.ut.ac.ir/> | Email: jsb@ut.ac.ir.

Extended Abstract

Introduction

The cerebral cortex and hippocampus are closely related to cognitive function and neurogenesis in the brain. Amyloid beta and tau proteins are related proteins in Alzheimer's disease. In Alzheimer's disease, neurodegeneration occurs due to the accumulation of two abnormal proteins, amyloid beta, and tau, in the brain. A characteristic feature of Alzheimer's disease is the excessive formation or reduced removal of amyloid beta. Microscopically and pathologically, Alzheimer's disease is described as extracellular accumulation of senile plaques in addition to intracellular accumulation of fibrillary tangles in different parts of the brain, especially in the hippocampus. In old age, the hippocampus is affected by cognitive decline, which is also seen in neurological disorders such as Alzheimer's disease. Although hippocampal degeneration is also seen in other neurological diseases such as dementia, its severity is significantly greater in Alzheimer's disease. An active lifestyle may potentially delay cognitive decline and the onset of dementia in individuals at high genetic risk by targeting Alzheimer's disease risk factors before or during the preclinical stage. In previous research, the question that is raised is whether physical activity can affect the neuronal density of the hippocampus and its pyramidal layer, and thus affect memory function.

Methods

The method of the present research is experimental and practical and was carried out in a laboratory research design. The statistical population of this research project includes 24 adult male Wistar rats from the Research and Reproduction Center of Laboratory Animals of Pasteur Institute and transferred to the Research Center of the Shahid Madani University of Azerbaijan. After selection and familiarization with the training protocol, the animals were randomly divided into three control (C), Alzheimer's control (AC), and Alzheimer's + complex wheel running training (AT) groups. The training group performed 12 weeks of training and the control groups were kept in cages for 12 weeks and did not participate in any training. To ensure the induction of Alzheimer's disease, shuttle box tests were used. Also, in this research, the TMAZ test was used to test the spatial memory of rats. The TMAZ test is a cognitive test that proves the final effectiveness of training. Rats were induced into deep anesthesia by ketamine (50 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). Then perfusion was performed to remove blood from the brain, after animal death, the brain was extracted, and the hippocampus and motor cortex areas were isolated. Shapiro-Wilk test was

used to determine the normality of data distribution and Levine's test was used to check homogeneity of variances. To investigate the significant changes in each of the research variables among different groups, a one-way analysis of variance was used at a significance level of 0.05.

Results

The results showed that running training has a significant effect on the hippocampus neuron density of rats, and the AT group showed higher neuronal density than the C group. However, no significant effect of running training on the thickness of the pyramidal layer of the hippocampus of rats was observed in the AT group. Also, differences between AT and AC groups were not significant.

Conclusion

The results of the present study showed that complex wheel running increased the hippocampal neuron density, but this increase was not significant in the pyramidal layer of the hippocampus. Therefore, the possible increase and improvement of memory function as a result of physical activity can be influenced by the increase in neuronal density in other parts of the hippocampus, as well as other changes, including the increase in neurotrophic factors, changes in neurotransmitters and their receptors, vascular changes, increasing the density of dendritic spines, reducing inflammation, and increasing synaptic flexibility, which have been investigated in previous research.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines:

This study followed the ethical standards and was approved by the Ethics Committee of the Islamic Azad University, Tabriz Branch [IR.IAU.Tabriz.REC.1401.335]

Funding: This study was extracted from the Ph.D. thesis of the first author. No funding was received for this study.

Authors' contribution: all authors contribute to the study design.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Acknowledgments: We sincerely thank and appreciate all the people who have cooperated in this research.

تأثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر هیستولوژی هایپوکمپ و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر

نادیا تاجوانچی^۱، رسول هاشم‌کندی اسدی^۲، رقیه پوزش جدیدی^۳، فرزاد زهساز^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تبریز دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. رایانامه: NadiaTajavanchi@gmail.com

۲. نویسنده مسئول، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تبریز دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. رایانامه: r_hashemkandi@yahoo.com

۳. گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تبریز دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. رایانامه: poozesh2016@gmail.com

۴. گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تبریز دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. رایانامه: f-zehsaz@iaut.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه: هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر هیستولوژی هایپوکمپ و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۱۴	روش کار: ۲۴ موش صحرایی به صورت تصادفی انتخاب و در سه گروه کنترل (C)، گروه کنترل آلزایمری (AC) و گروه آلزایمر + تمرین چرخ گردان پیچیده (AT) تقسیم شدند. برای القای بیماری آلزایمر در گروه‌های آلزایمر، ترکیبی از کتامین (۶۰) و زایلازین ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم به هایپوکمپ موش‌ها تزریق شد. گروه (AT) ۱۲ هفته دویدن روی چرخ دوار پیچیده را اجرا کردند، در حالی که گروه‌های کنترل (C) و (AC) به مدت ۱۲ هفته در قفس نگهداری شدند و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند. در این تحقیق از آزمون Tmaz به منظور آزمون حافظه فضایی موش‌ها استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۱۲/۰۱	یافته‌ها: نتایج نشان داد که دویدن بر تراکم نورون هایپوکمپ موش‌ها تأثیر معناداری دارد و گروه (AT) تراکم عصبی بالاتری نسبت به گروه (C) نشان داد. با این حال، تمرین دویدن بر ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های گروه (AT) تأثیر معناداری نداشت و تفاوت بین گروه‌های (AT) و (AC) معنادار نبود.
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۸	نتیجه‌گیری: استفاده از دویدن می‌تواند تراکم نورونی کلی هایپوکمپ را افزایش دهد و از این راه به بهبود عملکرد حافظه در بیماران آلزایمری کمک کند.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۶/۰۱	

کلیدواژه‌ها:
بیماری آلزایمر،
چرخ دوار پیچیده،
عملکرد حافظه،
هیستولوژی هایپوکمپ.

استناد: تاجوانچی، نادیا؛ هاشم‌کندی اسدی، رسول؛ پوزش جدیدی، رقیه؛ زهساز، فرزاد (۱۴۰۰). تأثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر هیستولوژی هایپوکمپ و عملکرد

حافظه در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر. نشریه علوم زیستی ورزشی، ۱۶(۲)، ۲۹-۱۷.

DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2024.369150.1620>

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کپی‌رایت کامنز (CC BY-NC 4.0)

به نویسندگان واگذار کرده است. آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> | ایمیل: jsb@ut.ac.ir



© نویسندگان.

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

مقدمه

قشر مغز و هایپوکمپ ارتباط نزدیکی با عملکرد شناختی و نورون‌زایی در مغز دارند [۱]. پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تاو، پروتئین‌های مرتبط در بیماری آلزایمر هستند. کارهای تصویربرداری عصبی ژنتیکی ثابت کرده است که آل‌های خطر بیماری آلزایمر نقش مهمی در مورفومتری قشر و هایپوکمپ دارند [۲]. در بیماری آلزایمر، انحطاط عصبی به دلیل تجمع دو پروتئین غیرطبیعی آمیلوئید بتا و تاو در مغز اتفاق می‌افتد. مشخصه بیماری آلزایمر تشکیل بیش‌ازحد یا کاهش حذف آمیلوئید بتاست. از نظر میکروسکوپی و پاتولوژیک، بیماری آلزایمر به‌عنوان تجمع خارج‌سلولی پلاک‌های پیری علاوه بر تجمع درون‌سلولی پیچ‌های عصبی فیبریلاری در قسمت‌های مختلف مغز، به‌ویژه در هایپوکمپ توصیف می‌شود [۳].

همراه با رسوب پروتئین‌های غیرطبیعی، مغز بیمار آلزایمری نیز انحطاط هایپوکمپ را نشان می‌دهد [۴]. هایپوکمپ یک منطقه حیاتی از حافظه است و این قسمت از مغز نورون‌ز بزرگسالان را نشان می‌دهد [۵]. در سنین بالا، هایپوکمپ تحت تأثیر زوال شناختی قرار می‌گیرد که در اختلالات عصبی مانند بیماری آلزایمر نیز دیده می‌شود [۶]. اگرچه انحطاط هایپوکمپ در سایر بیماری‌های عصبی مانند زوال عقل نیز دیده می‌شود، اما میزان وخامت آن در بیماری آلزایمر به‌طور چشمگیری بیشتر است [۷].

از دست دادن سلول‌های هرمی بزرگ هایپوکمپ، همراه با پلاک‌ها و گره‌ها، برای آسیب‌شناسی عصبی بیماری آلزایمر ضروری است. علت از بین رفتن سلول ناشناخته است، اما احتمالاً مربوط به دژنراسیون نوروفیبریلاری از طریق ازدحام اندامک‌ها و اختلال در حمل‌ونقل درون‌سلولی است. استرس اکسیداتیو نیز ممکن است نقش داشته باشد. درجه زوال عقل بالینی به‌خوبی با میزان از دست دادن سلول‌های هرمی ارتباط دارد [۸].

سبک زندگی فعال ممکن است با هدف قرار دادن عوامل خطرزای بیماری آلزایمر، قبل یا در طول مرحله پیش‌بالینی به‌طور بالقوه بتواند زوال شناختی و شروع زوال عقل، در افراد در معرض خطر ژنتیکی بالا را به تأخیر بیندازد [۹، ۱].

مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که فعالیت بدنی می‌تواند احتمال زوال عقل و بیماری آلزایمر را حتی در شدت خفیف تا متوسط کاهش دهد [۱۱-۱۴]. ورزش می‌تواند به عامل کاهش بروز زوال عقل و بیماری آلزایمر کمک کند، با این حال استفاده از ورزش و فعالیت بدنی به‌عنوان یک سازوکار درمانی به نتایج متناقضی منجر شده است.

یک کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده و کنترل‌شده برای مقابله با این مسائل با ارزیابی اینکه آیا برنامه‌های ورزشی می‌توانند بر کاهش فعالیت‌های روزمره زندگی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر تأثیر بگذارند یا خیر، طراحی شد [۱۵]. پژوهشگران با مداخله یکساله تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، مهارت تعادل و انعطاف‌پذیری یک ساعت در روز دو بار در هفته، دریافتند که سرعت کاهش فعالیت‌های روزمره زندگی کندتر از گروه غیرفعال است. با این حال، هیچ تأثیری بر اختلالات رفتاری، افسردگی یا نمرات تغذیه‌ای وجود نداشت. تحقیق دیگری تلاش کرد تا تأثیرات دارو و ورزش را بر بیماری آلزایمر و تخریب شناختی خفیف مقایسه کند. پژوهش شامل بررسی تأثیر فعالیت بدنی یا مداخله دارویی در درمان بیماری آلزایمر بود که بر اساس نتایج، فعالیت بدنی اندازه اثر ترکیبی متوسط تا قوی با تأثیر کمی بر تخریب شناختی خفیف داشت و ورزش نسبت به داروها عوارض جانبی کمتر و انطباق بالاتری نشان داد [۱۶]. تحقیقات مربوط به حیوانات و انسان از این دیدگاه حمایت می‌کند که ورزش بدنی، نورون‌ز و عملکرد هایپوکمپ را تقویت می‌کند و شناخت را بهبود می‌بخشد. اریکسون^۱ و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که تمرین هوازی به افزایش حجم هایپوکمپ در بزرگسالان منجر می‌شود [۱۷]. لی و همکاران (۲۰۲۱) نیز در پژوهشی روی موش‌های صحرائی نشان دادند شش هفته دودین روی ترمیم روند کاهش حجم هایپوکمپ را در موش‌های نر مدل افسرده معکوس می‌سازد و سبب تولید آستروسیت‌های جدید در هایپوکمپ می‌شود [۱۸].

¹. Erickson

با این حال افزایش حجم هایپوکمپ بر اثر فعالیت بدنی و تأثیر مثبت آن بر روی کارکردهای حافظه از سوی برخی تحقیقات با چالش مواجه شده است. کوئووتس و همکاران (۲۰۲۳) در پژوهشی اثر یک مداخله ورزش شش ماهه را بر حجم هایپوکمپ کل و حجم‌های زیر میدان هایپوکمپ، ضخامت قشر مغز و حجم خاکستری در بیماران مبتلا به سرطان پستان که قبلاً از نظر جسمی غیرفعال بودند، همچنین ارتباطات با حافظه کلامی را بررسی کردند و هیچ اثر مداخله‌ای ورزش بر روی حجم هایپوکمپ، حجم زیر میدان هایپوکمپ، ضخامت قشر مغز یا حجم ماده خاکستری برای کل گروه مداخله مشاهده نکردند [۱۹]. با توجه به تناقضات مشاهده شده در تحقیقات پیشین سؤالی که مطرح می‌شود این است که آیا فعالیت بدنی می‌تواند بر تراکم نورونی هایپوکمپ و لایه هرمی آن و از این طریق بر عملکرد حافظه تأثیر بگذارد یا خیر؟. بنابراین هدف تحقیق حاضر تعیین «تأثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر هیستولوژی هایپوکمپ و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر» بود.

روش‌شناسی پژوهش

طرح پژوهش

روش پژوهش حاضر از نوع تجربی و کاربردی است و به شیوه آزمایشگاهی انجام گرفت.

شرکت‌کنندگان

جامعه آماری این طرح پژوهشی شامل ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهیه و به مرکز پژوهش دانشگاه شهید مدنی آذربایجان منتقل شد. موش‌ها به منظور مطابقت‌پذیری با محیط جدید در آزمایشگاه، به مدت یک هفته، در قفسه‌های به ابعاد $15 \times 26/5 \times 42$ سانتی‌متر و در اتاقی با شرایط کنترل شده (دمای 20 تا 24 درجه، رطوبت 45 تا 55 درصد و چرخه روشنایی به تاریکی $12:12$ با تهویه مناسب قرار داده شدند. همچنین حیوانات طی دوره با رژیم غذایی استاندارد (ساخت شرکت به‌پرور ایران - رشت) تغذیه شدند و به‌صورت آزاد از طریق بطری‌ها به آب مصرفی دسترسی داشتند. پوشال مصرفی جهت استفاده در بستر قفس نگهداری حیوانات، خاکاره درشت از جنس چوب نرات (بارنگ روشن بدون گرد و خاک) در نظر گرفته شد که به ارتفاع 3 تا 5 سانتی‌متر از کف قفس قرار داده شد و دو بار در هفته در تمام دوره پژوهش تعویض انجام می‌گرفت. در سرتاسر دوره تحقیق موش‌ها توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری شدند.

پروتکل تمرینی

حیوانات پس از انتخاب و آشنایی با پروتکل تمرین به‌صورت تصادفی به سه گروه کنترل (C)، کنترل آلزایمری (AC) و آلزایمر + تمرین چرخ گردان پیچیده (AT) تقسیم شدند. گروه تمرینی به اجرای 12 هفته تمرین پرداختند و گروه‌های کنترل نیز به مدت 12 هفته در قفس نگهداری شدند و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند. شایان ذکر است به دلیل تلفات و آلزایمری نشدن تعدادی از موش‌های نمونه آماری در هر گروه به هشت سر تقلیل پیدا کرد. در این تحقیق چرخ گردان‌ها مجهز به شمارشگر بودند و میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی را ثبت کردند. هر دور این چرخ، برابر با یک متر بود. میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی، رأس ساعت مقرر در تمام روزهای تحقیق از طریق شمارشگر چرخ دوار شمارش و ثبت شد. در آخرین دوره تمرینی میانگین و انحراف استاندارد کل روزهای تمرینی تا 72 ساعت پیش از آخرین جلسه تمرینی محاسبه شد. در دویدن روی چرخ دوار پیچیده موش‌ها الگوهای گام‌های خاصی را حفظ نمی‌کنند، اما راهبردهای کلی را برای دویدن روی چرخ‌هایی که شکاف‌های نابرابر دارند، توسعه می‌دهند. تسلط بر یک الگوی گام زدن، آنها را برای تسلط بر الگوهای متفاوت گام زدن آماده می‌کند [۲۰]. طول دوره تمرین 12 هفته در نظر گرفته شد.

¹. Koevoets

روند اجرای تحقیق

به منظور اطمینان از القای بیماری آلزایمر از تست‌های شاتل باکس استفاده شد. دستگاه شاتل باکس که در ارزیابی رفتار احترازی غیرفعال حین عبور به کار می‌رود، دارای دو محفظه، هریک با طول و عرض ۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر است و در بالای هریک در کشویی قرار گرفته است. یکی از این دو محفظه، محفظه روشن (ناحیه ایمن) است که دیواره‌های سفیدرنگ دارد و دیگری محفظه تاریک (ناحیه نامن) است که دیواره‌های آن سیاه‌رنگ است. یک در گیوتینی در قسمت وسط و پایین دیواره بین محفظه‌های روشن و تاریک قرار دارد. میله‌های شوک‌دهنده از جنس استیل ضدزنگ کف محفظه تاریک را پوشانده‌اند و توسط سیم‌هایی به دستگاه الکتروشوک (وسيله‌ای برای ایجاد شوک الکتریکی به کار می‌رود) وصل شده‌اند. این دستگاه جریان الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز را به مدت سه ثانیه از طریق میله‌های شوک‌دهنده به بدن حیوان انتقال می‌دهد. طولانی‌تر بودن تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک به‌عنوان نشانه یادگیری بهتر خواهد بود.

در این تحقیق از آزمون TMAZ برای تست حافظه فضایی رت‌ها استفاده شد. آزمون TMAZ تست شناختی برای اثبات اثرگذاری نهایی تمرین است. ماز T یک دستگاه مرتفع یا محصور به شکل T است که به صورت افقی قرار می‌گیرد. حرکت حیوانات از پایه T شروع می‌شود و به آنها اجازه داده می‌شود یکی از بازوهای هدف نزدیک به انتهای دیگر ساقه را انتخاب کنند. اگر دو آزمایش پشت سر هم انجام گیرد، در آزمایش دوم جویده تمایل دارد بازویی را انتخاب کند که قبلاً بازدید نشده بود، که منعکس‌کننده خاطره انتخاب اول است. به این «تناوب خودبه‌خودی» می‌گویند. این تمایل را می‌توان با گرسنه کردن حیوان و پاداش دادن به او با غذای ترجیحی در صورت جایگزینی تقویت کرد. هر دو تناوب خودبه‌خود و پاداش به اختلال عملکرد هاپپوکمپ بسیار حساس‌اند، اما سایر ساختارهای مغز نیز درگیرند. هر کار آزمایی باید در کمتر از دو دقیقه تکمیل شود، اما تعداد کل آزمایش‌های مورد نیاز با توجه به نیازهای آماری و علمی متفاوت است (دیاکون و راولنز، ۲۰۰۶). پس از پایان دوره ۱۲ هفته‌ای تمرینات، درحالی‌که رت‌ها سیر بودند (چهار ساعت پیش از قربانی شدن، غذا از قفس برداشته شده و اما دسترسی به آب داشتند)، به رت‌ها توسط کتامین (۵۰ mg/kg) و زیالازین (۵ mg/kg) بی‌هوشی عمیق القاء شد. سپس عمل پرفیوژن به منظور خارج‌سازی خون از مغز صورت گرفته، بعد از مرگ حیوان، مغز استخراج، و نواحی هاپپوکمپ و قشر حرکتی جداسازی شدند. سپس در ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

هاپپوکمپ سمت مقابل نیز با فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شد و در محلول پارافین قالب‌گیری شده و با ضخامت پنج میکرون برش داده شد. مقاطع تهیه‌شده با هماتوکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی شده و سپس با استفاده از میکروسکوپ نوری الیمپوس دوربین‌دار AH2 با بزرگ‌نمایی ۴۰ برابر، تصویر تهیه شد. شدت آسیب بافتی بر اساس مقیاس رتبه‌بندی شده برآورد شد که رتبه صفر به نبود شواهد آسیب چشمگیر در سلول‌های هرمی، رتبه یک به آسیب مختصر، رتبه دو به آسیب ملایم همراه با تخریب جزئی، رتبه سوم به آسیب متوسط و تغییر شکل یافته بافتی و رتبه چهار به آسیب شدید سلولی اختصاص داده شد [۱۸].

روش آماری

توصیف کمی داده‌ها با استفاده از شاخص‌های پراکندگی مرکزی مانند میانگین و انحراف استاندارد انجام گرفت و به منظور تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک و بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات معنادار هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک‌راهه و در صورت مشاهده تفاوت معنادار آماری از آزمون تعقیبی توکی به منظور تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. تمامی عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام گرفت.

¹. Deacon & Rawlins

یافته‌های پژوهش

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد متغیرها

گروه	کنترل نرمال	آلزایمر کنترل	تمرین چرخ پیچیده
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین
تراکم نورونی هایپوکمپ	۱۰۰/۸۸ \pm ۱۱/۷۴	۶۶/۷۰ \pm ۶/۱۸	۸۴/۹۵ \pm ۹/۶۹
ضخامت لایهٔ هرمی هایپوکمپ	۰/۰۵۶ \pm ۰/۰۰۶	۰/۰۲۹ \pm ۰/۰۰۲	۰/۰۳۴ \pm ۰/۰۰۳

میانگین و انحراف معیار تراکم نورونی هایپوکمپ و ضخامت لایهٔ هرمی هایپوکمپ در رت‌های نر نژاد ویستار در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین تراکم نورونی هایپوکمپ و ضخامت لایهٔ هرمی هایپوکمپ در گروه کنترل نرمال بیشتر از گروه‌های آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده بود. همچنین میانگین تراکم نورونی هایپوکمپ و ضخامت لایهٔ هرمی هایپوکمپ در گروه تمرین چرخ پیچیده بیشتر از گروه آلزایمر کنترل به دست آمد ($P \leq 0/001$).

جدول ۲. مقایسهٔ متغیرهای تحقیق در گروه‌های سه‌گانه بر اساس آزمون تحلیل واریانس یکراهه

Sig	F	میانگین مربعات	درج آزادی	مجموع مربعات	
		۲۲۰۳/۹۶	۲	۴۴۰۷/۹۳	بین گروهی
۰/۰۰۱*	۲۴/۴۵۶	۹۰/۱۲	۲۱	۱۸۹۲/۵۲	تراکم نورونی هایپوکمپ
			۲۳	۶۳۰۰/۴۶	مجموع
		۰/۰۰۲	۲	۰/۰۰۳	بین گروهی
۰/۰۰۱*	۷۲/۳۱۱	۰/۰۰۱	۲۱	۰/۰۰۱	ضخامت لایهٔ هرمی هایپوکمپ
			۲۳	۰/۰۰۴	مجموع

علامت* بیانگر معناداری شاخص‌های مورد بررسی در سطح $P \leq 0/001$ است.

نتایج تأثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر تراکم نورونی هایپوکمپ و ضخامت لایهٔ هرمی هایپوکمپ در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان داد تفاوت معناداری در تراکم نورونی هایپوکمپ در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر گروه‌های کنترل نرمال، آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده ($F=24/456$, $Sig=0/001$) وجود دارد. همچنین تفاوت معناداری در ضخامت لایهٔ هرمی هایپوکمپ در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر گروه‌های کنترل نرمال، آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده ($F=72/311$, $Sig=0/001$) وجود دارد.

با توجه به معنادار بودن آمارهٔ ف‌فیشر، برای مشخص کردن تفاوت‌های بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد:

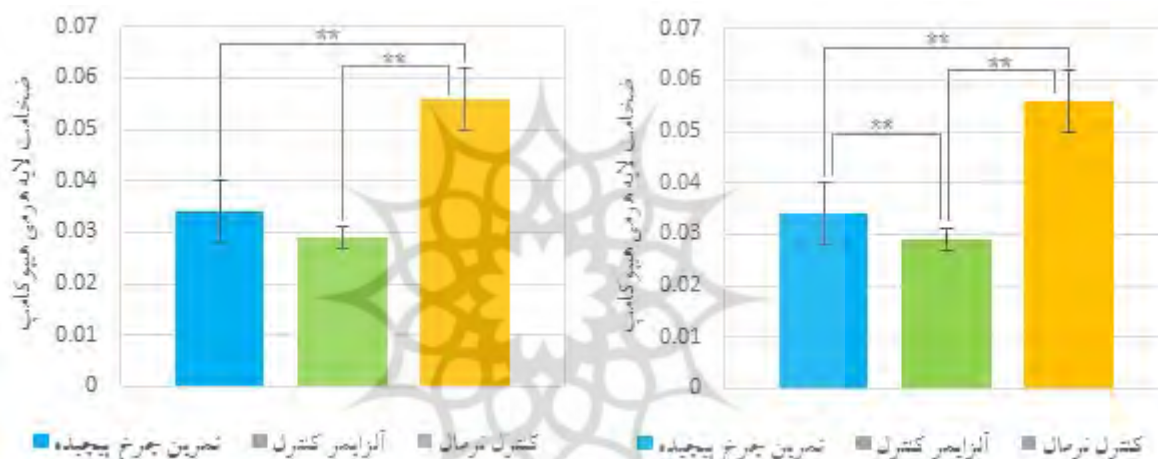
جدول ۳. آزمون تعقیبی توکی

گروه‌ها	کنترل نرمال	آلزایمر کنترل
	تفاوت میانگین	تفاوت میانگین
تراکم نورونی هایپوکمپ	۳۳/۱۸۷*	۰/۰۰۱

تمرین چرخ پیچیده	۱۵/۹۳۷*	۰/۰۰۸	۱۷/۲۵۰*	۰/۰۰۴
آلزایمر کنترل	۰/۲۶۶۲*	۰/۰۰۱		
تمرین چرخ پیچیده	۰/۲۱۶۲*	۰/۰۰۱	۰/۰۰۵۰	۰/۱۰۹

علامت* بیانگر معناداری شاخص‌های مورد بررسی در سطح $P \leq 0/001$ است.

نتایج نشان داد که تراکم نورونی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه کنترل از تراکم نورونی هایپوکمپ موش‌های آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده بیشتر است، همچنین تراکم نورونی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده از تراکم نورونی هایپوکمپ موش‌های گروه آلزایمر کنترل بیشتر است. در متغیر ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه کنترل از ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده بیشتر است. اما تفاوت معناداری بین ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد.



شکل ۱. تراکم نورونی و ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد بررسی

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر هیستولوژی هایپوکمپ و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی مدل بیماری آلزایمر انجام گرفت. نتایج نشان داد ۱۲ هفته دویدن روی چرخ دوار پیچیده تفاوت معناداری بین تراکم نورونی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با تراکم نورونی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده ایجاد می‌کند. این یافته با نتایج تحقیقاتی [۲۱-۲۳] که تأثیر مثبت فعالیت بدنی را بر کارکردهای شناختی هایپوکمپ نشان داده‌اند، همسوست. سازوکارهایی که از طریق آن فعالیت بدنی به شناخت و حافظه هایپوکمپ کمک می‌کند، شامل عوامل متعددی است که به صورت سیستمی و موضعی در مغز عمل می‌کنند. اینها شامل افزایش عوامل نوروتروفیک است [۲۴-۲۶]، تغییرات در انتقال دهنده‌های عصبی و گیرنده‌های آنها [۲۷، ۲۸]، تغییرات عروقی [۳، ۲۹]، افزایش تراکم ستون فقرات دندریتیک [۳۱]، کاهش التهاب [۳۲]، و افزایش شکل‌پذیری سیناپسی [۳۳]. یکی از اثرات برجسته ورزش، افزایش نورون‌زایی در شکنج دندانه‌دار هایپوکمپ بزرگسالان است [۳۴]، که به نوبه خود، تبعیض فضایی و زمینه‌ای را بهبود می‌بخشد [۳۵، ۳۶].

با توجه به رابطه تثبیت‌شده بین فعالیت هایپوکمپ و عملکردهای شناختی مذکور [۳۷]، قابل قبول است که بهبود این عملکردها به دلیل فعالیت بدنی باشد.

تغییرات ساختاری در نورون‌ها (برای مثال پیچیدگی دندریتیک، تراکم ستون فقرات و بلوغ نورون نوزاد در هایپوکمپ بزرگسالان) پس از ورزش به شدت با تغییرات عملکردی در نورون‌ها (مانند فعالیت سیناپسی) مرتبط است [۳۲]. تقویت طولانی‌مدت (LTP) شکلی از شکل‌پذیری سیناپسی است که با افزایش طولانی‌مدت در کارایی سیناپسی بر اساس استفاده از یک محرک الگو مشخص می‌شود. پژوهش‌های متعدد نشان داده‌اند که ورزش به‌طور مؤثر دامنه LTP را در شکنج دنداندار افزایش می‌دهد [۳۳، ۳۸، ۳۹، ۴۰]. پیشنهاد شده است که قرار دادن موش‌ها در معرض محیط‌های غنی‌شده و اجازه دادن به موش‌ها برای ورزش داوطلبانه نرخ نورون‌ها را در شکنج دنداندار افزایش می‌دهد. جالب توجه است، این دستکاری‌ها همچنین عملکرد را در تکالیف یادگیری خاص هیپوکامپ بهبود می‌بخشد [۲۷]. علاوه بر این، اثربخشی ورزش بر افزایش LTP به زمان (تعداد روزهای دویدن) بستگی دارد. پتن^۱ و همکاران (۲۰۱۳) بیان LTP را در حیواناتی که دوره‌های مختلف ورزش را دریافت کرده‌اند بررسی کردند و دریافتند که بیان LTP به تدریج در شکنج دنداندار طی روزهای ۷ تا ۲۸ دوره تمرین افزایش یافت و پس از ۵۶ روز دویدن به سطح شایان توجهی رسید [۴۱]. تمرین منظم یک عملکرد محافظت‌کننده عصبی دارد و سبب افزایش حجم هیپوکامپ می‌شود. ظرفیت تمرین برای افزایش حجم ناحیه در نیمکره راست و حجم کل هیپوکامپ مشخص شده است. این نتیجه را می‌توان با ظرفیت تمرین بدنی برای افزایش غلظت BDNF، که مسئول محافظت عصبی، انعطاف‌پذیری مغز و نورون‌ها است، توضیح داد. تمرین بدنی قادر به ایجاد پاسخ‌های مثبت در کل حجم هیپوکامپ بود و این اثر ممکن است به دلیل غلظت بالای IGF-1 ناشی از ورزش باشد که نقش مهمی در ایجاد و محافظت از نورون‌ها ایفا می‌کند [۴۲].

یافته دیگر تحقیق حاضر این بود که تفاوت معناداری در ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با ضخامت لایه هرمی هایپوکمپ موش‌های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد. مرور برخی تحقیقات که تأثیر فعالیت بدنی را بر حجم کلی هایپوکمپ بررسی کرده‌اند نشان داد یافته اخیر با نتایج تحقیقات کوئوتس و همکاران (۲۰۲۳) که هیچ اثر مداخله‌ای ورزش را بر روی حجم هایپوکمپ، حجم زیر میدان هایپوکمپ، ضخامت قشر مغز یا حجم ماده خاکستری مشاهده نکردند [۱۹]، و از سوی دیگر، هوید^۲ و همکاران (۲۰۲۱) که در بررسی سیستماتیک خود استدلال کردند که تأثیرات ورزش بدنی بر حجم ماده خاکستری، از جمله هایپوکمپ، پراکنده و غیرقطعی است [۴۳]، همسوست؛ اما با نتایج تحقیقات اریکسون و همکاران (۲۰۱۱) که نشان دادند که تمرین هوازی به افزایش حجم هایپوکمپ در بزرگسالان منجر می‌شود [۴۴] و لی و همکاران (۲۰۲۱) نیز که نشان دادند شش هفته دویدن روی تردمیل روند کاهش حجم هایپوکمپ را در موش‌های نر مدل افسرده معکوس می‌سازد و سبب تولید آستروسیت‌های جدید در هایپوکمپ می‌شود [۴۵]، در تضاد است. تفاوت در نتایج تحقیق حاضر با برخی تحقیقات قبلی احتمالاً به دلیل تفاوت در نمونه مورد بررسی و پروتکل‌های تمرینی اجرا شده است.

در تشابه با عدم تأثیر مداخله دویدن بر حجم لایه هرمی هایپوکمپ در تحقیق ما، می‌توان به پژوهش ویلکنز^۴ و همکاران (۲۰۲۱) اشاره کرد که تأثیر سن را در تأثیرات ورزش بر حجم هایپوکمپ که بهبود حجم هایپوکمپ را در آزمودنی‌های مسن در مقایسه با آزمودنی‌های جوان نشان داده بود، بیان کرد که نتایجش احتمالاً به آسیب‌پذیری بیشتر نسبت به آتروفی هایپوکمپ در آزمودنی‌های مسن‌تر و بهبود حجم هایپوکمپ بیشتر اتفاق افتاده است [۴۶]. نمونه پژوهش حاضر موش‌های صحرایی کهنسال نبودند، که ممکن است دلیلی باشد برای اینکه تأثیر ورزش بر حجم مغز را پیدا نکردیم. با این حال، از آنجایی که مدت و شدت مداخلات نیز بین مطالعات در گروه‌های سنی مختلف متفاوت است، هنوز مشخص نیست که آیا سن در ارتباط بین تمرین بدنی و حجم مغز تعدیل‌کننده است یا اینکه شدت و مدت مداخله به‌خودی‌خود عامل توضیحی است. علاوه بر این، در جوندگان، ترکیبی از تمرینات بدنی داوطلبانه و غنی‌سازی محیطی، افزایش بیشتری در نورون‌ها و هایپوکمپ نسبت به هر دو حالت به‌تنهایی را نشان داد [۴۷]. بنابراین ممکن است یک مداخله ورزشی به‌تنهایی برای القای

¹. Long-term potentiation

². Patten

³. Hvid

⁴. Wilckens

تأثیرات قابل اندازه‌گیری کافی نبوده باشد یا اینکه به مدت زمان طولانی‌تری برای اثرگذاری فعالیت بدنی بر لایهٔ هرمی هایپوکمپ نیاز است.

به‌طور کلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد دویدن روی چرخ دوار پیچیده تراکم نورونی هایپوکمپ را افزایش داده است، اما این افزایش در لایهٔ هرمی هایپوکمپ معنادار نشده است. بنابراین افزایش و بهبود احتمالی عملکرد حافظه در اثر فعالیت بدنی می‌تواند از راه تأثیرگذاری بر افزایش تراکم نورونی در سایر بخش‌های هایپوکمپ و نیز تغییرات دیگری از جمله افزایش عوامل نوروتروفیک، تغییرات در انتقال‌دهنده‌های عصبی و گیرنده‌های آنها، تغییرات عروقی، افزایش تراکم ستون فقرات دندریتیک، کاهش التهاب و افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی صورت گیرد که در تحقیقات گذشته بررسی شده‌اند.

با توجه به اینکه در تحقیق حاضر تنها تراکم نورونی کلی هایپوکمپ و لایهٔ هرمی آن بررسی شد، به‌منظور تجزیه و تحلیل دقیق‌تر تأثیر فعالیت بدنی بر هیستولوژی هایپوکمپ پیشنهاد می‌شود در تحقیقی تأثیر فعالیت بدنی بر سایر بخش‌های هایپوکمپ بررسی شود.

تقدیر و تشکر

- از کمک‌های مرکز پژوهش دانشگاه شهید مدنی آذربایجان سپاسگزاری می‌شود.

References

- [1].Hu, K., Li, Y., Yu, H., & Hu, Y. CTBP1 confers protection for hippocampal and cortical neurons in rat models of Alzheimer's disease. *Neuroimmunomodulation*, 2019 Dec;26(3), 139-152. <https://karger.com/nim/article-abstract/26/3/139/229505/CTBP1-Confers-Protection-for-Hippocampal-and?redirectedFrom=fulltext>.
- [2].Lancaster, T. M., Hill, M. J., Sims, R., & Williams, J. Microglia-mediated immunity partly contributes to the genetic association between Alzheimer's disease and hippocampal volume. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019 Dec: 79, 267-273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605284/>
- [3].Chu, L. W. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal*, 2012, 18(3), 228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665688/>
- [4].Josephs, K. A., Dickson, D. W., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Murray, M. E., Petrucelli, L., ... & Whitwell, J. L. Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *The Lancet Neurology*, 2017 Dec:16(11), 917-924. [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(17\)](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)).
- [5].Poo, M. M., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., & Martin, K. C. & Mullins, C. What is memory? The present state of the engram. *BMC biology*, 2016 Dec: 14(1), 40. <https://bmcbiol.biomedcentral.com>.
- [6].Jaroudi, W., Garami, J., Garrido, S., Hornberger, M., Keri, S., & Moustafa, A. A. Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus. *Reviews in the Neurosciences*, 2017 Dec:28(7), 705-714. <https://ueaeprints.uea.ac.uk/id/eprint>.
- [7].Elder, G. J., Mactier, K., Colloby, S. J., Watson, R., Blamire, A. M., O'Brien, J. T., & Taylor, J. P. The influence of hippocampal atrophy on the cognitive phenotype of dementia with Lewy bodies. *International journal of geriatric psychiatry*, 2017 Dec: 32(11), 1182-1189. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi>.
- [8].Mann, D. M. Pyramidal nerve cell loss in Alzheimer's disease. *Neurodegeneration*, 1996 Dec: 5(4), 423-427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
- [9].Rosenberg, A., Ngandu, T., Rusanen, M., Antikainen, R., Bäckman, L., Havulinna, S., ... & Kivipelto, M.

- [Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's & Dementia*, 2018 Dec; 14\(3\), 263-270. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com>.](#)
- [10]. [Lourida, I., Haan, M., Littlejohns, T. J., Lagga, K. M., Hyer, E., Kzma, E., & Llewellyn, D. J. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. *Jama*, 2019 Dec; 322\(5\), 430-437. <https://jamanetwork.com>.](#)
- [11]. [Barnes, D. E., & Yaffe, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 2011 Dec; 10\(9\), 819-828. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.](#)
- [12]. [Sattler, C., Erickson, K. I., Toro, P., & Schröder, J. Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011 Dec; 26\(4\), 709-718. <https://psycnet.apa.org>.](#)
- [13]. [Buchman, A. S., Boyle, P. A., Yu, L., Shah, R. C., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 2012, Dec; 78\(17\), 1323-1329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.](#)
- [14]. [Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 2014 Dec; 13\(8\), 788-794. <https://kclpure.kcl.ac.uk/ws/portalfiles>.](#)
- [15]. [Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., ... & Vellas, B. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: A 1-year randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007 Dec; 55\(2\), 158-165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.](#)
- [16]. [Ströhle, A., Schmidt, D. K., Schultz, F., Fricke, N., Staden, T., Hellweg, R., ... & Rieckmann, N. Drug and exercise treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2015 Dec; 23\(12\), 1234-1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.](#)
- [17]. [Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... & Kramer, A. F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2011 Dec; 108\(7\), 3017-3022. <https://www.pnas.org/doi>.](#)
- [18]. [Li, Y., Luo, Y., Tang, J., Liang, X., Wang, J., Xiao, Q., ... & Tang, Y. The positive effects of running exercise on hippocampal astrocytes in a rat model of depression. *Translational Psychiatry*, 2021 Dec; 11\(1\), 83. <https://www.nature.com>.](#)
- [19]. [Koevoets, E. W., Geerlings, M. I., Monninkhof, E. M., Mandl, R., Witlox, L., van der Wall, E., ... & Schagen, S. B. Effect of physical exercise on the hippocampus and global grey matter volume in breast cancer patients: A randomized controlled trial \(PAM study\). *NeuroImage: Clinical*, 2023 Dec; 37, 103292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.](#)
- [20]. [McKenzie IA, Ohayon D, Li H, Paes de Faria J, Emery B, Tohyama K, Richardson WD. Motor skill learning requires active central myelination. *science*. 2014 Oct 17; 346\(6207\):318-22. <C:\Users\javad\Downloads\2014ScienceMcKenzieOhayonetalmotorskills.pdf>](#)
- [21]. [De Sousa Fernandes, M. S., Ordônio, T. F., Santos, G. C. J., Santos, L. E. R., Calazans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: a systematic review in human and animal studies. *Neural plasticity*, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>.](#)
- [22]. [Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Journal of Neuroscience*, 2005 Dec; 25\(38\), 8680-8685. <https://www.jneurosci.org>.](#)
- [23]. [Baruch, D. E., Swain, R. A., & Helmstetter, F. J. Effects of exercise on Pavlovian fear conditioning. *Behavioral*](#)

- neuroscience,2004, Dec: 118(5), 1123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15506895/>.
- [24].Griffin, É. W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S. A., O'Mara, S. M., & Kelly, Á. M. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & behavior*,2011 Dec: 104(5), 934-941. <https://www.sciencedirect.com/science>.
- [25].Marlatt, M. W., Potter, M. C., Lucassen, P. J., & van Praag, H. Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice. *Developmental neurobiology*,2012 Dec:72(6), 943-952. <http://people.stu.ca/~raywilliams/Psych2/Running%20in%20Middle%20Age%20and%20Memory%20Function.pdf>.
- [26].Sleiman, S. F., Henry, J., Al-Haddad, R., El Hayek, L., Abou Haidar, E., Stringer, T., ... & Chao, M. V. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *elife*,2016 Dec: 5, e15092. <https://elifesciences.org/articles/15092.pdf>.
- [27].Farmer, J., Zhao, X. V., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. *Neuroscience*,2004 Dec:124(1), 71-79. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452203007450>.
- [28].Fisher, B. E., Li, Q., Nacca, A., Salem, G. J., Song, J., Yip, J., ... & Petzinger, G. M. Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *Neuroreport*,2013 Dec:24(10), 509-514. https://journals.lww.com/neuroreport/abstract/2013/07100/treadmill_exercise_elevates_striatal_dopamine_d2.3.aspx.
- [29].Lopez-Lopez, C., LeRoith, D., and Torres-Aleman, I. Insulin-like growth factor I is required for vessel modeling in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,2004 Dec:101, 9833–9838. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15210967/>.
- [30].Maas, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., ... & Düzel, E. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular psychiatry*,2015 Dec: 20(5), 585-593. <https://www.nature.com/articles/mp2014114>.
- [31].Stranahan, A. M., Khalil, D., & Gould, E. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*,2007 Dec:17(11), 1017-1022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956984/>.
- [32].De Miguel, Z., Betley, M. J., Willoughby, D., Lehallier, B., Olsson, N., Bonanno, L., ... & Wyss-Coray, T. Exercise conditioned plasma dampens inflammation via clusterin and boosts memory. *bioRxiv*,2019 Dec: 775288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9721468/>.
- [33].O'Callaghan, R. M., Ohle, R., & Kelly, Á. M. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial and non-spatial learning. *Behavioural brain research*,2007 Dec:176(2), 362-366. https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/17113656/The_effects_of_forced_exercise_on_hippocampal_plasticity_in_the_rat:_A_comparison_of_LTP_spatial_and_non_spatial_learning.
- [34].Wu, C. W., Chang, Y. T., Yu, L., Chen, H. I., Jen, C. J., Wu, S. Y., Lo, C. P., & Kuo, Y. M. Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *Journal of applied physiology*,2008 Dec:105(5), 1585–1594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801961>.
- [35].Creer, D. J., Romberg, C., Saksida, L. M., Van Praag, H., & Bussey, T. J. Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proceedings of the national academy of sciences*,2010 Dec: 107(5), 2367-2372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20133882>.
- [36].Sahay, A., Scobie, K. N., Hill, A. S., O'Carroll, C. M., Kheirbek, M. A., Burghardt, N. S., ... & Hen, R. Increasing

- adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 2011 Dec; 472(7344), 466-470. <https://www.nature.com/articles/nature09817#citeas>.
- [37]. Goshen, I., Brodsky, M., Prakash, R., Wallace, J., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., & Deisseroth, K. Dynamics of retrieval strategies for remote memories. 2011 Dec; 147(3), 678-689. [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(11\)01144-5](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(11)01144-5).
- [38]. Van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999 Dec; 96(23), 13427-13431. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.96.23.13427>.
- [39]. Vasuta, C., Caunt, C., James, R., Samadi, S., Schibuk, E., Kannangara, T., ... & Christie, B. R. Effects of exercise on NMDA receptor subunit contributions to bidirectional synaptic plasticity in the mouse dentate gyrus. *Hippocampus*, 2007 Dec; 17(12), 1201-1208. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hipo.20349>.
- [40]. Radahmadi, M., Hosseini, N., & Alaei, H. Effect of exercise, exercise withdrawal, and continued regular exercise on excitability and long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampus. *Brain Research*, 2016 Dec; 1653, 8-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693393/#:~:text=Exercise%20mediates%20beneficial%20effects%20on,%20LTP>.
- [41]. Patten, A. R., Sickmann, H., Hryciw, B. N., Kucharsky, T., Parton, R., Kernick, A., & Christie, B. R. Long-term exercise is needed to enhance synaptic plasticity in the hippocampus. *Learning & memory*, 2013 Dec; 20(11), 642-647. <https://learnmem.cshlp.org/content/20/11/642.full>.
- [42]. Feter N, Penny JC, Freitas MP, Rombaldi AJ. Effect of physical exercise on hippocampal volume in adults: Systematic review and meta-analysis. *Science & Sports*. 2018 Dec 1; 33(6):327-38. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0765159718301539>.
- [43]. Hvid LG, Harwood DL, Eskildsen SF, Dalgas U. A critical systematic review of current evidence on the effects of physical exercise on whole/regional grey matter brain volume in populations at risk of neurodegeneration. *Sports medicine*. 2021 Aug; 51:1651-71. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-021-01453-6>.
- [44]. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2011 Feb 15; 108(7):3017-22. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1015950108>.
- [45]. Lee CC, Wu DY, Chen SY, Lin YP, Lee TM. Exercise intensities modulate cognitive function in spontaneously hypertensive rats through oxidative mediated synaptic plasticity in hippocampus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021 Sep; 25(17):8546-57. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jcmm.16816>.
- [46]. Wilckens, K. A., Stillman, C. M., Waiwood, A. M., Kang, C., Leckie, R. L., Peven, J. C., ... & Erickson, K. I. Exercise interventions preserve hippocampal volume: A meta-analysis. *Hippocampus*, 2021 Dec; 31(3), 335-347. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hipo.23292>.
- [47]. Fabel, K., Wolf, S., Ehniger, D., Babu, H., Galicia, P., & Kempermann, G. Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Frontiers in neuroscience*, 2009 Dec; 3, 994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858601>.