

## Original Article

# The effect of aerobic exercise along with living in enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of Elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease

Mozhgan Abdollahzadeh<sup>1</sup>, Behrouz Abdoli<sup>2\*</sup>, Rana Fayaz Milani<sup>3</sup>

1. Department of Cognitive, Behavioral and Technology in Sports, Faculty of Sports Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Department of Biological Sciences in Sports, Faculty of Sports Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

## Abstract

**Background and Purpose:** The effect of physical activity and living in enriched environment on some cognitive mechanisms in Alzheimer's disease (AD) is not yet well understood. Therefore, this study aimed to investigate the effect of aerobic training along with enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 30 female Wistar rats with twenty-one-month-old and average weight of  $260 \pm 20$  grams were used and divided into 6 groups: control-healthy, Alzheimer's, sham group, Alzheimer's + aerobic exercise (treadmill), Alzheimer's + enriched environment, Alzheimer's + enriched environment + aerobic exercise (treadmill). rats in the first and second week trained two 15-minute sessions with 5-minute passive rest at a speed of 10 m/min, In the third week, three sessions at a speed of 15 meters per minute with a 5-minute break, and in the fourth week, four sessions at a speed of 15 meters per second with a 5-minute break per day. In the enriched environment group, the animals were kept in a plexiglass material larger than the standard cage (60x50x70 cm<sup>3</sup>). In these cages, devices such as ladders, hollow pipes, wooden blocks and plastic toys were placed. In Alzheimer's groups, rats were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (80 mg/kg) and xylazine (20 mg/kg). Then, Alzheimer's A $\beta$  was induced by intracerebroventricular injections (10 $\mu$ g/rat). Spatial memory was measured by Morris water maze, BDNF and Trk-B by western blot. One-way analysis of variance with Tukey's post hoc test ( $P < 0.05$ ) was used to analyze the data.

In a pilot study in order to evaluate the spatial memory of rats, one week after beta-amyloid injection, all rats were divided into Alzheimer's and control groups. Rats were trained in the maze for four days and the mean percentage permanence in the platform area is reported. The results of the independent t test showed that there is a significant difference between the control group and Alzheimer's group ( $P = 0.0152$ )

**Results:** The results showed that BDNF ( $P > 0.0001$ ), Trk-B receptor ( $P > 0.0001$ ) and spatial memory ( $P = 0.0034$ ) variables were significant. The BDNF increased in all groups and it was significant except control-sham ( $P = 0.27$ ), Alzheimer's-Aerobic Alzheimer's ( $P = 0.20$ ) groups. Trk-B variable increased. except control-sham ( $P = 0.22$ ), aerobic Alzheimer's-Alzheimer's enriched environment ( $P = 0.32$ ) was significant in all groups. And memory variable only in Alzheimer's-control groups ( $P = 0.02$ ), And Alzheimer's-Alzheimer's enriched environment aerobic training ( $P < 0.001$ ), were significant.

**Conclusion:** Based on the findings, it can be concluded that aerobic exercise and living in enriched environment can be effective on the spatial memory of elderly Alzheimer's rats through the increase of notrophic factors

**Key words:** Aerobic Exercise, Enriched Eenvironment, Memory, BDNF, Elderly

**How to cite this article:** Abdollahzadeh M, Abdoli B, Fayaz Milani R. The effect of aerobic exercise along with living in enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of Elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease. J Sport Exerc Physiol. 2024;17(1):?-.?

\*Corresponding Author's E-mail: Behrouz.abdoli@gmail.com

## نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۳، دوره ۱۷، شماره ۱

# تأثیر یک دوره تمرین هوازی و زندگی در محیط غنی سازی شده حرکتی بر حافظه فضایی و عامل نوتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند مبتلا به آلزایمر

مژگان عبدالله زاده<sup>۱</sup>، بهروز عبدلی<sup>۱\*</sup>، رعنا فیاض میلانی<sup>۲</sup>

۱. گروه علوم شناختی، رفتاری و فناوری در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** تأثیر تمرین و محیط غنی بر برخی سازوکارهای درگیر در بیماری آلزایمر به خوبی شناخته نشده است. لذا هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی و زندگی در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر حافظه فضایی و عامل نوتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند مبتلا به آلزایمر بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی تعداد ۳۰ راس موش صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند بیست و یک ماهه و با میانگین وزنی  $260 \pm 20$  گرم در ۶ گروه، کنترل-سالم، آلزایمر، گروه شام، آلزایمر + تمرین هوازی (تردمیل)، آلزایمر + محیط غنی، آلزایمر + محیط غنی شده + تمرین هوازی (تردمیل) قرار گرفتند. موش‌ها در هفته اول و دوم دو جلسه ۱۵ دقیقه‌ای با استراحت غیرفعال ۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، در هفته سوم سه جلسه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با وقفه ۵ دقیقه‌ای و در هفته چهارم چهار جلسه با سرعت ۱۵ متر بر ثانیه با وقفه ۵ دقیقه‌ای در روز به تمرین پرداختند. در گروه محیط غنی سازی شده حرکتی حیوانات در یک جنس پلکسی گلاس بزرگ‌تر از قفس استاندارد به ابعاد  $(60 \times 50 \times 70 \text{ cm}^3)$  نگهداری شدند. در این قفس‌ها وسایلی مانند نردبان (سطح شیب‌دار)، لوله‌های توخالی، بلوک‌های چوبی و اسباب‌بازی‌های پلاستیکی قرار داده شد. در گروه‌های آلزایمر موش‌ها به وسیله تزریق کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت درون صفاقی بی‌هوش شدند. سپس با تزریق‌های داخل بطنی مغزی  $\text{A}\beta$  (۱۰  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) آلزایمر القا شد. حافظه فضایی با آزمون ماز آبی موریس، BDNF و Trk-B به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شدند در مطالعه مقدماتی به منظور ارزیابی حافظه فضایی موش‌ها یک هفته پس از تزریق بتا آمیلوئید تمامی موش‌ها در دو گروه آلزایمر و کنترل قرار گرفتند. موش‌ها طی چهار روز در ماز آموزش دیدند و میانگین درصد ماندگاری در محدوده سکو تعیین شد آزمون تی مستقل نشان داد تفاوت معنی‌داری در گروه کنترل و آلزایمر وجود دارد ( $P=0.0152$ ) بنابراین یک هفته پس از تزریق داخل هیپوکمپی بتا آمیلوئید، حافظه فضایی در موش‌ها دچار اختلال شده است. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی ( $P < 0.05$ ) استفاده شد.

**نتایج:** متغیر BDNF در تمامی گروه‌ها افزایش یافت و به جز گروه‌های کنترل-شام ( $P=0.27$ )، آلزایمر-آلزایمر هوازی ( $P=0.20$ )، در تمامی گروه‌ها معنی‌دار بود. متغیر Trk-B در تمامی گروه‌ها افزایش یافت. به جز کنترل-شام ( $P=0.22$ )، آلزایمر هوازی-آلزایمر محیط

غنی (P=۰,۳۲) در تمامی گروه‌ها معنی‌دار بود. و متغیر حافظه فقط در گروه‌های آلزایمر-کنترل (P=۰,۰۰۲) و آلزایمر-آلزایمر محیط غنی تمرین هوازی (P<۰,۰۰۱)، معنی‌دار بودند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که تمرین هوازی و زندگی در محیط غنی‌شده حرکتی از طریق افزایش عوامل نوتروفیک و گیرنده آن می‌تواند بر حافظه فضایی موش‌های آلزایمری سالمند مؤثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین هوازی، غنی‌سازی محیط، آلزایمر، حافظه، BDNF، سالمندی

**نحوه استناد به این مقاله:** عبدالله زاده م، عبدلیدب، فیاض میلانی ر. تأثیر یک دوره تمرین هوازی و زندگی در محیط غنی سازی شده حرکتی بر حافظه فضایی و عامل نوتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند مبتلا به آلزایمر. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۳؛ ۱۷(۱): ۱-۹.

\*رایانامه نویسنده مسئول: Behrouz.abdoli@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۰۲ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۹

## مقدمه

بیمار آلزایمر یک بیماری پیشرونده و یک اختلال مغزی مزمن است که به مرور سبب از دست رفتن شناخت، استدلال، انتزاع، زبان و مهارت‌های رفتاری می‌شود. در نهایت منجر به وابستگی به مراقبان برای فعالیت‌های زندگی روزمره می‌گردد. افزایش جمعیت، افزایش طول عمر و رفاه مالی نگرانی‌هایی را در مورد زوال عقل گسترده در میان جمعیت سالخورده در دهه‌های آینده ایجاد کرده است (۱) در حال حاضر، ۲۶ میلیون بیمار AD در سراسر جهان وجود دارد و تخمین زده می‌شود که این تعداد تا سال ۲۰۵۰ به حدود ۱۰۶ میلیون نفر برسد که نگرانی‌های جدی اخلاقی، اقتصادی، بالینی و اجتماعی را برانگیخته است (۲). با افزایش قابل توجه شمار مبتلایان به بیماری آلزایمر نیاز به روش‌های درمانی جدیدی است که هم مؤثر بوده و هم بهینه باشند. چرا که تجهیزات مورد نیاز افراد آلزایمر کمیاب و محدود هستند. بنابراین نیاز به ارائه رویکردهایی است که از ابتلا به این بیماری پیشگیری نماید (۳) به دلیل کمبود روش‌های دارویی به منظور پیش‌گیری و بهبود بیماری اختلالات شناختی در افراد مستعد، روش‌های درمانی غیر دارویی مانند تمرین ضروری به نظر می‌رسد. شناخت مکانیزم‌های درگیر در این بیمار می‌تواند به ارائه روش‌های درمانی جدید کمک نماید. مکانیزم زیربنایی در بیماری آلزایمر شامل تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا و درهم‌تنیدگی‌های نوروفیبریلاری در مغز است که منجر به مرگ نورون‌ها و اختلال عملکرد سیناپسی می‌شود (۴). BDNF یک نوروتروفین است که نقش مهمی در ارتقاء بقای نورون‌ها، شکل‌پذیری سیناپسی و نورون‌زاد دارد. BDNF، رشد و بقای نورون‌ها و انعطاف‌پذیری سیناپسی را افزایش داده، آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی را تعدیل می‌کند (۵). چندین مطالعه پیشنهاد کرده‌اند که تمرین هوازی منجر به افزایش سطح BDNF در مغز می‌شود. بنابراین تمرین هوازی از طریق نقش محافظتی نرون‌ها و همچنین نوروپلاستیسیته نقش مهمی در درمان بیماری آلزایمر با افزایش سطح BDNF دارد (۶). شرکت منظم در تمرینات هوازی باعث بهبود عملکرد شناختی، افزایش حجم هیپوکمپ و افزایش پلاستیسیته سیناپسی می‌شود. بنابراین، تمرینات هوازی ممکن است یک استراتژی درمانی بالقوه برای افراد مبتلا به بیماری آلزایمر با ارتقاء محافظت عصبی و انعطاف‌پذیری عصبی از طریق تنظیم مثبت BDNF ارائه دهد (۷) این تأثیر از طریق تنظیم میزان BDNF انجام می‌شود. تمرین هوازی منجر به افزایش سطح محیطی BDNF می‌شود که می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کرده و وارد سیستم عصبی مرکزی شود (۸) در مغز افزایش BDNF سبب رشد نرون‌ها، افزایش پلاستیسیته سیناپسی، و تنظیم ترشح انتقال دهنده‌های عصبی می‌شود. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند تمرین مقاومتی نیز سبب افزایش سطح BDNF در موش‌های دیابتی شده است (۹) برای افزایش سطح BDNF علاوه بر تمرین هوازی، محیط غنی شده اثرات مثبتی بر سلامت مغز و عملکرد شناختی دارد (۱۰). محیط غنی هم در مدل‌های آلزایمر انسانی و هم در مدل‌های حیوانی پیشنهاد شده است (۱۱). این محیط پتانسیل را دارد تا اختلالات شناختی را همراه با کنترل میزان آمیلوئید بتا بهبود بخشد (۱۲). اغلب مطالعات انجام شده به بررسی محیط غنی همراه با سایر متغیرها پرداخته‌اند بنابراین مشخص کردن سهم محیط غنی در بهبود اختلالات شناختی قدری مشکل به نظر می‌رسد. محیط غنی شده به محیطی پیچیده و محرک اطلاق می‌شود که تجارب مختلف حسی، شناختی و اجتماعی را فراهم می‌کند. این نوع محیط باعث تحریک حسی، حرکتی و شناختی می‌شود که می‌تواند منجر به افزایش نورون‌زاد، افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی و بهبود عملکرد شناختی شود (۱۳) (واکرو و همکاران، ۲۰۲۳) مطالعات حیوانی نشان داده است که قرار گرفتن در یک محیط غنی‌شده باعث افزایش سطح BDNF در مغز می‌شود (۱۴). اعتقاد بر این است که افزایش سطح BDNF مسئول بهبودهای مشاهده شده در عملکرد شناختی و انعطاف‌پذیری عصبی است. به‌طور مشابه، مطالعات روی انسان نشان داده است که قرار گرفتن در معرض یک محیط غنی‌شده با افزایش سطح BDNF مرتبط است (۱۵). این عامل محیطی ممکن است یک رویکرد امیدوارکننده برای افزایش سطح BDNF در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر باشد (۱۶) ترکیبی از تمرین هوازی و یک

محیط غنی شده ممکن است اثر هم‌افزایی بر سطوح BDNF در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر داشته باشد. هر دو مداخله به‌طور مستقل سطوح BDNF را افزایش می‌دهند، اما اثر ترکیبی ممکن است بیشتر از مجموع اثرات فردی باشد. مطالعات حیوانی نشان داده است که ترکیب ورزش هوازی و یک محیط غنی‌شده منجر به افزایش قوی‌تری در سطوح BDNF در مقایسه با هر یک از مداخلات به‌تنهایی می‌شود. این نشان می‌دهد که ترکیب تمرین هوازی و یک محیط غنی شده ممکن است اثرات افزایشی یا حتی هم‌افزایی بر سطوح BDNF در بیماری آلزایمر داشته باشد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم‌های خاص زیربنای این تعامل مورد نیاز است. اما برخی پژوهش‌های محدود نشان داده‌اند که ترکیب محیط غنی شده و تمرین هوازی باعث بهبود حافظه فضایی و تقویت پروتئین پیش‌سیناپتیک، سیناپتوفیزین در ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌شود (۱۷). این ترکیب منجر به تنظیم بالا بودن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و بیان گیرنده تیروزین کیناز (TrkB) در موش صحرایی می‌شود (۱۵). تمرین ترکیبی و فعالیت بدنی داوطلبانه در یک محیط غنی‌شده در طول دوره قبل از بلوغ می‌تواند به‌طور مؤثر سطح پروتئین BDNF و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را در مغز افزایش دهد و باعث تقویت انعطاف‌پذیری مغز گردد (۱۸). مشخص شده است که تمرینات مقاومتی به مدت ۸ هفته باعث افزایش بیان BDNF، نوروتروفین-۳ (NT3)، فاکتور رشد عصبی (NGF)، TrkA و TrkB در موش‌های مدل آلزایمر می‌شود (۱۹). به‌طور کلی، این مطالعه نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی می‌تواند به‌عنوان یک روش برای کمک به بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر استفاده شود و پیشنهاد می‌کند تحقیقات بیشتری برای بررسی سایر جنبه‌های بالینی این بیماران مورد نیاز است.

بیماری آلزایمر در زنان شیوع بیشتری نسبت به مردان دارد. به‌طور متوسط زنان طول عمر بیشتری نسبت به مردان دارند بنابراین یکی از دلایل شیوع بیشتر ممکن است طول عمر بیشتر باشد. بیماری آلزایمر در دروان یائسگی نیز بیشتر دیده می‌شود (۲۰). این پژوهش با توجه به این دو موضوع آزمودنی‌های خود را به‌گونه‌ای انتخاب نموده است تا این موارد را در برگیرد. یکی دیگر از عوامل مورد بررسی در این پژوهش اثر تمرین هوازی و محیط غنی بر حافظه است. نشان داده شده است که تمرین همراه با یک محیط غنی‌شده باعث افزایش یادگیری و توانایی حافظه در موش‌ها می‌شود. مداخله هم‌زمان شناختی-فیزیکی (ترکیبی از تمرین و غنی‌سازی محیطی) در موش‌های صحرایی منجر به عملکرد بهتری در حافظه فضایی نسبت به گروه تمرین و یا گروه محیط غنی شده است (۱). همچنین تمرین باعث افزایش بیان ژن BDNF و گیرنده TrkB در موش‌های صحرایی مدل آلزایمر می‌شود. نشان داده شده است که تمرین باعث بهبود یادگیری و حافظه در موش‌های آلزایمری شده است (۱۹). با توجه به نتایج موجود در مورد نوع تمرین، شدت تمرین و ترکیب این دو مورد با محیط غنی به مطالعات بیشتری نیاز است. اغلب پژوهش‌های موجود به بررسی تمرین و محیط غنی به‌تنهایی پرداخته‌اند و مطالعات محدودی دو متغیر با یکدیگر و اثر ترکیبی آنها را مورد توجه قرار داده‌اند. بنابراین هدف این پژوهش تأثیر یک دوره تمرین هوازی با زندگی در محیط غنی‌سازی حرکتی پس از القای آلزایمر بر تغییرات مرتبط با فرآیند حافظه در موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند است.

## روش پژوهش

**نمونه‌های پژوهش:** پژوهش حاضر از نوع کاربردی و به روش تجربی است، که با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل انجام گرفت. تعداد ۳۰ راس موش صحرایی ماده نژاد ویستار بیست‌ویک ماهه و با میانگین وزنی  $33.5 \pm 2.0$  گرم مورد استفاده قرار گرفت. موش‌ها در درجه حرارت محیط  $23 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد و رطوبت  $50 \pm 10$  درصد با دوره نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در حیوان خانه آزمایشگاه نگهداری شدند. در ضمن تمام اصول اخلاقی کار با موش‌های صحرایی بر اساس معاهده هلسینکی و زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه شهید بهشتی و با شناسه اخلاق IR.UT.SPORT.REC.1401.007 انجام شد. موش‌ها به‌صورت تصادفی به شش گروه شامل: (۱) کنترل سالم، (۲) کنترل مبتلا به آلزایمر، (۳) آلزایمری شده همراه با تمرین هوازی (۴)، آلزایمری شده همراه با محیط غنی‌سازی شده (۵) آلزایمری شده همراه با تمرین هوازی و محیط غنی تقسیم شدند. همچنین تعداد ۵ سر موش صحرایی به‌عنوان گروه شش برای بررسی اثر جراحی و تزریق سالین در بطن مغز قرار گرفتند. این مطالعه برای مدت ۴

هفته بعد از القای آلزایمر اجرا شد و برای تقسیم‌بندی موش‌ها برای تعیین گروه‌بندی از روش ABBA استفاده شد به این صورت که ابتدا تمامی موش‌ها وزن کشی و گروه‌بندی شد که میانگین وزنی گروه‌ها با هم برابر شد و نشان‌دهنده‌ی تساوی وزنی در گروه‌ها است.

در هر گروه ۵ موش قرار داشت. به دلیل اثر جنسیت، تنها یک جنسیت مورد نظر قرار گرفت. سعی شد متغیرهای تحقیق تا حد ممکن کنترل شود. این متغیرها شامل آب و غذای در دسترس، دما و رطوبت یکسان، جنسیت و زمان تمرین یکسان و محل نگهداری یکسان قفس‌های پلی‌کربناتی در حیوان خانه آزمایشگاه مرکز بافت و ژن پاسارگاد بود.

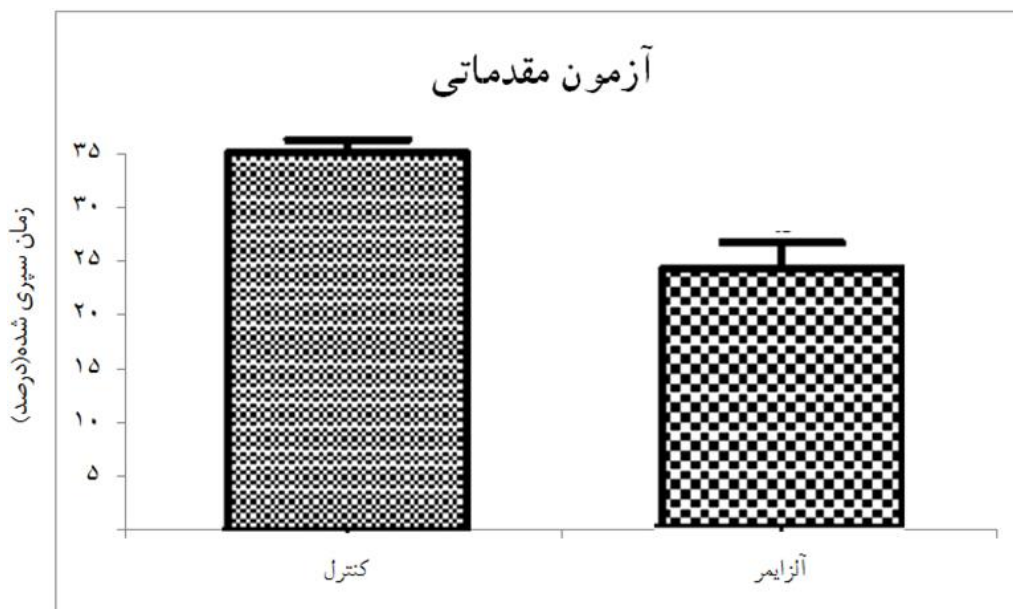
**روش اجرای پژوهش:** موش‌های گروه‌های تمرین روی نوارگردان با شیب صفر درجه به مدت چهار هفته و هر هفته ۵ روز به تمرین پرداختند. موش‌ها در دو جلسه ۱۵ دقیقه‌ای با استراحت غیرفعال ۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بر روی نوارگردان دویدند. موش‌ها در هفته سوم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با وقفه ۵ دقیقه‌ای در سه جلسه تمرین نمودند. در هفته چهارم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با وقفه ۵ دقیقه‌ای در چهار جلسه در روز به تمرین پرداختند. با شوک بادی ضعیف به‌گونه‌ای که ایجاد استرس نکند موش‌ها به دویدن تشویق شدند (۲۱)

در گروه محیط غنی حیوانات در یک جنس پلکسی گلاس بزرگ‌تر از قفس استاندارد به ابعاد (60×50×70 cm<sup>3</sup>) نگهداری شدند. در این قفس‌ها و سالی مانند نردبان (سطح شیب‌دار)، لوله‌های توخالی، بلوک‌های چوبی و اسباب‌بازی‌های پلاستیکی قرار داده شد. وسایل مورد استفاده برای غنی کردن محیط، هر چند روز یک‌بار در بین قفس‌ها جابجا شد تا به دلیل تازگی آن‌ها، حس کنجکاوی حیوانات بیشتر برانگیخته شود. در طول دوره نگهداری، آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت و بطری آب و قفس‌ها هر دو تا سه روز یک‌بار شست‌وشو شد (۲۲)

در گروه‌های آلزایمر، آلزایمر القاء شد. به این صورت که موش‌ها به‌وسیله تزریق کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت درون صفاقی بی‌هوش شدند پس از بیهوشی موی سر آنها تراشیده شده و سر آنها به‌وسیله دستگاه استریوتاکس ثابت گردید تا امکان اعمال جراحی روی آن ایجاد شود. ناحیه سر ضدعفونی شده و با تیغ بیستوری یک برش طولی ایجاد گردید. بدنال آن بافت‌های زیر جلدی کنار زده شده تا استخوان جمجمه در معرض دید قرار بگیرد. با استفاده از اطلس پاکسینوس مکان موردنظر در مغز موش علامت‌گذاری شد. (to Bregma: -0.9 mm AP; ±1.4 mm ML; -2.5 mm DV relative to the dura)

از مته برای سوراخ کردن ناحیه موردنظر استفاده شد تزریق‌های داخل بطنی مغزی  $\beta$  (10µg/rat) از طریق کانول با سوزن‌های تزریق (گیج ۲۷) که توسط لوله‌های پلی‌اتیلن متصل (Stoelting PE20) به میکروسرنج ۲ میکرولیتری همیلتون انجام شد. تزریق‌ها (حجم کل ۲ میکرولیتر) در مدت ۴ دقیقه به‌صورت دوطرفه (۱ میکرولیتر در هر طرف) انجام شد و سوزن‌های تزریق به‌آرامی خارج شدند (۲۳)

برای اطمینان از القای آلزایمر در مطالعه مقدماتی به‌منظور ارزیابی حافظه فضایی موش‌ها یک هفته پس از تزریق بتا‌آمیلوئید تمامی موش‌ها در دو گروه آلزایمر و کنترل قرار گرفتند که نتایج آزمون ماز آبی موریس در نمودار زیر نشان داده شده است. موش‌ها طی چهار روز در ماز آموزش دیدند و میانگین در صد ماندگاری در محدوده سکو تعیین شد. نتایج آزمون تی مستقل نشان داد تفاوت معنی‌داری در گروه کنترل و آلزایمر وجود دارد (P=۰,۰۱۵۲) بنابراین یک هفته پس از تزریق داخل هیپوکمپی بتا‌آمیلوئید، یادگیری فضایی در موش‌ها دچار اختلال شده است.

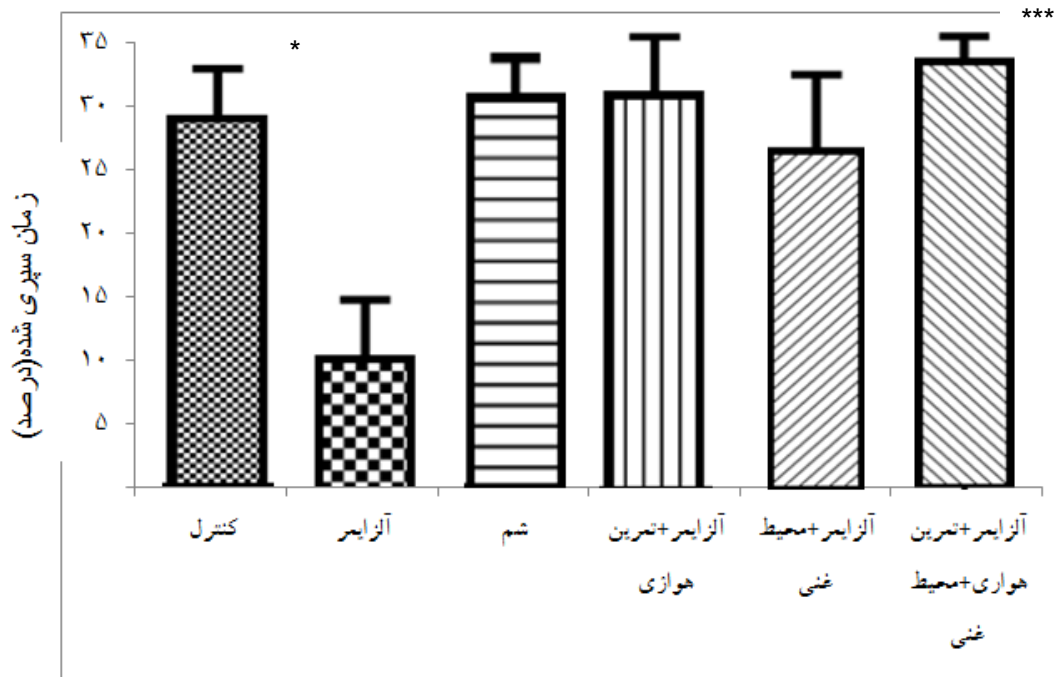


روش های آزمایشگاهی: ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در مرحله پس آماده سازی موش های صحرایی حاضر در هر گروه از طریق تزریق درون صفاقی ترکیب کتامین ۱۰۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg بی هوش شدند سر حیوان توسط دستگاه گیوتین جدا و مغز کامل استخراج شد. سپس، با احتیاط هیپوکمپ از بقیه بافت مغز جدا و با ترازوی دیجیتالی وزن سپس توسط نیتروژن مایع منجمد شدند و برای تجزیه و تحلیل بعدی به یخچال ۸۰- منتقل شد. با استفاده از وسترن بلات بیان پروتئین های BDNF، و Trk B مورد بررسی قرار گرفت.

**تحلیل آماری:** از آمار تو صیفی برای دسته بندی داده های خام و تنظیم جدولها استفاده شد. تو صیفی دادهها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شدند برای بررسی طبیعی بودن توزیع یافته های تحقیق از آزمون کولموگروف-اسمیرنف استفاده شد. و به منظور تجزیه و تحلیل استنباطی یافته های تحقیق ابتدا با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکراهه تفاوت بین گروهها ارزیابی شد و برای تعیین محل تفاوت بین گروهها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. داده های تحقیق حاضر با استفاده از Graphpad prism نسخه ۸ در سطح معناداری ( $P < 0.05$ ) تجزیه و تحلیل شدند.

## نتایج

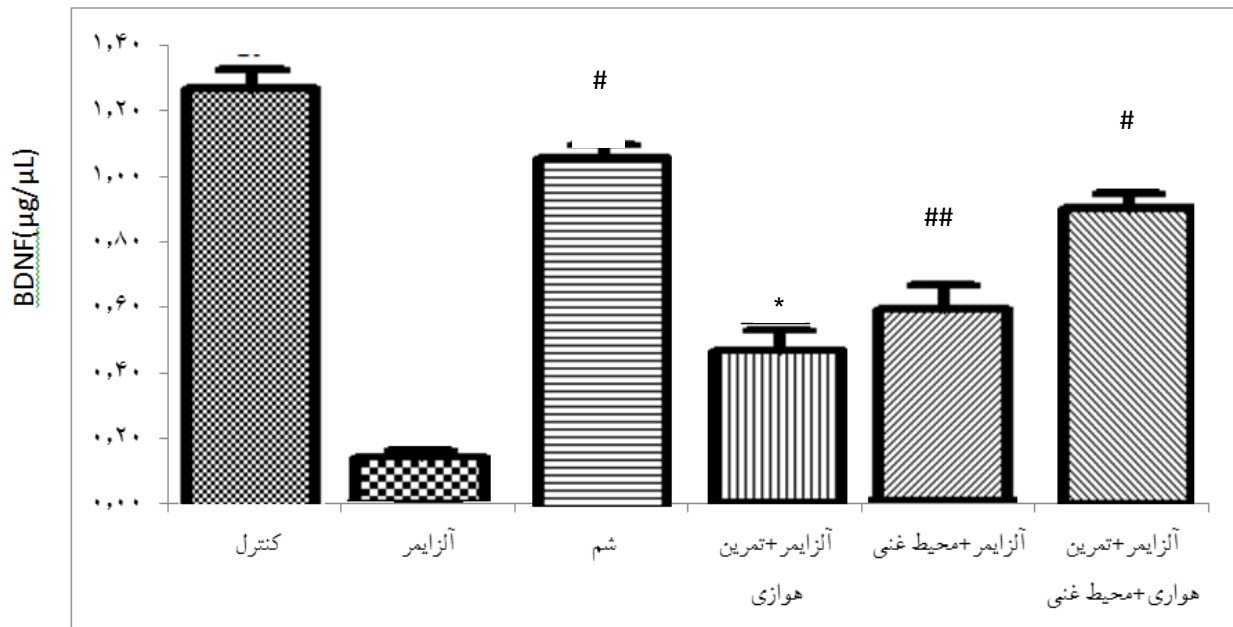
نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در بین ۶ گروه از موش‌ها نشان می‌دهد که در سطح خطای کمتر از ۵ درصد و با ۹۵ درصد اطمینان بین حافظه BDNF، ( $P < 0,001$ ) و ( $P < 0,001$ ) و ( $P < 0,001$ ) در ۶ گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد. لذا می‌توان نتیجه گرفت یک دوره تمرین هوازی همراه با غنی سازی محیط بعد از القاء آلزایمر بر حافظه سطح BDNF و Trk-B مغز موش‌های صحرایی ماده سالمند نژاد ویستار تأثیر دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد حافظه فضایی موش‌ها در گروه‌های آلزایمر-کنترل ( $P = 0,02$ ) و آلزایمر-آلزایمر محیط غنی تمرین هوازی ( $P < 0,001$ )، معنی‌دار است.



شکل ۱. میانگین زمان سپری شده در ربع سکو در گروه‌ها بر حسب ثانیه  
 $(P < 0,001)$  \* و  $(P < 0,01)$  \*\* و  $(P < 0,05)$  \*\*\*  
 $(P < 0,001)$  \* و  $(P < 0,01)$  \*\* و  $(P < 0,05)$  \*\*\*، معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم  
 $(P < 0,001)$  # و  $(P < 0,01)$  ## و  $(P < 0,05)$  ###، معنی دار نسبت به گروه آلزایمر



نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان گیرنده BDNF بافت هیپوکمپ موش‌ها در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد. تفاوت میان گروه‌های آلزایمر-کنترل ( $P < 0,001$ )، کنترل-آلزایمر هوازی ( $P < 0,001$ )، کنترل-آلزایمر محیط غنی ( $P < 0,001$ )، کنترل-آلزایمر محیط غنی هوازی ( $P < 0,001$ )، آلزایمر-شم ( $P < 0,001$ )، آلزایمر-آلزایمر محیط غنی ( $P < 0,001$ )، آلزایمر-آلزایمر محیط غنی تمرین هوازی ( $P < 0,001$ )، شم-آلزایمر هوازی ( $P < 0,001$ )، شم-آلزایمر محیط غنی ( $P < 0,001$ )، شم-آلزایمر محیط غنی هوازی ( $P < 0,001$ )، آلزایمر-آلزایمر محیط غنی-آلزایمر محیط غنی هوازی ( $P < 0,001$ )، آلزایمر-آلزایمر محیط غنی-آلزایمر محیط غنی هوازی ( $P = 0,27$ )، آلزایمر-آلزایمر هوازی ( $P = 0,20$ ) معنی‌دار نیست.



شکل ۲. میانگین پروتئین BDNF در گروه‌های تحقیقی

$(P < 0,001)$  \* و  $(P < 0,001)$  \*\* و  $(P < 0,05)$  \*\*\*

$(P < 0,001)$  \* و  $(P < 0,001)$  \*\* و  $(P < 0,05)$  \*\*\*، معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم

$(P < 0,001)$  # و  $(P < 0,01)$  ## و  $(P < 0,05)$  ###، معنی‌دار نسبت به گروه آلزایمر



## بحث و نتیجه گیری

داده‌های پژوهشی تأیید کننده‌ی این نظریه هستند که فعالیت بدنی باعث حفظ و حتی بهبود عملکردهای شناختی و حرکتی در افراد می‌شود و نیز اینکه فعالیت بدنی می‌تواند موجب کند شدن پیشرفت آسیب شناختی گردد (۲۴). نشان داده شده است که تمرین هوازی باعث بهبود یادگیری و حافظه در هر دو مدل حیوانی و انسانی می‌شود. در مدل‌های حیوانی، محیط‌های غنی شده و ورزش داوطلبانه برای بهبود عملکرد در یادگیری و حافظه توصیه شده است (۲۵). مطالعات متعددی با استفاده از روش‌های متفاوت مانند آزمون ماز آبی موریس (Morris water maze)، y-maze (Y-maze)، ماز آرم راددیال (radial arm maze) بیان کرده‌اند که تمرین هوازی سبب بهبود حافظه فضایی در موش‌ها می‌شود (۲۶) (۲۷). تمرین هوازی اثر محافظتی عصبی دارد، خطر ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو را کاهش می‌دهد و سلامت مغز را ارتقا می‌دهد. تمرین هوازی جریان خون را به مغز افزایش داده و اکسیژن و مواد مغذی بیشتری را برای حمایت از عملکرد بهینه مغز تحویل می‌دهد. این بهبود جریان خون باعث افزایش فرآیندهای شناختی، از جمله یادگیری و حافظه می‌شود (۲۸). ناسیمتو و همکاران گزارش کردند که ۱۶ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی باعث افزایش سطح پروتئین BDNF و عملکرد شناختی در افراد مسن با اختلالات خفیف شناختی می‌شود (۲۹). نتایج پژوهش اوصالی و همکاران نشان می‌دهد سطح BDNF و حافظه پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی افزایش یافتند (۳۰). نتایج تحقیق شیروانی و همکاران نشان می‌دهد، تمرین می‌تواند بر عوامل محافظتی و سیستم آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های عصبی تأثیر بگذارد. در این مطالعه ۳۲ موش صحرایی نر ویستار مورد بررسی قرار گرفت که به گروه کنترل و تمرینی تقسیم شدند. حیوانات تحت تمرینات با شدت کم، متوسط و بالا قرار گرفتند. سطح CDNF، SOD و MDA در قشر مغز با استفاده از روش ELISA و اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که تمرینات با شدت بالا در مقایسه با تمرینات با شدت کم و متوسط مزایای بیشتری دارد. این پژوهش نیز نشان داد تمرین هوازی به تنهایی نیز بر سطح BDNF تأثیر گذار است که از این جهت با پژوهش ناسیمتو و همکاران، اوصالی و همکاران همسو می‌باشد. با این حال، اثرات تمرینات هوازی می‌تواند تحت تأثیر محیط قرار گیرد (۳۱). در یک مطالعه با مقایسه تمرینات هوازی در محیط‌های شهری و روستایی، عملکرد شناختی در وظیفه استروپ در محیط شهری با آلودگی هوای مرتبط با ترافیک بالا بهبود نیافته است (۳۲). بنابراین، درحالی‌که تمرین هوازی می‌تواند اثرات مثبتی بر یادگیری و حافظه داشته باشد، محیطی که تمرین در آن انجام می‌شود نیز ممکن است در اثربخشی آن نقش داشته باشد.

مطالعات مشابهی نیز با قرار دادن موش‌های صحرایی در محیط غنی با روش‌های متفاوت بیان کرده‌اند که این محیط در کاهش اثرات کاهش شناخت و وابسته به سن و حافظه فضایی تأثیر مثبتی دارد (۳۳). محیط غنی انتشار هورمون‌های استرس، مانند کورتیکوسترون، سطح استرس را کاهش می‌دهد. سطح استرس پایین می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشد و عملکرد یادگیری و حافظه را افزایش دهد (۲۸). مطالعه دیا و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که ترکیب تمرین هوازی و محیط غنی تأثیر بیشتری بر حافظه فضایی موش‌ها داشته است. نتایج پژوهش حاضر نیز نشان می‌دهد ترکیب تمرین هوازی و محیط غنی تأثیر بیشتری بر حافظه داشته است بنابراین با پژوهش دیا و همکاران هم سو می‌باشد (۱۷).

برخی پژوهش‌ها نیز با مدل‌های آلزایمر انجام شده است. در یک مطالعه با استفاده از مدل بیماری آلزایمر (AD)، تمرین تناوبی مزمن با شدت بالا (HIIT) منجر به بهبود حرکتی، یادگیری و حافظه و همچنین افزایش فعال شدن مسیر BDNF/TrkB و کاهش پلاک‌های نوریتیک شد (۳۴). ۸ دقیقه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) روزانه به مدت ۸ هفته در مدل موش صحرایی بیماری آلزایمر (AD) منجر به بهبود ظرفیت جسمی، حرکتی، یادگیری و توانایی‌های حافظه شد. این امر با تعادل ردوکس مثبت، افزایش فعالیت مسیر BDNF/TrkB و کاهش پلاک‌های نوریتیک (NP) در بافت هیپوکامپ همراه بوده است. پژوهش فرضی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد هر دو تمرین هوازی و مقاومتی شاخص اکتشاف در وظیفه تشخیص شیء جدید (NOR) را بهبود بخشیدند که نشان دهنده بهبود حافظه تشخیص در مدل موش صحرایی AD ناشی از  $A\beta$  است. فعالیت AChE در گروه بی‌تحرك تزریق شده با  $A\beta$  افزایش یافت اما در گروه تمرینات هوازی و مقاومتی کاهش یافت. مشخص شد که ورزش هوازی فعالیت AChE

را موثرتر از تمرین مقاومتی کاهش می‌دهد. اعتقاد بر این است که کاهش فعالیت AChE یکی از مکانیسم‌هایی است که تمرین باعث بهبود شناخت و حافظه در AD می‌شود (۳۵). تحقیق میچيلا و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد تمرین هوازی باعث بهبود یادگیری و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی پس از درمان طولانی مدت با لاکوزاماید (LCM) از طریق مسیر سیگنالینگ BDNF-TrkB می‌شود. هر دو گروه تمرین شده (گروه ورزشی و گروه بی‌تحرک) افزایش معنی‌داری در تعداد اجتناب در طول جلسه یادگیری و در آزمون‌های حفظ حافظه در مقایسه با حیوانات بی‌تحرک نشان دادند. حیوانات آموزش دیده زمان بیشتری را در محفظه روشن سپری کردند یا در طول تست‌های اکتساب و تست‌های حافظه کوتاه مدت و بلند مدت، در مقایسه با موش‌های بی‌تحرک، مدت بیشتری را روی سکوی می‌گذراندند. تمرین هوازی باعث افزایش واکنش ایمنی هیپوکمپ BDNF و TrkB شد که نشان دهنده نقش تمرین در جلوگیری از اثر منفی لاکوزاماید بر عملکردهای شناختی در موش صحرایی است. سطح کورتیکوسترون در موش‌های کم‌تحرک تحت درمان با LCM در مقایسه با موش‌های کم‌تحرک تحت درمان با سالین کمتر بود (۲۸). نتایج این پژوهش‌ها نیز منجر به افزایش سطح BDNF-TrkB گردید که با نتایج پژوهش میچيلا و همکاران و این پژوهش همسو است. تمرین هوازی بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را در هیپوکمپ، ناحیه‌ای از مغز که برای یادگیری و حافظه مهم است، افزایش می‌دهد. BDNF رشد و بقای نورون‌ها را ترویج می‌کند و نقش مهمی در انعطاف‌پذیری سیناپسی دارد که برای یادگیری و فرآیندهای حافظه ضروری است. یکی از مکانیزم‌های درگیر در افزایش حافظه ارتقا سطح BDNF در هیپوکمپ است (۳۶). ارتباط پیشنهادی بین BDNF، ورزش و شناخت، پیامدهای درمانی حیاتی برای پیشگیری و بهبود از دست دادن حافظه و اختلال حافظه در آلزایمر دارد. مطالعه بردلی و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که تمرین و تزریق BDNF هم شناخت را بهبود می‌بخشد و هم آنزیم‌های پردازش APP را تغییر می‌دهد. BDNF منجر به سازگاری بیوشیمیایی مشابه با پردازش APP به‌عنوان تمرین شد. BDNF یک نوتروفین است که زندگی نرون‌ها، یکپارچگی سیناپسی و انتقال انرژی در مغز را ارتقا می‌دهد (۳۷). نشان داده شده است تمرین و BDNF باعث کاهش تولید آمیلوئید بتا می‌شود. این فرایند از طریق افزایش فرایند ترشح تولید APP به وجود می‌آید (۳۴).

مطالعات مختلف و متعددی اثرات مفید فعالیت فیزیکی بر روی عملکردهای مغزی مانند افزایش یادگیری و حافظه، عملکرد شناختی، نوروزن، و بهبود صدمات مغزی، (۲۴) را بررسی و تأیید نموده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش بیان ژن BDNF باعث بوجود آمدن مشکلاتی در نحوه عملکرد سیناپس می‌شود و در نتیجه موجب کاهش حافظه و ایجاد بیماری آلزایمر می‌گردد (۳۸). اشاره شده است که احتمالاً فعالیت بدنی می‌تواند اختلالات رفتاری را با کاهش مقادیر ۴۲-Ap1 از طریق افزایش ساخت عامل‌های نوروتروفیک BDNF و IGF-I که برای بقاء نرونی و شکل‌پذیری سیناپسی دارای اهمیت هستند بهبود بخشد. کسلی و همکاران و همکاران (۲۰۲۰) در یک مقاله بازنگری (Review) اثرات تمرین و فعالیت بدنی را بر BDNF در افراد سالم بررسی کردند. نتایج نشان داد که غلظت BDNF محیطی به‌وسیله تمرینات هوازی با فشار پایین و طولانی مدت افزایش می‌یابد (۳۹). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی همراه با محیط غنی منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئینی BDNF و TrkB نسبت به سایر گروه‌ها در هیپوکمپ رت‌های آلزایمری شده است. باند شدن BDNF با گیرنده‌ی اختصاصی آن TrkB اصلی‌ترین مسیر سیگنالینگ فرآیند شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکمپ می‌باشد. در واقع ۳ مسیر سیگنالینگ اصلی وجود دارد که به دنبال باند شدن BDNF با TrkB فعال می‌شود؛ مسیر MAP کیناز، مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) و مسیر فسفولیپاز C کاما (Y-PLC). هر سه این مسیرها پس از باند شدن لیگاند با گیرنده فعال شده و در نهایت منجر به تکثیر، تمایز و بقای نرونی می‌شوند. در این بین نقش مسیر سوم به دلیل درگیری دو عامل PKC و کلاسیم از آن جهت که تمرین نقش مهمی را بر هموستاز کلاسیم ایفا می‌کند می‌تواند دارای اهمیت بیشتری باشد. فعال‌سازی Y-PLC منجر به راه‌اندازی سیگنال‌های وابسته به IP3 و دی‌آسیل‌گلیسرول (DAG) می‌شود. IP3 منجر به رهاسازی سریع کلاسیم از ذخایر درون سلولی می‌شود و PKC DAG را فعال کرده که منجر به ازدیاد حساسیت دستگاه انقباضی و رهایش کلاسیم و در پی آن رخدادهای درون سلولی نظیر: تکثیر و مهاجرت در عضلات می‌شود. اما

آنچه که در سلول‌های نورونی اهمیت دارد IP3 می‌باشد که علاوه بر تکثیر تمایز و بقای سلول‌های نورونی به‌ویژه در هیپوکامپ منجر به تقویت حافظه دراز مدت و هم چنین افزایش نقل و انتقالات سیناپسی می‌شود.

BDNF بقای نورونی و یکپارچگی سیناپسی را تقویت می‌کند و تأثیر آن بر انتقال انرژی ممکن است مزایای عروقی و متابولیک ورزش را با افزایش عملکرد مغز مرتبط کند. تمرین ممکن است آتروفی قشری و از دست دادن سیناپسی را در اختلالات نورودژنراتیو، از جمله بیماری آلزایمر که تنظیم پایین BDNF را نشان می‌دهد، کاهش دهد.

پژوهش‌ها (۲۰۱۲) نشان داد که فعالیت بدنی تأثیر مثبتی بر حفظ عملکرد شناختی دارد و با نوروپلاستیسیته مرتبط است، که نشان می‌دهد فعالیت بدنی می‌تواند یک مداخله مؤثر برای پیری سالم باشد. فعالیت بدنی تغییرات متابولیکی را تحریک می‌کند که به‌طور مستقیم بر شناخت تأثیر می‌گذارد و مکانیسم‌های عصبی فیزیولوژیکی مانند انعطاف‌پذیری ساختاری و عملکردی را بهبود می‌بخشد (۴۰). مداخله‌های ترکیبی که شامل محیط غنی و فعالیت بدنی می‌شود ممکن است تغییرات سودمند سینرژیک ایجاد کند و باید بیشتر آزمایش شود. با این حال، در حال حاضر شواهد کافی برای این نتیجه‌گیری که مداخله‌های چند منظوره نسبت به مداخله‌های جداگانه شناختی یا فعالیت بدنی برتر هستند، محدود است. مکانیزم‌های دقیق و اساسی که بتواند اثرات مفید تمرین و محیط غنی را بر عملکرد و ساختار مغز را نشان دهد، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. اما می‌توان آن را به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش رگ‌زایی، ترشح تروروفینها و کاتکولامینها و نرون‌زایی بخصوص در ساختار هیپوکامپ نسبت داد. اما اینکه سهم هر کدام در این تغییرات چقدر است به‌طور دقیق عنوان نشده است تحقیقات اضافی برای درک زمان بهینه، فرکانس و اثربخشی مداخله‌های ترکیبی و همچنین استفاده از نشانگرهای تغییرات مغزی در سطح فیزیولوژیکی یا ساختاری مورد نیاز است استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی در آزمایشات مداخله آینده می‌تواند شواهد فیزیولوژیکی یا آناتومیک را برای حمایت از این فرضیه ارائه دهد که مداخله‌های ترکیبی محرک‌های مؤثرتری برای نوروپلاستیسیته هستند. با توجه به کمبود منابع موجود که به بررسی نقش تمرین و محیط غنی بر حافظه و عامل نوروفیک مشتق از مغز به صورت هم‌زمان پرداخته باشند انجام پژوهش‌های بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که تمرین هوازی در محیط غنی شده از طریق افزایش عوامل نوروتروفیک به‌عنوان سازوکاری مهم احتمالاً می‌تواند بر ارتقا حافظه مؤثر بوده و علائم بیماری آلزایمر را بهبود بخشند. با این حال به دلیل کمبود مطالعات ترکیبی تمرین و محیط غنی استفاده از مدل‌های تمرینی گوناگون در محیط‌های مختلف ضروری به نظر می‌رسد. همچنین استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی در آزمایشات مداخله آینده می‌تواند شواهد فیزیولوژیکی یا آناتومیک را برای حمایت از این فرضیه ارائه دهد که مداخله‌های ترکیبی محرک‌های مؤثرتری برای نوروپلاستیسیته هستند. در این خصوص بررسی جایگاه‌های مختلف مغزی نیز می‌تواند راه‌گشا باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکترای پژوهشگر است. از جناب دکتر بهروز عبدلی و سرکار خانم دکتر رعنا فیاض میلای به سبب همکاری در تدوین، اجرا و تکمیل مطالعات این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود. منابع مالی این پژوهش توسط پژوهشگر تأمین شده است.

1. Khodadegan MA, Negah SS, Saheb M, Gholami J, Arabi MH, Hajali V. Combination effect of exercise and environmental enrichment on cognitive functions and hippocampal neurogenesis markers of rat. *Neuroreport*. 2021;32(15):1234-40.
2. Nandi A, Counts N, Chen S, Seligman B, Tortorice D, Vigo D, et al. Global and regional projections of the economic burden of Alzheimer's disease and related dementias from 2019 to 2050: A value of statistical life approach. *EClinicalMedicine*. 2022;51.
3. Hedayatjoo M, Doost MT, Vahabi Z, Akbarfahimi M, Khosrowabadi R. Comparison of Cognitive Functions Between Patients with Alzheimer Disease, Patients with Mild Cognitive Impairment, and Healthy People. *Archives of Neuroscience*. 2023;10(1).
4. Plascencia-Villa G, Perry G. Roles of Oxidative Stress in Synaptic Dysfunction and Neuronal Cell Death in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2023;12(8):1628.
5. Berthoux C, Nasrallah K, Castillo PE. BDNF-induced BDNF release mediates presynaptic LTP and is regulated by cannabinoids. *bioRxiv*. 2021:2021.12. 30.474558.
6. Weber-Adrian D, Kofoed RH, Chan JWY, Silburt J, Noroozian Z, Kügler S, et al. Strategy to enhance transgene expression in proximity of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Theranostics*. 2019;9(26):8127.
7. Jingjing L, Chen C, Maojie L, Zhuang S. Effects of aerobic exercise on cognitive function in women with methamphetamine dependence in a detoxification program in Tianjin, China: a randomized controlled trial. *Journal of Nursing Research*. 2021;29(4):e164.
8. Ribeiro D, Petrigna L, Pereira FC, Muscella A, Bianco A, Tavares P. The impact of physical exercise on the circulating levels of BDNF and NT 4/5: a review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8814.
9. Amrolahi Z, Avandi SM, Khaledi N. The effect of six weeks' progressive resistance training on hippocampus BDNF gene expression and serum changes of TNF- $\alpha$  in diabetic wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(1/1):10.
10. Sampedro-Piquero P, Begega A. Environmental enrichment as a positive behavioral intervention across the lifespan. *Current neuropharmacology*. 2017;15(4):459-70.
11. Hase Y, Craggs L, Hase M, Stevenson W, Slade J, Lopez D, et al. Effects of environmental enrichment on white matter glial responses in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Journal of neuroinflammation*. 2017;14:1-14.
12. Mann J, Clímaco VM, Nagashima S, Stanczyk DW, Santer M, Silva I, et al. The enriched environment prevents degeneration of cerebellum Purkinje cells layer of rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2023;83(2):171-8.
13. Vaquero-Rodriguez A, Ortuzar N, Lafuente JV, Bengoetxea H. Enriched environment as a nonpharmacological neuroprotective strategy. *Experimental Biology and Medicine*. 2023:15353702231171915.
14. Costa GA, Silva NKdGT, Marianno P, Chivers P, Bailey A, Camarini R. Environmental enrichment increased Bdnf transcripts in the prefrontal cortex: implications for an epigenetically controlled mechanism. *Neuroscience*. 2023;526:277-89.
15. Xu L, Zhu L, Zhu L, Chen D, Cai K, Liu Z, et al. Moderate exercise combined with enriched environment enhances learning and memory through BDNF/TrkB signaling pathway in rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(16):8283.
16. Cutuli D, Landolfo E, Petrosini L, Gelfo F. Environmental enrichment effects on the brain-derived neurotrophic factor expression in healthy condition, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022;85(3):975-92.
17. Dita DAA, Paramita N, Kodariah R, Kartinah NT. Environmental enrichment and aerobic exercise enhances spatial memory and synaptophysin expression in Rats. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2020;12(1):8-14.
18. Rostami S, Esmailyanmaleki M, Kargarfard P, Eayazmilani R. The effects of combined training and activity in an enriched environment on the brain BDNF and VEGF protein levels in the pre-pubertal male rats. *Majallah-i pizishki-i Danishgah-i Ulum-i Pizishki va Khadamat-i Bihdashti-i Darmani-i Tabriz*. 2022;43(6):543-53.
19. Jafarzadeh G, Shakerian S, Farbood Y, Ghanbarzadeh M. Effects of eight weeks of resistance exercises on neurotrophins and trk receptors in alzheimer model male wistar rats. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2021;12(3):349.
20. Saadati H, Sheibani V, Refahi S, Mashhadi Z. A Review of the Effects of Sleep Deprivation on Learning and Memory: the Role of Sex Hormones. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018;17(4):359-76.

21. Khodadadi D, Gharakhanlou R, Naghdi N, Salimi M, Azimi M, Shahed A, et al. Treadmill exercise ameliorates spatial learning and memory deficits through improving the clearance of peripheral and central amyloid-beta levels. *Neurochemical research*. 2018;43:1561-74.
22. Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei AA, Bandegi AR, Mohammadkhani R, Rashidy-Pour A. Effects of environmental enrichment on behavioral deficits and alterations in hippocampal BDNF induced by prenatal exposure to morphine in juvenile rats. *Neuroscience*. 2015;305:372-83.
23. Beheshti S, Soleimanipour A. Prophylactic effect of all-trans retinoic acid in an amyloid-beta rat model of Alzheimer's disease. *Physiology and Pharmacology*. 2017;21(1):34-43.
24. Maresova P, Hruska J, Klimova B, Barakovic S, Krejcar O. Activities of daily living and associated costs in the most widespread neurodegenerative diseases: A systematic review. *Clinical Interventions in Aging*. 2020:1841-62.
25. Vasconcelos-Filho FS, da Rocha-E-Silva RC, Martins JE, Godinho WD, da Costa VV, Ribeiro JK, et al. Neuroprotector effect of daily 8-minutes of high-intensity interval training in rat A $\beta$ 1-42 Alzheimer disease model. *Current Alzheimer Research*. 2020;17(14):1320-33.
26. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in cognitive sciences*. 2013;17(10):525-44.
27. Shih P-C, Yang Y-R, Wang R-Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PloS one*. 2013;8(10):e78163.
28. Shishmanova-Doseva M, Georgieva K, Koeva Y, Terzieva D, Peychev L. Enhancing effect of aerobic training on learning and memory performance in rats after long-term treatment with Lacosamide via BDNF-TrkB signaling pathway. *Behavioural brain research*. 2019;370:111963.
29. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;43(1):81-91.
30. OSSALI A, CHOUBINEH S, SURUR, RAWASI AA, MOSTAFAVI H. The effect of twelve weeks aerobic exercise with moderate intensity on BDNF, and Short-term memory in 50-65 years old women with syndrome metabolic. 2017.
31. Shirvani H, Aslani J, Fallah Mohammadi Z, Arabzadeh E. Short-term effect of low-, moderate-, and high-intensity exercise training on cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) and oxidative stress biomarkers in brain male Wistar rats. *Comparative Clinical Pathology*. 2019;28:369-76.
32. Bos I, De Boever P, Vanparijs J, Pattyn N, Panis LI, Meeusen R. Subclinical effects of aerobic training in urban environment. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(3):439-47.
33. Kondo M. Molecular mechanisms of experience-dependent structural and functional plasticity in the brain. *Anatomical science international*. 2017;92:1-17.
34. Redolat R, Gresa PM. Reta a tu mente, desafía a tu cerebro: complejidad ambiental y salud cerebral. *Revista INFAD de Psicología International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2016;1(2):201-10.
35. Farzi MA, Sadigh-Eteghad S, Ebrahimi K, Talebi M. Exercise improves recognition memory and acetylcholinesterase activity in the beta amyloid-induced rat model of Alzheimer's disease. *Annals of neurosciences*. 2019;25(3):121-5.
36. Baranowski BJ, Mohammad A, Finch MS, Brown A, Dhaliwal R, Marko DM, et al. Exercise training and BDNF injections alter amyloid precursor protein (APP) processing enzymes and improve cognition. *Journal of Applied Physiology*. 2023;135(1):121-35.
37. Nigam SM, Xu S, Kritikou JS, Marosi K, Brodin L, Mattson MP. Exercise and BDNF reduce A $\beta$  production by enhancing  $\alpha$ -secretase processing of APP. *Journal of neurochemistry*. 2017;142(2):286-96.
38. Shafia S, Vafaei AA, RashidRy-Pour A. Effects of Moderate Treadmill Exercise and Fluoxetine on Spatial Memory and Serum BDNF Levels in an Animal Model of Post-traumatic Stress Disorder. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2019;29(179):1-17.
39. Azevedo KPMD, de Oliveira VH, Medeiros GCBSd, Mata ÁNdS, García DÁ, Martínez DG, et al. The effects of exercise on BDNF levels in adolescents: a systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(17):6056.
40. Kraft E. Cognitive function, physical activity, and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2012;19(1-2):248-63.

نسخہ پیش پیش / انتشار