

Effect of Gallic Acid and Endurance Exercise Training on BDNF in a Model of Hippocampal Degeneration

Samaneh Rafiei¹, Yunes Bazayr¹, Mohammad Amin Edalatmanesh^{2*}

¹Department of Exercise Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

²Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Received: 27 Sep 2015

Article Info:

Accepted: 16 Nov 2015

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to investigate the effect of gallic acid on hippocampal level of brain derivative neurotrophic factor (BDNF) in trimethyltin chloride (TMT)- intoxication rats after eight weeks of endurance training. **Materials and**

Methods: Seventy Sprague-dawley male rats were selected and randomly divided into seven groups, including: (1) Control, (2) Sham, (3) Gallic acid 50, (4) Gallic acid 100, (5) Endurance training (4), (6) Training + Gallic acid 50, and (7) Training + Gallic acid 100. Hippocampal degeneration was induced by TMT (8 mg/kg) in all groups except control animals. During eight weeks, rats of groups 3, 6 and 7 ran on treadmill's without incline at a speed of 15 to 20 meters per minute for 15 to 30 minutes per session, five times weekly. In addition, groups 4 and 6 were treated with gallic acid (50 mg/kg) and groups 5 and 7 with gallic acid (100 mg/kg) every day for 14 days. **Results:** The findings showed that hippocampal levels of BDNF in all test groups was significantly higher than sham group.

Conclusion: Endurance training and gallic acid as well as the combination of them increase the level of hippocampal BDNF in a model of TMT-intoxication.

Key words:

1. Hippocampus
2. Physical Endurance
3. Gallic Acid
4. Brain-Derived Neurotrophic Factor

*Corresponding Author: Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: amin.edalatmanesh@gmail.com

اثر اسیدگالیک و تمرین ورزشی استقامتی بر فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در یک مدل از دژنراسیون هیپوکامپ

سمانه رفیعی^۱، یونس بازیار^۱، محمد امین عدالت منش^{۲*}

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

^۲گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۵ آبان ۱۳۹۴

تاریخ دریافت: ۵ مهر ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: هدف از این پژوهش، بررسی اثر اسیدگالیک بر سطح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در موش‌های مسموم شده با تری متیل تین کلراید پس از هشت هفته تمرین استقامتی بود. **مواد و روش‌ها:** هفتاد موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی انتخاب شدند و به صورت تصادفی به هفت گروه تقسیم شدند، شامل: گروه ۱- کنترل، ۲- شم، ۳- اسیدگالیک ۵۰، ۴- اسیدگالیک ۱۰۰، ۵- تمرین، ۶- تمرین + اسیدگالیک ۵۰ و ۷- تمرین + اسیدگالیک ۱۰۰. دژنراسیون هیپوکامپ توسط تری متیل تین کلراید (۸ میلی گرم/کیلوگرم) در همه گروه‌ها بجز حیوانات کنترل القاء شد. طی هشت هفته، موش‌های صحرایی گروه‌های ۳، ۶ و ۷ روی نوار گردان بدون شیب با یک سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در هر دقیقه برای ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه، پنج بار به طور هفتگی دویدند. علاوه بر این گروه‌های ۴ و ۶ با اسیدگالیک (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) و گروه‌های ۵ و ۷ با گالیک اسید (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) هر روز به مدت ۱۴ روز تحت درمان قرار گرفتند. **یافته‌ها:** یافته‌ها نشان داد که سطوح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در همه گروه‌های آزمون نسبت به گروه شم به طور معنی‌داری بالاتر بود. **نتیجه‌گیری:** تمرین استقامتی و اسیدگالیک و همچنین ترکیب آن‌ها سطوح هیپوکامپی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در مدل مسمومیت با تری متیل تین کلراید را افزایش می‌دهد.

کلید واژه‌ها:

۱. هیپوکامپ
۲. استقامت فیزیکی
۳. اسیدگالیک
۴. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز

* نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: amin.edalatmanesh@gmail.com

مقدمه

تری متیل تین کلراید (TMT)^۱ سبب القاء آسیب انتخابی و مرگ نورونی در سیستم عصبی انسان و جوندگان می‌شود، همچنین دارای اثرات نوروتوکسیک بالقوه در سیستم لیمبیک، به‌ویژه هیپوکامپ می‌باشد. این سم عصبی غالباً در صنعت و کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳-۱). ارتباط آسیب‌های ناحیه هیپوکامپ (مرکز یادگیری و حافظه در مغز) و اختلال شناختی القاء شده با اعمال TMT، سبب شده است که TMT را به‌عنوان عاملی مؤثر در مطالعه بیماری آلزایمر و دژنراسیون هیپوکامپ به شمار آورند (۴).

نوروتروفین‌ها در مغز مسئول هدفمندی آکسون‌ها، رشد نورون‌ها، بلوغ سیناپس‌ها و انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌باشند (۵). نوروتروفین‌های قابل بررسی و مهم در بیماری آلزایمر فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز (BDNF)^۲ و نوروتروفین ۳ (NT-3)^۳ می‌باشند که عمدتاً بر روی نورون‌های هیپوکامپ تأثیر می‌گذارند (۶). در آسیب‌های هیپوکامپ سطح بیان BDNF در هیپوکامپ، لوب گیجگاهی، پیشانی و آمیگدا قشر مغز کم می‌شود (۷).

یکی از شناخته شده‌ترین علل بسیاری از بیماری‌ها از جمله آلزایمر و پارکینسون، استرس اکسیداتیو^۴ است که به‌وسیله رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود (۸). استرس اکسیداتیو عبارت از: عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد (۹). رادیکال‌های آزاد می‌توانند بر روی بسیاری از فرایندهای متابولیکی، مانند رونویسی و بیان ژن‌ها، افتراق سلولی و پاسخ‌های التهابی تأثیر بگذارند. مهم‌ترین عامل دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشند (۱۰). گالیک‌اسید (۳ و ۴ و ۵- تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) یکی از مهم‌ترین ترکیبات پلی‌فنولی در گیاهان بوده و یک محصول طبیعی از هیدرولیز تانن‌ها نیز می‌باشد. اسیدگالیک یک آنتی‌اکسیدان قوی است که دارای فعالیت‌های ضد جهش‌زایی و ضد سرطان‌زایی می‌باشد تأثیرات حفاظتی عصبی بسیاری از پلی‌فنول‌ها، از جمله اسیدگالیک بر توانایی آن‌ها در نفوذ به سد خونی-مغزی تکیه می‌کند. با توجه به فعالیت بیولوژیک آن، اسیدگالیک از طریق مهار فعالیت تیروزین^۵ فعالیت‌های ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی اعمال می‌کند (۱۱).

همچنین از سلول‌های عصبی، در برابر مرگ القاء شده توسط پپتید بتا آمیلوئید^۶ حفاظت می‌کند. در مواد غذایی، آرایشی و مواد دارویی نیز به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان مورد استفاده قرار گرفته است (۱۲). فعالیت ورزشی می‌تواند راهکار مناسبی برای پیشگیری

از زوال شناختی، به‌خصوص در سالمندی باشد (۱۳). گزارش شده است که تمرین باعث تقویت نورون‌زایی و همچنین افزایش سطوح BDNF در سیستم عصبی مرکزی به‌خصوص در ناحیه هیپوکامپ می‌شود که این امر باعث بهبود در عملکرد حافظه فضایی نیز می‌گردد (۱۷-۱۴). این مطالعه به بررسی اثرات هشت هفته تمرین استقامتی، تجویز اسیدگالیک و ترکیب این دو، بر سطوح BDNF در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر، به دنبال مسمومیت با تری متیل تین می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌بندی

در این پژوهش ۷۰ سر موش صحرایی نر، نژاد اسپراگ داولی با میانگین وزن 250 ± 10 گرم، به صورت تصادفی به هفت گروه شامل گروه‌های ۱- کنترل، ۲- شم، ۳- اسیدگالیک ۵۰، ۴- اسیدگالیک ۱۰۰، ۵- تمرین، ۶- تمرین + اسیدگالیک ۵۰ و ۷- تمرین + اسیدگالیک ۱۰۰ تقسیم شدند. تمام حیوانات در طی دوره پژوهش در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات، طبق قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و با نظارت کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس انجام شد.

القاء مدل و تیمارها

به‌منظور القاء دژنراسیون هیپوکامپ، از TMT (محصول شرکت سیگما، آلمان) استفاده شد. همه گروه‌ها بجز گروه کنترل، دوز هشت میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، TMT را به صورت درون صفاقی طی یک مرحله دریافت کردند. شروع مداخلات تجربی؛ شامل برنامه تمرینی و تزریق اسیدگالیک، یک هفته پس از القاء مدل صورت گرفت. همچنین اسیدگالیک با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، به کمک حلال (نرمال سالین) آماده شد و به صورت درون صفاقی تزریق گردید. به‌منظور بررسی اثر اسیدگالیک، روزانه به صورت درون صفاقی به گروه‌های دریافت کننده، اسیدگالیک با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ به مدت ۱۴ روز تزریق شد.

پروتکل تمرین

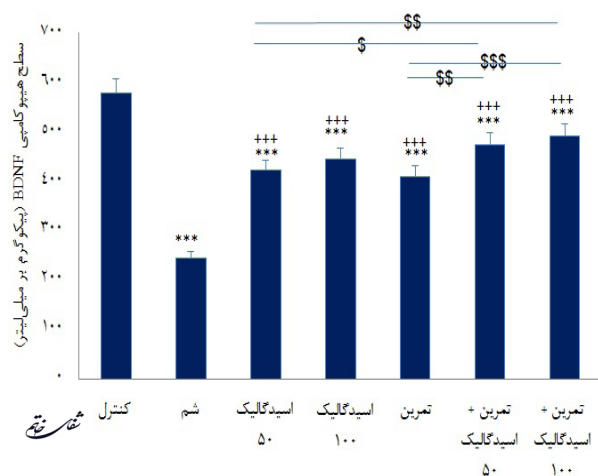
پروتکل تمرین استقامتی شامل هشت هفته دویدن فزاینده روی دستگاه نوار گردان بدون شیب (شیب صفر درصد) با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته بود. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی، اضافه بار و حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی،

^۱ Trimethyltin chloride^۲ Brain-derived neurotrophic factor^۳ Neurotrophin-3^۴ Oxidative stress^۵ Tyrosine^۶ Amyloid beta-peptide

($P < 0.001$). این در حالی است که گروه اسیدگالیک ۵۰ ($421/79 \pm 28/96$) پیکوگرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه کنترل، گروه اسیدگالیک ۱۰۰ ($444/82 \pm 29/31$) پیکوگرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه کنترل، گروه تمرین ($409/92 \pm 26/33$) پیکوگرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه کنترل، گروه تمرین + اسیدگالیک ۵۰ ($474/15 \pm 40/01$) پیکوگرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه کنترل و گروه تمرین + اسیدگالیک ۱۰۰ ($490/95 \pm 36/27$) پیکوگرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را در سطح هیپوکامپی BDNF نشان دادند ($P < 0.001$). از طرف دیگر، گروه اسیدگالیک ۵۰ نسبت به گروه شم، گروه اسیدگالیک ۱۰۰ نسبت به گروه شم، گروه تمرین نسبت به گروه شم، گروه تمرین + اسیدگالیک ۵۰ نسبت به گروه شم و گروه تمرین + اسیدگالیک ۱۰۰ نسبت به گروه شم افزایش معنی داری را نشان دادند ($P < 0.001$) - (نمودار ۱).

در مقایسه بین گروه های تیمار، گروه تمرین + اسیدگالیک ۵۰ در مقایسه با گروه اسیدگالیک ۵۰، افزایش معنی داری در سطح بیان BDNF نشان داد ($P < 0.05$) و گروه اسیدگالیک ۵۰ نسبت به گروه تمرین + اسیدگالیک ۱۰۰، کاهش معنی دار نشان داد ($P < 0.001$). همچنین، گروه تمرین در مقایسه با گروه تمرین + اسیدگالیک ۵۰ کاهش معنی دار داشته است ($P < 0.001$) و گروه تمرین + اسیدگالیک ۱۰۰ نسبت به گروه تمرین افزایش معنی داری در سطح بیان BDNF نشان داد ($P < 0.001$). بین بقیه گروه ها اختلاف معنی داری دیده نشد (نمودار ۱).

نتایج حاصل از این آزمون نشان داد که مسمومیت با TMT، سطح هیپوکامپی BDNF را به شدت در حیوانات کاهش می دهد. در حالی که اسیدگالیک (در هر دو دوز ۵۰ و ۱۰۰)، تمرین استقامتی و همچنین اثرات تعاملی آن ها، میزان هیپوکامپی BDNF را در این مدل حیوانی افزایش می دهند.



نمودار ۱- تغییرات سطح هیپوکامپی BDNF در گروه های تحقیق. (* یا + یا \$) اختلاف معنی دار در سطح ($P < 0.05$), (** یا ++ یا \$\$\$) اختلاف معنی دار در سطح ($P < 0.001$), (***) یا +++ یا \$\$\$\$ اختلاف معنی دار در سطح ($P < 0.001$), (***): اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل، +: اختلاف معنی دار نسبت به گروه شم و \$: اختلاف معنی دار بین گروه های تیمار.

موش های صحرایی هر روز به مدت پنج تا ۱۰ دقیقه با سرعت پنج تا هشت متر بر دقیقه روی نوار گردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار، موش های صحرایی ابتدا ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه روی نوار گردان دویدند و به تدریج در طول مدت دو هفته، شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی ۳۰ دقیقه و سرعت ۲۰ متر در دقیقه (معادل ۵۰ تا ۵۵ در حداکثر اکسیژن مصرفی) در مرحله حفظ یا تثبیت رسیدند. ضمناً در هر جلسه تمرینی، پنج دقیقه برای گرم کردن و پنج دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد (۱۸). موش های صحرایی گروه کنترل و گروه شم، در طول این مدت هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشتند و به هیچ عنوان تحت تزریق اسیدگالیک قرار نگرفتند.

سنجش میزان هیپوکامپی BDNF

تمام حیوانات در انتهای پژوهش با شرایط کاملاً مشابه (۲۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین) در دسیکاتور با استنشاق اتر قربانی شدند. مغز به طور کامل از جمجمه خارج شد و بر روی یخ قرار داده شد. بلافاصله هیپوکامپ با دقت در زیر استریوسکوپ از بقیه قسمت های مغز جدا شد و به سرعت با استفاده از ایزت مایع منجمد گردید. آنگاه با قرار دادن در هاون چینی و ضربه زدن، بافت مغز متلاشی شد و با افزودن ۱ میلی لیتر از فسفات بافر سالین و سانتریفیوژ در دور ۴۰۰۰ rpm و زمان ۵ دقیقه، محلول رویی جدا گردید و جهت سنجش BDNF به روش الیزا توسط کیت شرکت باستر چین مورد استفاده قرار گرفت.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه های مختلف با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. داده ها به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار گزارش داده شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها، از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی آزمون های آماری در سطح معنی داری $P < 0.05$ اجرا شدند.

یافته ها

بررسی میزان بیان هیپوکامپی BDNF

نتایج توصیفی آزمودنی ها نشان داد که بر اثر تمرین، اسیدگالیک و ترکیب این دو عامل، سطح هیپوکامپی BDNF در گروه های تیمار نسبت به گروه شم افزایش می یابد. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت معنی داری ($P < 0.001$) در سطح BDNF گروه های مورد مطالعه وجود دارد.

آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه شم ($22/54 \pm 244/75$) پیکوگرم بر میلی لیتر) در مقایسه با گروه کنترل ($577/83 \pm 65/10$) پیکوگرم بر میلی لیتر) کاهش معنی داری در سطح بیان هیپوکامپی BDNF دارد.

بحث و نتیجه گیری

BDNF نقش تنظیمی در تمایز نورونی، شکل پذیری سیناپسی و روندهای مرگ سلولی ایفاء می کند. توزیع BDNF در مناطق مختلف مغز و به خصوص در هیپوکامپ گزارش شده است (۱۹). از سوی دیگر، پژوهش های بسیاری ارتباط بین مقادیر پایین BDNF و آلزایمر را نشان داده اند و بیان کردند که فعالیت ورزشی می تواند اثرات سودمندی بر بیان BDNF داشته باشد (۲۰).

در مطالعه حاضر به بررسی تأثیر تمرین استقامتی و مصرف اسیدگالیک و همچنین اثرات تعاملی آن ها بر تغییرات سطوح پروتئینی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکامپ موش های صحرایی نر بالغ پرداخته شد. در این مطالعه دیده شد که سطح هیپوکامپی BDNF در موش های صحرایی درمان شده با اسیدگالیک و در گروه های اسیدگالیک ۵۰ و اسیدگالیک ۱۰۰ به طور معنی داری نسبت به گروه شم افزایش یافته است. هر چند تاکنون مطالعه ای در ارتباط با تأثیر اسیدگالیک بر سطح بیان هیپوکامپی BDNF صورت نگرفته است.

با این حال Corona و همکارانش پیشنهاد می کنند که ترکیبات فنولی کوچک مانند گالیک اسید، اسیدپروتوکاتچوئیک^۷، تایروزول^۸، اسیدکافئیک و اسیدکافتاریک^۹ همانند دیگر فلاونوئیدها می توانند اثرات مؤثری بر حافظه فضایی، از طریق تعدیل در مسیر پیام رسانی هیپوکامپ و بیان پروتئین هایی نظیر BDNF ایفاء نمایند (۲۱). از طرف دیگر، موسوی و همکارانش نشان دادند که افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک در شرایط In vivo و In vitro وابسته به مکانیسم عملکردی فلاونوئیدهایی مانند اسکوتلارین^{۱۰}، دایدزئین^{۱۱}، جنستئین^{۱۲} و فیسیتین^{۱۳} است. در حالی که آپیجنین^{۱۴} و فرولیک اسید^{۱۵}، فسفریلاسیون پروتئین CREB^{۱۶} را افزایش می دهند (۲۲). همچنین، سطح هیپوکامپی BDNF در گروه های تمرین، تمرین + اسیدگالیک ۵۰ و تمرین + اسیدگالیک ۱۰۰ به طور معنی داری نسبت به گروه شم افزایش داشته است.

نتایج این مطالعه، مبین اثرات سودمند تمرین هوازی به همراه دریافت اسیدگالیک، بر افزایش BDNF در مدل

حیوانی بیماری آلزایمر است. همسو با مطالعه حاضر در زمینه اثرات تمرینات ورزشی بر سطح BDNF، مطالعاتی انجام گرفته است که در ادامه به آن ها اشاره می شود. Cechetti و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که دو هفته دویدن موش های صحرایی بر روی نوار گردان با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (۲۰ متر بر دقیقه) منجر به افزایش معنی دار BDNF در ناحیه هیپوکامپ در مقایسه با سایر نواحی مغز می شود (۲۳). Soya و همکارانش نیز نشان دادند که افزایش در مقادیر پروتئین BDNF تنها در شدت پایین (۱۵ متر بر دقیقه، زیرآستانه لاکتات) از یک مرحله دویدن روی نوار گردان رخ می دهد (۲۴).

همچنین دیده شده است که پنج هفته دویدن روی نوار گردان از کاهش وابسته به سن BDNF در هیپوکامپ موش های صحرایی مسن جلوگیری می کند (۲۵). برخلاف پژوهش حاضر، Nofuji و همکاران پیشنهاد کردند که فعالیت های بدنی موجب کاهش سطوح BDNF می شود (۲۶). Corria و همکاران انجام تمرینات کوتاه مدت مقاومتی و درگیری حجم عضلات کوچک و بزرگ را بر بیان BDNF بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که BDNF افزایش خاصی بعد از انجام تمرینات ورزشی نداشته است (۲۷). دلیل ناهم سو بودن این تحقیقات با تحقیق حاضر می تواند تفاوت در نوع، شدت و مدت تمرین و همچنین نوع آزمودنی باشد.

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، انجام فعالیت ورزشی و مصرف اسیدگالیک هر کدام به تنهایی توانسته اند موجب تغییر معنی دار مقادیر BDNF هیپوکامپی شوند. این در حالی است که انجام فعالیت ورزشی، همراه با مصرف اسیدگالیک تأثیر بیشتری بر مقادیر BDNF در سطح هیپوکامپ داشته است؛ بنابراین این گونه می توان عنوان نمود که مصرف اسیدگالیک و فعالیت ورزشی دو عامل تقویت کننده و مکمل یکدیگرند که می توانند موجب افزایش بیان BDNF در هیپوکامپ حیوانات، به دنبال دژنراسیون هیپوکامپ با واسطه TMT شوند. هر چند پیشنهاد می شود در مطالعات آتی تحقیقاتی در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی با شدت و دوره های تمرینی مختلف، همراه با دوزهای متفاوت مصرف اسیدگالیک بر مقادیر BDNF و دیگر سایتوکین ها انجام شود.

منابع

1. Pasinetti GM, Ho L. Role of grap seed polyphenols in Alzheimer's disease neuropathology. *Nutr Diet suppl*. 2010; 2: 97-103.

2. Besser JM, Brumbaugh WG, Brunson EL, Ingersoll CG. Acute and chronic toxicity of lead in water and diet to the amphipod *Hyalella azteca*. *Environ Toxicol Chem*. 2005; 24: 1807-15.

⁷ Protocatechuic acid

⁸ Tyrosol

⁹ Caffeic acid

¹⁰ Scutellarin

¹¹ Diadzein

¹² Genistein

¹³ Fisetin

¹⁴ Apigenin

¹⁵ Ferulic acid

¹⁶ Cyclic adenosine monophosphate response element binding protein

3. White L, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Abbott RD, Teng EL, et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu-Asia aging study. *JAMA*. 1996; 276(12): 955-60.
4. Corvino V, Marchese E, Michetti F, Geloso MC. Neuroprotective strategies in hippocampal neurodegeneration induced by the neurotoxicant trimethyltin. *Neurochem Res*. 2013; 38(2): 240-53.
5. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012; 64(2): 238-58.
6. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6(3): 241-6.
7. Puglielli L. Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit?. *Neurobiol Aging*. 2008; 29(6): 795-811.
8. Asghari N, Aliakbari M, Dadkhah A. The effects of group logotherapy on decreasing the degree of depression in female olds. *MEJDS*. 2012; 2(1): 31-8.
9. Mohajeri D, Doostar Y. Antioxidant effect of extract of the grape seed in streptozotocin induced diabetic rats. *ZJRMS*. 2010; 12(1): 9-14.
10. Koksai E, Gulcin I. Antioxidant activity of cauliflower. *Turk J Agric*. 2008; 32: 65-78.
11. Farbood Y, Sarkaki A, Hashemi Sh. The effects of gallic acid on pain and memory following transient global ischemia/reperfusion in wistar rats. *Avicenna J Phytomed*. 2013; 3(4): 329-40.
12. Mansouri MT, Farbood Y, Jafar Sameri M, Sarkaki A, Naghizadeh B, Rafeirad M. Neuroprotective effects of oral Gallic Acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. *Food chem*. 2013; 138(2): 1028-33.
13. Vaynman S, Ying Z, Gomez PF. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(10): 2580-90.
14. Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*. 2003; 138(1-2): 99-105.
15. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 2002; 25 (6): 295-301.
16. Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar C, Cotman CW. The time course of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. *Neurosci Lett*. 2004; 363 (1): 43-8.
17. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 298(2): 372-7.
18. Ooyama K, Wu J, Nosaka N, Aoyama T, Kasai M. Combined intervention of medium-chain triacylglycerol diet and exercise reduces body fat mass and enhances energy expenditure in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008; 54(2):136-41.
19. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr opin drug discov develop*. 2006; 9(5): 580-6.
20. Navarro A, Sanchez DP, Gomez C, Peralta JL, Boveris A. Behavioral dysfunction brain oxidative stress and impaired mitochondrial electron transfer in aging mice. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol*. 2002; 282: 985-92.
21. Corona G, Vauzour D, Hercelin J, Williams CM, Spencer JP. Phenolic acid intake, delivered via moderate champagne wine consumption, improves spatial working memory via the modulation of hippocampal and cortical protein expression/activation. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19(14): 1676-89.
22. Moosavi F, Hosseini R, Saso L, Firuzi O. Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 10: 23-42.
23. Cechetti F, Fochesatto C, Scopel D, Nardin P, Gonçalves CA, Netto CA. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. *Brain Res*. 2008; 1188: 182-8.
24. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimoara A, Iimura M, Fujikawa T. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Communi*. 2007; 358(4): 961-7.
25. Wu A, Ying Z, Gomez PF. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience*. 2008; 155(3): 751-9.
26. Nofuji Y, Suwa M, Moriyama Y, Nakano H, Ichimiya A, Nishichi R, et al. Decreased serum-brain derived neurotrophic factor in trained men. *Neurosci Lett*. 2008; 437(1): 29-32.
27. Corria PR, Pansani A, Machado F, Andrade M, da Silva AC, Fulvio Alexandre, Scorza FA, et al. Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. 2010; 65(11): 1123-6.