

The Effect of Aerobic Exercise-induced Chronic Fatigue on Brain-Derived Neurotrophic Factor as well as Memory and Learning in Male Wistar Rats

Mojtaba Sadeghi¹, Farzad Nazem^{1*}, Alireza komaki²

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

²Department of Physiology of Neuroscience, Hamadan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

Article Info:

Received: 28 Oct 2024

Revised: 18 Jan 2025

Accepted: 8 Feb 2025

ABSTRACT

Introduction: Chronic fatigue caused by intense exercise can negatively affect cognitive function. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is essential for the processes of memory formation and learning; however, its influence on fatigue remains inadequately understood. The objective of this study was to examine the impact of intense aerobic exercise (conducted until exhaustion) on hippocampal BDNF levels, as well as on the performance of spatial and avoidance memory in male Wistar rats. **Materials and Methods:** This experimental study was conducted with 16 male Wistar rats randomly divided into two groups: control (n=8) and exercise (n=8). The aerobic exercise was conducted on a treadmill over a period of 8 weeks, with three sessions each week. The intensity was maintained at 65-90% of the maximum speed required to achieve $\text{VO}_{2\text{max}}$, continuing until the rats reached a state of exhaustion during each session. At the end of the experiment, changes in BDNF protein levels and spatial and avoidance memory performance were evaluated using the Morris water maze and shuttle box tests, respectively. **Results:** The results revealed that chronic fatigue induced by aerobic exercise significantly affected hippocampal BDNF levels in the exercise group. However, the impact of fatigue on spatial memory and learning alterations did not show a significant difference when compared to the control group. Additionally, this type of exercise had a significant impact on passive avoidance memory performance. **Conclusion:** These findings suggest that aerobic exercise, even at high intensity and duration, can improve some cognitive functions. Through appropriate exercise programming, it is possible to mitigate the effects of fatigue.

Keywords:

1. Physical Exertion
2. Spatial Memory
3. Avoidance Learning
4. Hippocampus
5. Neuronal Plasticity

*Corresponding Author: Farzad Nazem

Email: f.nazem@basu.ir

اثر خستگی مزمن ناشی از تمرین هوازی بر عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی نر ویستار

مجتبی صادقی^۱، فرزاد ناظم^{۲*}، علیرضا کمکی^۲

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران
^۲گروه فیزیولوژی علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۰ بهمن ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۲۹ دی ۱۴۰۳

دریافت: ۷ آبان ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: خستگی مزمن ناشی از تمرینات شدید می‌تواند بر عملکرد شناختی تأثیر منفی بگذارد. عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) برای فرآیندهای شکل‌گیری حافظه و یادگیری ضروری است؛ با این حال، تأثیر آن بر خستگی به‌طور کامل درک نشده است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر تمرینات شدید هوازی (که تا رسیدن به حالت خستگی ادامه پیدا کرد) بر سطوح BDNF در هیپوکامپ و عملکرد حافظه فضایی و اجتنابی در موش‌های صحرایی نر ویستار بود. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه تجربی بر روی ۱۶ موش صحرایی نر ویستار انجام شد که به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (n=۸) و گروه ورزش (n=۸). تمرین هوازی بر روی تردمیل در طی یک دوره ۸ هفته‌ای با سه جلسه در هفته انجام شد. شدت تمرین بین ۶۵-۹۰ درصد از حداکثر سرعت مورد نیاز برای رسیدن به VO₂max تنظیم شد و تا زمانی که موش‌های صحرایی به حالت خستگی در هر جلسه می‌رسیدند، ادامه داشت. در پایان آزمایش، تغییرات در سطح پروتئین BDNF و عملکرد حافظه فضایی و اجتنابی با استفاده از آزمون‌های مازآبی موریس و جعبه شاتل به ترتیب ارزیابی شدند. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که خستگی مزمن ناشی از تمرین هوازی به‌طور قابل‌توجهی بر سطح BDNF در هیپوکامپ گروه ورزش تأثیر گذاشته است. با این حال، تأثیر خستگی بر تغییرات حافظه فضایی و یادگیری تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان نداد. علاوه بر این، این نوع تمرین تأثیر معنی‌داری بر عملکرد حافظه اجتنابی غیرفعال داشت. **نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان می‌دهند که ورزش هوازی، حتی با شدت و مدت طولانی، می‌تواند برخی از عملکردهای شناختی را بهبود بخشد. با برنامه‌ریزی مناسب تمرینات، می‌توان اثرات خستگی را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- فعالیت بدنی شدید
- ۲- حافظه فضایی
- ۳- یادگیری اجتنابی
- ۴- هیپوکامپ
- ۵- پلاستیسیته نورونی

*نویسنده مسئول: فرزاد ناظم

پست الکترونیک: f.nazem@basu.ir

مقدمه

فعالیت بدنی، به‌ویژه تمرینات هوازی، مدت‌ها است که نه‌تنها به دلیل اثرات مثبت بر سلامت جسمانی بلکه به‌واسطه پتانسیل آن در بهبود عملکرد شناختی و سلامت مغز، مورد توجه قرار گرفته است (۱). تمرینات هوازی به دلیل دسترسی آسان و مزایای مستند آن، توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. در انسان‌ها، ورزش منظم هوازی با بهبود در حوزه‌های مختلف شناختی، از جمله حافظه، توجه و عملکرد اجرایی مرتبط است. این بهبودهای شناختی به تغییرات عضلانی ناشی از ورزش، مانند افزایش جریان خون مغزی، نورون‌ز و شکل‌پذیری سیناپسی نسبت داده می‌شود علاوه بر افزایش جریان خون مغزی، تمرینات هوازی منجر به ترشح مواد شیمیایی نظیر اندورفین، سروتونین و دوپامین می‌شود که همگی نقش کلیدی در بهبود خلق‌و‌خو، کاهش استرس و تقویت حافظه و یادگیری دارند (۳-۲). همچنین موجب افزایش حجم مناطق حیاتی مغز، از جمله هیپوکامپ، می‌شود که مستقیماً با فرآیندهای حافظه و یادگیری مرتبط است. این مکانیسم‌ها با ایجاد تغییرات در شبکه‌های عصبی و تقویت سیناپسی، فرآیندهای شناختی را بهبود می‌بخشند (۴).

مطالعات حیوانی نیز بینش‌های بیشتری درباره مکانیسم‌های زیربنایی این مزایای شناختی ارائه کرده‌اند. به‌عنوان مثال، تحقیقات بر روی جوندگان نشان داده است که ورزش هوازی با شدت زیر بیشینه می‌تواند عملکرد سلول‌های هیپوکامپ، که برای حافظه و یادگیری حیاتی است، را بهبود بخشد (۵). همچنین، عامل نروتروفیک مشتق از مغز ($BDNF^1$)، که یک عامل رشد عصبی است و نقش مهمی در تمایز نورونی، شکل‌پذیری سیناپسی و مرگ سلولی ایفا می‌کند، در پاسخ به تمرینات هوازی به‌طور افزایشی تنظیم می‌شود، از طریق فعال‌سازی گیرنده ($TrkB^2$) باعث تحریک مسیرهای سیگنالینگ داخل‌سلولی می‌شود که در نهایت منجر به تقویت طولانی‌مدت سیناپس‌ها (LTP^3) و رشد دندریت‌ها می‌شود. این فرآیندها برای بهبود یادگیری و حافظه حیاتی هستند (۶). علاوه بر این، $BDNF$ به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورها در نورون‌ز، یعنی تولید سلول‌های عصبی جدید از سلول‌های بنیادی عصبی در هیپوکامپ شناخته شده است (۷).

از سوی دیگر، خستگی که در طول فعالیت ورزشی بروز می‌کند، به دو نوع موضعی (محیطی) و عمومی (مرکزی) تقسیم‌بندی می‌شود (۸). اثرات حاد خستگی ممکن

است باعث اختلالاتی در اتصالات عصبی-عضلانی و مکانیسم‌های تحریک انقباض شود. این اختلالات می‌تواند بر عملکرد سیناپسی و تصمیم‌گیری سیستم عصبی عضلانی اثر منفی بگذارد، که در نتیجه ممکن است فرآیند حافظه و یادگیری تحت تأثیر قرار گیرد (۹).

خستگی مزمن ناشی از تمرینات ورزشی طولانی‌مدت می‌تواند بر فرآیندهای شناختی اثر منفی بگذارد. مکانیسم‌های دخیل شامل کاهش منابع انرژی در مغز، کاهش سطح گلوکز و اکسیژن در مغز و افزایش استرس اکسیداتیو باشد این عوامل می‌توانند منجر به کاهش سطح $BDNF$ و تضعیف سیناپس‌های نورونی شوند که در نتیجه باعث افت عملکرد شناختی و حافظه شود (۱۱-۱۰). علاوه بر این، خستگی مرکزی ناشی از ورزش طولانی‌مدت ممکن است با کاهش فعالیت در سیستم‌های عصبی مرکزی از جمله قشر پیشانی و نواحی مرتبط با تصمیم‌گیری و توجه همراه باشد (۱۲).

از طرف دیگر، تحقیقات نشان داده‌اند که مقادیر $BDNF$ هیپوکامپی تحت تأثیر فشارهای مختلف ورزشی کاهش می‌یابد استرس‌های فیزیولوژیکی ناشی از فعالیت بدنی شدید، متفاوت‌تر از انجام تمرینات به صورت طولانی و طاقت فرسا است (۱۴-۱۳). حافظه از طریق تقویت ارتباطات سیناپسی بین نورون‌ها شکل می‌گیرد و ورزش می‌تواند این ارتباطات را تقویت کند. علاوه بر این، تغییرات کوتاه و بلندمدت در سیناپس‌ها به تجربه‌های پیشین بستگی دارد و این موضوع می‌تواند باعث تقویت یا تضعیف و کاهش این ارتباطات شود (۱۵). خستگی ناشی از ورزش طولانی‌مدت ممکن است منجر به کاهش سطح نروتروفین‌های مشتق از مغز شود و کارایی آن‌ها را مختل کند. تأثیر فعالیت بدنی بر سطح $BDNF$ عملکرد حافظه و یادگیری به شدت و مدت زمان ورزش وابسته است (۱۴). نتایج تحقیقات نیز در این زمینه متناقض بوده است. به‌عنوان مثال، مطالعه Tanaka و همکاران نشان داد که فعالیت بدنی شدید و طولانی‌مدت بر حافظه و یادگیری تأثیری ندارد در حالی که Lin و همکاران گزارش دادند که حافظه و یادگیری موش‌ها پس از ۵ هفته ورزش شنا به مدت ۶۰ دقیقه کاهش یافته و فعالیت ورزشی طولانی مدت باعث کاهش شکل‌گیری سیناپسی و سطوح $BDNF$ شده است (۱۶-۱۵). همچنین، مطالعه Belviranlı و همکاران نشان داد که ۲۱ روز ورزش شنای اجباری تا واماندگی، تأثیری بر سطح $BDNF$ و حافظه موش‌های صحرایی ماده نداشت (۱۷).

مطالعات پیشین بیشتر به مزایای شناختی تمرینات

¹ Brain-derived neurotrophic factor

² Tropomyosin receptor kinase B

³ Long-term potentiation

شامل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (شروع روشنایی از ساعت ۶ صبح و خاموشی از ساعت ۶ عصر)، دمای محیط ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۴۵ درصد. هر ۳ یا ۴ موش صحرایی در قفس‌های پلکسی‌گلاس با درب توری و ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۷ سانتی‌متر قرار گرفتند. همچنین حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد داشتند و تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌های صحرایی بر اساس خط و مشی انجمن حمایت از حیوانات هلسینکی و ضوابط کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه بوعلی سینای همدان با تاییدیه کد اخلاق ۱۴۰۲، ۰۲۹ IR BASU REC صورت پذیرفت (۱۹).

پس از آشناسازی با محیط نگهداری، حیوانات به مدت یک هفته و هر روز به مدت ۱۰ دقیقه با تردمیل و چگونگی دویدن روی آن آشنا شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه آشناسازی، از موش‌ها آزمون وامانده ساز برای سنجش حداکثر سرعت دویدن گرفته شد و با استفاده از حداکثر سرعت در زمان واماندگی، حداکثر اکسیژن مصرفی پیش‌بینی شد (۲۰). سپس براساس سرعت دویدن در مرحله واماندگی، موش‌ها به صورت تصادفی به دو گروه (برابر از نظر میانگین سرعت واماندگی) ۱. کنترل ۲. تمرین تداومی وامانده ساز تقسیم شده‌اند. سپس حیوانات گروه تمرین به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه تمرین هوازی تداومی وامانده‌ساز را انجام دادند. با توجه به سازگاری حیوانات با تمرین، هر چهار هفته یک بار نیز آزمون وامانده‌ساز دوباره از آن‌ها گرفته شد و شدت تمرین بر اساس نتایج آزمون جدید تنظیم شد. گروه کنترل نیز برای حذف اثرات استرس ناشی از ورزش، در طول دوره تمرین، به‌اندازه نصف زمان گروه تمرینی بر روی تردمیل روشن قرار گرفتند (۲۱). (تصویر شماره ۱).

برای تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی، از آزمون فزاینده استاندارد بیدفورد و همکاران استفاده شد که لیندرو و همکاران آن را برای موش‌های صحرایی نژاد ویستار استانداردسازی کرده‌اند. این آزمون شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای بود؛ سرعت در مرحله اول ۳/۰ کیلومتر در ساعت بود و در هر سه دقیقه، ۳/۰ کیلومتر در ساعت به سرعت نوارگردان اضافه می‌شد. از میان پنج روش آزمون وامانده‌ساز معرفی‌شده توسط بیدفورد و همکاران با شیب‌های مختلف ارائه شده و در این پژوهش از شیب صفر برای تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی استفاده شد با توجه به مطالعات مشابه سرعت به دست‌آمده در آخرین مرحله‌ای که حیوان قادر به ادامه دویدن نبود، به‌عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان ثبت شد (۲۲).

هوازی با شدت ۶۰-۷۵ درصد ($V_{vo,max}$) و با تکرار ۴-۵ جلسه تمرین در هفته و مدت زمان ۴۰-۶۰ دقیقه تمرین پرداخته‌اند و از تأثیرات بالقوه تمرینات پر شدت و طولانی‌مدت که منجر به خستگی مزمن و واماندگی باشدت ۶۵-۹۰ درصد $V_{vo,2}$ و مدت زمان ناتوانی (time exhaustion) می‌شوند، کمتر مورد توجه قرار گرفته است. این کمبود اطلاعات نشان‌دهنده‌ی نیاز به بررسی عمیق‌تر تأثیرات خستگی مزمن بر سطوح BDNF در هیپوکمپ و ارتباط بین آن با عملکرد رفتاری (موش‌های صحرایی) در حافظه و یادگیری می‌باشد (۱۸). علاوه بر این بیشتر تحقیقات حیوانی بر حافظه فضایی متمرکز بوده‌اند، در حالی که سایر انواع حافظه، مانند حافظه اجتنابی، کمتر بررسی شده‌اند. این موضوع نشان می‌دهد که نیاز به مطالعات بیشتری برای ارزیابی جامع اثرات خستگی مزمن بر چندین جنبه از حافظه وجود دارد. همچنین، تفاوت در نتایج تحقیقات در این زمینه به عوامل مختلفی از جمله نوع حیوانات مدل، پروتکل‌های ورزشی، شدت و مدت زمان تمرینات و نیز تواتر تمرین و حتی تفاوت‌های جنسیتی بین نمونه‌های مورد آزمایش نسبت داده شده است. این تفاوت‌ها باعث پیچیدگی در تفسیر نتایج شده و نیازمند مطالعات بیشتری برای تعیین دقیق‌تر رابطه بین تمرینات هوازی طولانی‌مدت با شدت بالا و کاهش BDNF و اثرات آن بر حافظه است. بنابراین، تحقیقاتی که به بررسی تأثیرات خستگی مزمن ناشی از تمرینات هوازی بر عملکردهای مولکولی، مانند تغییرات در سطوح BDNF هیپوکمپ و عملکردهای چندانگانه حافظه می‌پردازند، می‌توانند به شکاف‌های موجود پاسخ دهند. این تحقیقات به درک بهتری از اثرات تمرینات هوازی طولانی‌مدت و پر شدت بر سلامت شناختی کمک خواهند کرد و نتایج آنها می‌تواند به تدوین راهبردهای مؤثرتر برای پیشگیری از خستگی و بیش تمرینی ناشی از ورزش‌های طاقت‌فرسا و زمان‌بر منجر شود. در نهایت، چنین پژوهش‌هایی می‌توانند به تجویز بهتر و بهینه‌تر فعالیت‌های ورزشی منجر شده و کمک کنند که ورزش به‌عنوان یک تقویت‌کننده مؤثر حافظه و یادگیری مطرح شود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به صورت تجربی و با گروه کنترل انجام شد. برای این منظور ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از دانشگاه علوم پزشکی همدان در سال ۱۴۰۲ در رده وزنی ۲۲۰ تا ۲۵۰ گرمی تهیه شدند. پس از انتقال موش‌های صحرایی به محیط آزمایشگاه، حیوانات در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی همدان تحت شرایط کنترل‌شده نگهداری شدند؛ که شرایط نگهداری

⁴ Velocity at maximal oxygen uptake

پلت فرم مخفی Plexiglass (قطر ۱۰ سانتی متر) یک سانتی متر زیر آب و در ربع شماره ۴ دایره قرار گرفت. موش‌های صحرایی به مدت ۴ روز متوالی و راس یک ساعت مشخص (۱۰ صبح) آموزش دیداند، که هر آموزش شامل دو بلوک با چهار Trial ۶۰ ثانیه‌ای بود. بین هر دو Trial، حیوانات ۳۰ ثانیه بر روی پلت فرم قرار گرفتند. رت‌ها بین دو بلوک متوالی ۵ دقیقه جهت استراحت در قفس خود قرار گرفتند. دوربین فیلمبرداری (USA, York New, Melville, Nikon) متصل به یک رایانه، میانگین سرعت و زمان برای رسیدن به سکوی پنهان (latency scape) و هم چنین طول مسیر شنا (distance) را برای هر موش صحرایی ثبت کرد. روز بعد از آخرین روز یادگیری و آموزش، هر موش صحرایی یک آزمایش پروب ۶۰ ثانیه (از یک ناحیه ثابت) را انجام خواهد داد. در آزمون پروب هیچ سکویی وجود نخواهد داشت و حیوان باید یک دقیقه کامل را در استخر شنا کند و اگر در این مدت، زمان بیشتری را در ربع چهارم شنا کند حافظه و یادگیری بهتری خواهد داشت (۲۵).

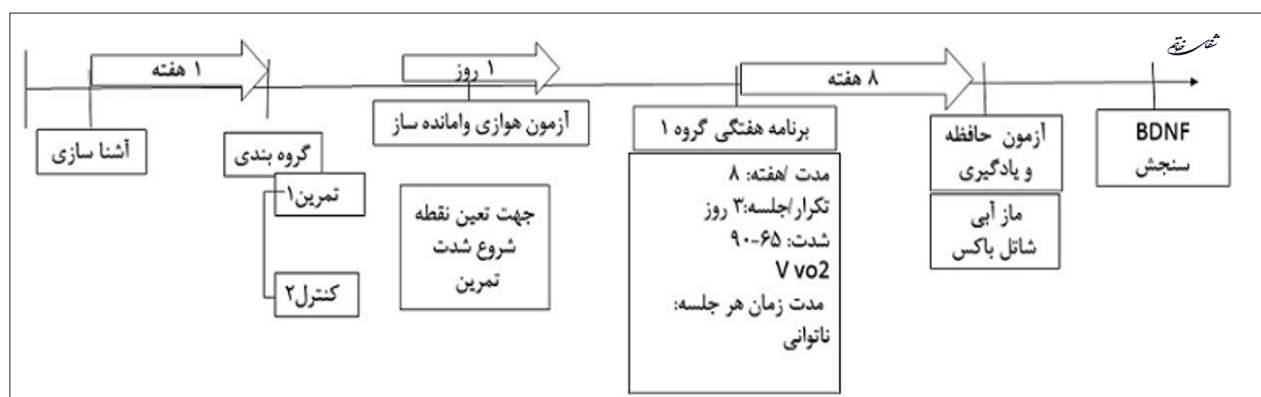
آزمایش حافظه اجتنابی از طریق دستگاه شاتل باکس (آموزش و یادگیری)

برای بررسی رفتار احترازی غیرفعال موش‌های صحرایی از شاتل باکس استفاده شد. این دستگاه دارای دو محفظه روشن و تاریک با اندازه یکسان است که بوسیله درب گیوتینی از یکدیگر جدا شده اند و از میله‌های فلزی کف محفظه تاریک جهت اعمال یک تک شوک با شدت یک میلی آمپر و فرکانس ۵۰ هرتز به مدت دو ثانیه به پای حیوان استفاده گردید. روش کار با این دستگاه شامل ۳ مرحله سازش، آزمون و مرحله اکتساب

برنامه تمرین استقامتی فزاینده تا رسیدن موش‌های صحرایی به خستگی و واماندگی به صورت فعالیت دویدن روی تردمیل مخصوص حیوانات بود الگوی تمرین برمبنای پروتکل پیشرونده هوازی است که به مدت ۲ ماه، ۳ جلسه در هر هفته، با شدت ۶۵ درصد Vvot max شروع و در هفته پایانی به ۹۰ درصد رسید و مدت زمان هر جلسه تا زمان رسیدن موش‌های صحرایی به واماندگی انجام گرفت (۲۳) و ملاک واماندگی به این صورت بود که هر زمان، موش‌های صحرایی ظرف ۱ دقیقه ۲-۳ بار به دستگاه شوک انتهای نوار گردان برخورد کند یا واکنش برگشت و ایستادن بر روی پا را نشان دهد، وامانده معنا می‌شود. برای جلوگیری از اثر سوء شوک الکتریکی بر رت، سعی شد که تا با آموزش و فراگیری از راه شرطی سازی صوتی، با صدای ایجاد شده توسط پژوهشگر بر روی درب نوارگردان، از وارد شدن شوک الکتریکی بیش از حد خودداری شود (۲۴).

آزمایش حافظه فضایی از طریق ماز آبی موریس (مرحله آموزش و یادگیری)

پس از پایان دوره تمرینی، هر دو گروه به مدت ۲۴ ساعت استراحت کردند و روز بعد از این استراحت، تحت آشنایی با تمرین ماز آبی موریس قرار گرفتند. بررسی حافظه فضایی بر اساس روش موریس (۱۹۸۴) انجام شد. از دستگاه ماز آبی موریس که شامل یک استخر دایره‌ای (۱۸۰ سانتی متر قطر و ۶۰ سانتی متر ارتفاع) سیاه رنگ و پر از آب $\pm 22^\circ\text{C}$ درجه سانتی گراد، با عمق ۲۵ سانتی متر است، استفاده شد. استخر در چهار ربع که به طور فرضی تقسیم می‌شود، محل شروع شمال (N)، شرق (E)، جنوب (S) و غرب (W) خواهد بود و



تصویر ۱- زمان بندی و نحوه اجرا مطالعه در این پژوهش

دادیم، تا زمانی که نمونه‌ها به یخچال با دما منفی ۸۰ درجه منتقل شدند (۲۸). سطح پروتئین BDNF با استفاده از روش ELISA و کیت (Zell Bi GmbH، آلمان) طبق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد، برای استخراج پروتئین، بافت مغز جدا شده در بافر لیز (حاوی ۱۳۷ میلی مولار کلرید سدیم، ۲۰ میلی مولار هیدروکلریک اسید یا Tris-HCl، ۱۰ درصد گلیسرول، ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر آپروتینین، ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر لئوپتین، و ۰/۵ میلی مولار سدیم ارتوانادات) هموژن شد. یک طبیعی هیدروکسید سدیم NaOH به تمام نمونه‌ها اضافه شد تا PH تقریباً به ۷/۵ تنظیم شود. سپس نمونه‌ها به مدت ۳ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد و با سرعت ۱۴۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و فاز مایع رویی جمع‌آوری شد. چاهک‌های ELISA به مدت یک شب با بافر پوشش دهنده کربنات انکوبه شدند و سپس به مدت یک ساعت با محلول بافر نمکی تریس (TBS) مسدود شدند. نمونه‌های استاندارد در دمای اتاق و در حال تکان خوردن انکوبه شدند و غلظت BDNF با استفاده از دستگاه خوانش ELISA در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. یک منحنی استاندارد با استفاده از غلظت‌های مشخص از هر دو پروتئین ایجاد شد که برای BDNF از ۵ تا ۱۰۰ نانوگرم در لیتر متغیر بود.

تجزیه و تحلیل آماری

ویرایش و تجزیه و تحلیل داده‌ها و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ در سطح معنی‌داری ($P > 0.05$) انجام شد. برای توصیف آماری متغیرهای تحقیق از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. همگنی واریانس‌ها و توزیع طبیعی داده‌ها به ترتیب با آزمون لوین و کلموگروف اسمیرنوف بهره گرفته شد به دلیل طبیعی بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس‌ها، از آزمون پارامتریک آنالیز واریانس با مقادیر تکراری دوطرفه در روزهای یادگیری و اکتساب برای ماز آبی و شاتل باکس استفاده شد و در صورت معنی‌دار بودن نتایج برای مقایسه بین گروهی از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. جهت سنجش BDNF با استفاده از آزمون تی مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج آماری مرتبط با ماز آبی:

با توجه به این که دو فاکتور مدت زمان تاخیر و ماندن در ربع هدف و مسافت پیمایش شده توسط حیوان برای رسیدن و ماندن در ربع محل قرارگیری سکو، به‌عنوان متغیرهای حائز اهمیت برای بررسی یادگیری و حافظه حیوان در ماز آبی موریس مطرح می‌باشد، در این بخش ابتدا به بررسی نتایج مربوط به این دو فاکتور می‌پردازیم.

(به خاطر آوری) است. مرحله سازش: در این مرحله هر یک از موش‌های صحرایی به مدت پنج دقیقه در داخل دستگاه قرار داده شدند تا آزادانه در دو محفظه حرکت کنند. در روز دوم: در این مرحله آزمون هر یک از موش‌های صحرایی به صورت جداگانه در محفظه روشن قرار داده شدند. پس از گذشت ۲۵ ثانیه از ورود حیوان درب گیوتینی بین دو محفظه تاریک و روشن برداشته شد و همزمان با آن کرنومتر بکار انداخته شد تا مدت زمانی که طول میکشد تا حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود ثبت شود. این زمان تحت عنوان تاخیر اولیه یا (IL^5) نامیده می‌شود. معیار ورود به محفظه تاریک، عبور پاهای عقبی حیوان از محل درب گیوتینی است. سپس درب گیوتینی پایین آورده شد و یک تک شوک به حیوان وارد آمد بعد از اعمال شوک درب گیوتینی باز و حیوان به قفس خود منتقل شد. در ارتباط با این مرحله، موش‌های صحرایی با تأخیر اولیه بیشتر از ۱۸۰ ثانیه از آزمایشات حذف گردیدند ۲۴ ساعت پس از اعمال شوک مرحله اکتساب اطلاعات صورت گرفت. این مرحله مشابه مرحله قبل بود با این تفاوت که زمانی که حیوان به محفظه تاریک وارد می‌شود هیچ گونه شوکی دریافت نمی‌کرد. بدین ترتیب زمانی که درب گیوتینی برداشته می‌شود تمام رفتار حیوان به مدت پنج دقیقه بطور کامل زیر نظر گرفته می‌شد تا زمان تاخیر در زمان ورود به محفظه تاریک یا (STL^6) هر حیوان ارزیابی شود (STD^7) (زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک) به مدت زمانی اشاره دارد که حیوان، پس از دریافت شوک در روز اول آزمایش، در روز دوم در محفظه روشن باقی می‌ماند پیش از اینکه وارد محفظه تاریک شود. این شاخص به‌عنوان معیاری برای ارزیابی حافظه اجتنابی بلندمدت حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۶).

سنجش پروتئین BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه ارزیابی آزمون‌های رفتاری، موش‌ها پس از بیهوشی با کتامین (۱۰ میلی گرم به ازای هر صد گرم از وزن بدن) و زایلوزین (۵-۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم از وزن بدن) بود. تزریق به‌صورت داخل صفاقی (IP) انجام شد. این مقادیر براساس دوزهای استاندارد گزارش شده در مطالعات قبلی انتخاب شدند (۲۷). سپس بلافاصله سر آنها از بدن جدا و بافت مغز را داخل آب مقطر قرار داده و از قسمت نیمکره راست مغز با استفاده از قاشقک، هیپوکامپ را جدا نمودیم. بعد از وزن کردن هیپوکامپ با ترازو دیجیتالی، بافت را داخل کرایو تیوب قرار داده و آن را داخل کپسول ازت قرار

⁵ Initial Latency

⁶ Step-Through Latency

⁷ Step-Through Duration

مدت زمان تاخیر در ماز آبی:

یک: مرحله یادگیری: الف) مدت زمان تاخیر به منظور یافتن سکوی پنهان در ماز آبی: بر اساس نتایج آماره آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر دو راهه، متغیر زمان به عنوان یک متغیر معنی دار شناخته شد ($P > 0.001$) $F_{3,42} = 15.85$ و روند یادگیری حیوانات هر دو گروه مورد مطالعه طی ۴ روز متوالی، به صورت معنی داری بهبود یافته است ($P > 0.001$) $F_{1,14} = 104$ (نمودار شماره ۱ قسمت الف) و همچنین در هر دو گروه تفاوت معنی داری بین روز اول، دوم، سوم و چهارم وجود داشت ($P > 0.001$). دو: مرحله پروب (اکتساب): نتایج حاصل از مقایسه بین هر دو گروه حاصل از آزمون تعقیبی بونفرونی از نظر مقایسه زمان صرف شده در ربع هدف در روز پنجم پروب (اکتساب) بیانگر این مطلب بود که تفاوت معنی داری بین هیچ یک از گروه تمرین ورزشی و کنترل وجود نداشت ($P = 0.076$) $F_{1,14} = 3.675$ (نمودار شماره ۱ (ب)).

مسافت طی شده در ماز آبی:

یک: مرحله یادگیری: الف) مسافت طی شده در ماز آبی به منظور یافتن سکوی پنهان در ماز آبی: بر اساس نتایج آماره آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر دوراهه مسافت به عنوان یک متغیر معنی دار شناخته شد ($P > 0.05$) $F_{3,42} = 16.25$ و روند یادگیری در جهت مسافت پیموده شده توسط حیوانات هر دو گروه مورد مطالعه طی ۴ روز متوالی، به صورت معنی داری بهبود پیدا کرد ($P > 0.001$) $F_{1,14} = 43.51$ همچنین تفاوت معنی داری در هر گروه بین روز اول، دوم و سوم و چهارم وجود داشت ($P > 0.001$). (نمودار شماره ۱ (ج)). دو: مرحله پروب: نتایج حاصل از مقایسه بین هر دو

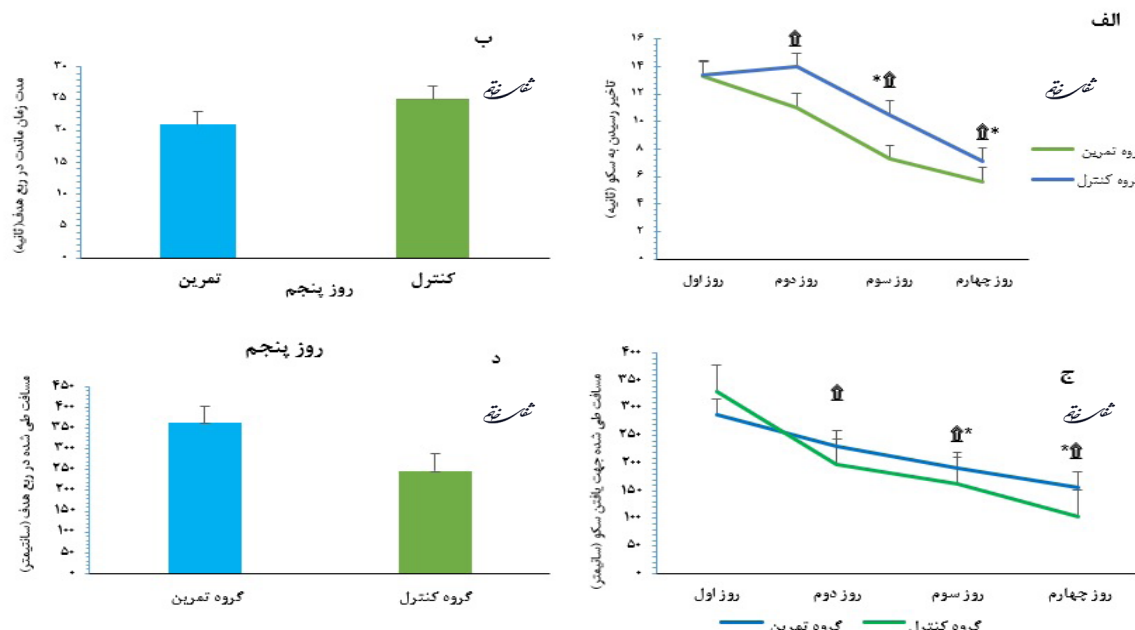
گروه از نظر مسافت طی شده در ربع هدف در روز پنجم بیانگر این مطلب بود که تفاوت معنی داری بین هیچ یک از گروه های تمرین ورزشی درمانده ساز و کنترل وجود نداشت ($P = 0.68$) $F_{1,14} = 1$ (نمودار شماره ۱ (د)).

نتایج آماری مرتبط با آزمون شاتل باکس:

تست حافظه اجتنابی غیر فعال: نتایج آماره آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر دو راهه نشان داد که متغیر زمان به عنوان یک متغیر معنی دار شناخته میشود و عامل اثر گذار میتواند محسوب شود ($P < 0.001$) $F_{1,14} = 14.23$ و بین زمان در روز اول یادگیری و روز دوم اکتساب تفاوت معنی دار وجود دارد ($P < 0.05$), با مقایسه میانگین زمان تاخیر اولیه در نمودار ۲ (الف) نشان داد که میزان تاخیر، در گروه حیوانات تمرینی در روز یادگیری که به عنوان تاخیر اولیه محسوب می شود تفاوت معنی داری وجود داشت ($P < 0.05$) علاوه بر این نتایج حاصل از مقایسه بین هر دو گروه حاصل از آزمون تعقیبی بونفرونی از نظر مقایسه مدت زمان صرف شده در تاخیر ثانویه در روز اکتساب گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری در جهت بهبود یادگیری و تاخیر در ورود به ناحیه تاریک از خود نشان داده اند ($P > 0.001$) ($F_{1,14} = 11$) (نمودار شماره ۲ (ب)).

سنجش BDNF در بافت هیپوکمپ: نتایج آماری آزمون t مستقل برای مقایسه BDNF هیپوکمپ بین گروه تمرین هوازی و گروه کنترل، نشان داد که میانگین سطح BDNF در گروه ورزش هوازی (میانگین = $119/78$ و انحراف معیار = $3/82$) به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل (میانگین = $101/82$ و انحراف معیار = $6/13$) بود ($P > 0.001$) $t = 5/62$ (نمودار شماره ۳).

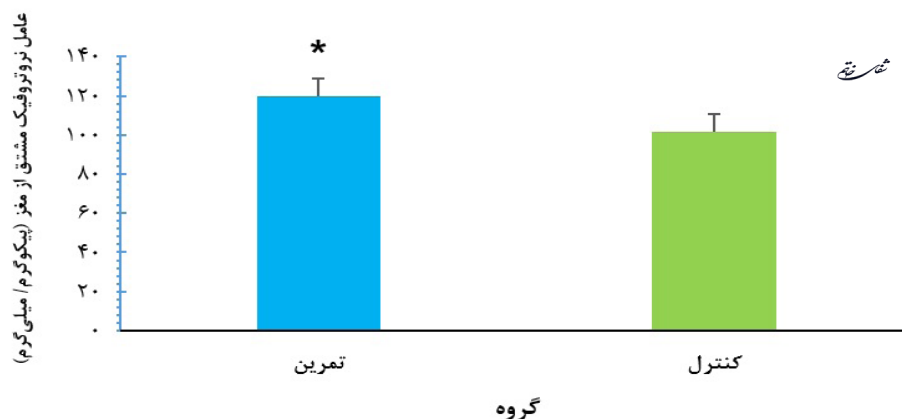
نمودار ۱- اثر خستگی مزمن ناشی از تمرینات هوازی بر تغییرات حافظه و یادگیری ماز آبی، نمودار با استفاده از آنالیز واریانس با مقادیر تکراری دوراهه می باشد (الف) مقایسه تاخیر رسیدن به سکوی پنهان توسط حیوانات هر دو گروه در روزهای مختلف یادگیری، داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار حاصل از مجموع جلسات انجام شده برای حیوانات هر گروه طی یک روز نمایش داده شده. (ب) نمودار مقایسه مدت زمان ماندن در ربع هدف در مرحله پروب (اکتساب) بین هر دو گروه، (ج) نمودار مقایسه مسافت طی شده جهت یافتن سکوی پنهان توسط حیوانات هر دو گروه در روزهای مختلف یادگیری (د) نمودار مقایسه مسافت طی شده در ربع هدف در روز پروب. *نشان دهنده اختلاف معنی دار بین روزهای مختلف یعنی روز اول با دیگر روزها و Δ اختلاف معنی دار بین گروهها ($P < 0.05$) می باشد.



نمودار ۲- اثر خستگی مزمن ناشی از تمرینات هوازی بر تغییرات حافظه اجتنابی غیرفعال (شاتل باکس) بر موش‌های نر ویستار، نمودار بر حسب میانگین $\pm$ انحراف معیار با استفاده از آنالیز واریانس با مقادیر تکراری دورا هم و آزمون تعقیبی بونفرونی رسم شده است، تصویر (الف) مربوط به مدت زمان تاخیر اولیه جهت ورود به محفظه تاریک در روز یادگیری می‌باشد. تصویر (ب) مربوط به تاخیر ثانویه و مدت زمان ماندن در محفظه سفید و نرفتن به محفظه تاریک می‌باشد. علامت * بیانگر اختلاف معنی‌دار در بین گروه تمرین ورزش هوازی درمانده ساز و کنترل ($P < 0.05$) می‌باشد.



نمودار ۳- اثر خستگی مزمن ناشی از تمرینات هوازی بر تغییرات سطوح پروتئینی Bdnf هیپوکامپ موش‌های نر ویستار، نمودار بر حسب میانگین $\pm$ انحراف معیار با استفاده از آزمون تی مستقل برای دو گروه رسم شده است. علامت * بیانگر اختلاف معنی‌دار در بین گروه تمرین ورزش هوازی درمانده ساز و کنترل ($P < 0.05$) می‌باشد.



بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه تأثیر تمرینات هوازی با شدت بالا بر سطح پروتئین BDNF در هیپوکامپ موش‌ها را بررسی کرد. نتایج نشان داد که گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل، سطح BDNF بالاتری داشتند. این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد که نشان داده‌اند تمرینات هوازی می‌توانند سطح BDNF را افزایش دهند و بهبود فرآیندهای شناختی از طریق تقویت سیناپسی و نورون‌ها را موجب شوند. به‌عنوان مثال، Freitas و همکاران نشان دادند که تمرینات تناوبی با شدت بالا باعث افزایش سطح BDNF در هیپوکامپ می‌شود (۷). همچنین، جانگ سو و همکاران گزارش کردند که تمرینات استقامتی منجر به افزایش BDNF در هیپوکامپ و بهبود نورون‌ها می‌شود این افزایش BDNF حمایت از فرضیه‌ای است که تمرینات ورزشی به‌عنوان عاملی مؤثر در تقویت انعطاف‌پذیری هیپوکامپ از طریق پیام‌رسانی نوروتروفینی شناخته می‌شوند (۲۹).

اتصال نوروتروفین‌ها به گیرنده‌های اختصاصی خود، مانند TrkB، مسیر اصلی برای تقویت شکل‌پذیری سیناپسی است. این اتصال منجر به فعال‌سازی مسیرهای مختلف پیام‌رسانی مانند $PI3K^8$ ، $MAPK^9$ و $PLC-\gamma^{10}$ می‌شود که در نهایت به تکثیر، تمایز و بقای نورون‌ها منتهی می‌شود. در این میان، نقش مسیر $PLC-\gamma$ به دلیل دخالت دو عامل PKC^{11} و کلسیم می‌تواند از اهمیت بیشتری برخوردار باشد، زیرا ورزش نقش مهمی در هموستاز کلسیم ایفا می‌کند. فعال‌سازی مسیر $PLC-\gamma$ به رهایی کلسیم از ذخایر درون‌سلولی و فعال‌سازی PKC منجر می‌شود، که می‌تواند حافظه و یادگیری را بهبود بخشد (۲۶).

در واقع، رهایی کلسیم از ذخایر درون‌سلولی به تقویت سیناپسی کمک می‌کند و به‌ویژه در هیپوکامپ می‌تواند موجب تقویت حافظه و یادگیری بلندمدت شود. این فرآیندها همچنین می‌توانند نقش مهمی در تقویت حافظه درازمدت و تقویت انتقالات سیناپسی ایفا کنند. از

⁸ Mitogen-Activated Protein Kinase

⁹ Phosphoinositide 3-Kinase

¹⁰ Phospholipase C-gamma

¹¹ Protein Kinase C

روز اول صرف کرد، اما گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل تغییرات معنی‌داری در زمان صرف‌شده در ربع چهارم ماز نداشت. این نتایج به این نکته اشاره دارند که با وجود شدت و مدت طولانی تمرینات، اثرات منفی ناشی از خستگی بر حافظه و یادگیری مشاهده نشد. این موضوع نشان می‌دهد که علاوه بر خستگی، عوامل دیگری نیز در فرآیند یادگیری و حافظه تأثیرگذار هستند.

یکی از محدودیت‌های این مطالعه، عدم وجود گروه تمرین هوازی با شدت زیر بیشینه برای مقایسه است که می‌توانست تأثیرات دقیق‌تری را در زمینه خستگی و یادگیری مشخص کند. همچنین، در حالت طبیعی، ممکن است ورزش تأثیری بر یادگیری فضایی در ماز آبی نداشته باشد. این یافته‌ها با نتایج برخی تحقیقات قبلی همخوانی دارند که نشان دادند ورزش تأثیری بر حافظه ندارد (۳۲، ۳۳). اما مطالعات دیگری نشان داده‌اند که ورزش‌های اجباری و اختیاری می‌توانند به بهبود حافظه و یادگیری کمک کنند این نتایج نشان‌دهنده این است که اثرات ورزش بر حافظه و یادگیری به عوامل مختلفی مانند نوع تمرینات، مدت زمان آن‌ها و شدت تمرین بستگی دارد (۲۰، ۳۴).

در این تحقیق، پروتکل تمرینی به‌صورت درمانده‌ساز اجرا شد که باعث استرس متابولیکی بیشتری شد. نتایج تحقیق نشان داد که در شرایط خستگی عملکرد شناختی تغییر کرد و اجرای تکالیف حرکتی به تلاش بیشتری نیاز داشت (۳۵). مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات با شدت بالا ممکن است باعث اختلال در عملکرد شناختی شوند، اما این تحقیق نشان داد که تمرینات هوازی با شدت بالا تأثیر منفی بر حافظه و یادگیری نداشتند. به‌طور مثال، در تحقیقی دیگر مشخص شد که تمرینات با شدت بالا در بهبود عملکرد شناختی افراد مسن مؤثر است، اما این اثرات در مرحله اکتساب ممکن است مشهود نباشد (۳۶).

در تحقیق حاضر، هشت هفته تمرین هوازی تا خستگی موجب افزایش حافظه و یادگیری اجتنابی در موش‌ها شد. این مطالعه نشان داد که گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل، زمان تأخیر بیشتری برای ورود به محفظه تاریک در مراحل آموزش و حفظ تکلیف اجتنابی غیر فعال داشت. نتایج به‌دست‌آمده با مطالعات قبلی مانند Hosseinzadeh و Shishmanova همخوانی دارد که نشان داده‌اند تمرینات هوازی می‌توانند حافظه اجتنابی غیر فعال را افزایش دهند (۳۷، ۳۸). مکانیزم‌های اثر ورزش بر وضعیت یادگیری و حافظه

سوی دیگر، مسیر $IP3^{12}$ که در فعال‌سازی PLC- γ دخیل است، همچنین به افزایش حافظه و یادگیری به‌ویژه در مراحل اولیه شکل‌گیری خاطرات کمک می‌کند (۲۹).

با این حال، برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تمرینات با شدت بالا ممکن است تأثیر منفی بر سطح BDNF و عملکرد شناختی داشته باشند. به‌طور مثال، در برخی مطالعات هیچ تغییری در سطح BDNF پس از دو یا شش ماه تمرینات هوازی سرعتی مشاهده نشده است (۳۰). یکی از دلایل این کاهش یا عدم تغییر ممکن است به مصرف بیشتر BDNF در فرآیندهای ترمیمی مانند بازسازی رشته‌های عصبی و عضلانی مرتبط با آسیب‌های ناشی از تمرینات با شدت بالا باشد. علاوه بر این، استرس متابولیکی و فیزیولوژیکی نیز می‌تواند ترشح BDNF را کاهش دهد. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح استرس می‌تواند بر بیان mRNA BDNF تأثیر گذاشته و آن را کاهش دهد این موضوع اهمیت سازگاری با تمرینات فیزیکی را به‌ویژه در دوره‌های طولانی‌مدت نشان می‌دهد (۴).

در این زمینه، خستگی ناشی از تمرینات طولانی‌مدت ممکن است تأثیر منفی بر عملکرد شناختی و یادگیری داشته باشد. با این حال، سازگاری تدریجی با تمرینات ورزشی و بهبود فرآیند ریکاوری می‌تواند به کاهش اثرات منفی خستگی و حفظ تعادل بین استرس فیزیکی و شناختی کمک کند این موضوع به‌ویژه در مورد سیستم عصبی مرکزی و سیستم‌های انرژی‌زای مغز صادق است که در پاسخ به تمرینات مداوم به‌طور بهینه‌تری عمل می‌کنند (۳۰). مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند که تمرینات با شدت متوسط و مدت زمان مناسب می‌توانند خستگی را کاهش دهند و به بهبود عملکرد شناختی منجر شوند. برای مثال، مطالعه Voss و همکاران نشان داد که تمرینات هوازی مداوم باعث بهبود جریان خون مغزی و کاهش آثار خستگی مرکزی می‌شود (۳۱). به همین ترتیب، عدم تعادل بین شدت و مدت زمان تمرینات ممکن است به خستگی مفرط و کاهش سطح BDNF و عملکرد شناختی منجر شود. در این مطالعه، نتایج نشان داد که تمرینات ورزشی کنترل‌شده و تدریجی، از طریق افزایش سطح BDNF و تقویت سیستم عصبی، می‌توانند حافظه و یادگیری را بهبود بخشند (۱۶).

در آزمون ماز آبی، گروه تمرینی در طول روزهای آموزش کاهش قابل توجهی در زمان رسیدن به سکو نشان داد. با این حال، تفاوت معناداری در روند یادگیری بین گروه‌ها مشاهده نشد. گروه کنترل بیشترین زمان را در

¹² Phosphatidylinositol 3

با توجه به یافته‌های این مطالعه و مطالعات پیشین، می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات هوازی مکانیزم‌های مختلفی را برای بهبود عملکرد شناختی فعال می‌کنند. از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به افزایش سطح فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF، بهبود خون‌رسانی به مغز، کاهش التهاب و افزایش نورونز اشاره کرد. با این حال، مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد. به عنوان مثال، تنها یک نوع تمرین هوازی (شدید و طولانی‌مدت) و در یک جنسیت (نر) مورد بررسی قرار گرفته است، و ممکن است انواع دیگر تمرینات اثرات متفاوتی بر عملکرد شناختی داشته باشند. در نتیجه، پیشنهاد می‌شود که مطالعات آتی به بررسی تأثیر انواع مختلف و ترکیب تمرینات هوازی با شدت‌ها، مدت زمان‌ها و تواترهای متفاوت بر عملکرد شناختی و مکانیسم‌های عصبی زیربنایی آن بپردازند. همچنین، بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر جمعیت‌های مختلف، از جمله افراد مسن، تفاوت‌های جنسیتی و مبتلایان به بیماری‌های عصبی، می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را در مورد کاربردهای بالینی این یافته‌ها ارائه دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه دوره دکتری تخصصی مصوب شده در دانشگاه بوعلی سینا استخراج شده است. نویسندگان بر خود الزام می‌دانند که از مسئولان و کارکنان پژوهشی واحد مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی همدان به جهت فراهم کردن امکانات آزمایشگاهی مراتب تشکر خود را اعلام دارند. هیچ یک از نویسندگان تعارض منافع ندارند. مطالعه حاضر به تایید شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه بوعلی سینا همدان با کد اخلاق ۱۴۰۲، ۰۲۹ IR BASU REC ثبت شد. این مقاله با مشارکت مادی و معنوی دانشگاه بوعلی سینا همدان و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی همدان اجرا شده است.

1. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3): 1170.
2. Sato C, Tanji K, Shimoyama S, Chiba M, Mikami M, Koeda S, et al. Effects of voluntary and forced exercises on motor function recovery in intracerebral hemorrhage rats. *Journal of Neuroreport*. 2020; 31(2): 189–96.
3. Tolabi B, Taheri Kalani A, Nikseresht M, Bakhtiari Dehbalaei S. The effect of endurance training on expression of oxidative stress markers in hippocampus of Wistar rats after brain ischemic stroke. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 1–9.
4. Saffar Kohnneh Quchan AH, Kordi MR, Shabkhiz F. The Effect of Four Weeks of Physical Activity on Rac1 Protein Levels and Plasticity of WDR Neurons

هنوز به‌طور دقیق مشخص نیستند، اما این اثرات ممکن است از طریق ترشح عوامل رشد نورونی، میانجی‌های التهابی و نورونی باشد که در این مطالعه بررسی نشده‌اند. نقش سیستم‌های بیوژنیک مغزی مانند سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و هیستامینرژیک نیز در بهبود حافظه ناشی از ورزش قابل توجه است (۳۹). به علاوه، مطالعات نشان داده‌اند که هر دو نوع ورزش اختیاری و اجباری می‌توانند پتانسیل‌های طولانی‌مدت در هیپوکامپ را تقویت کرده و حافظه را بهبود بخشند (۳۰). این یافته‌ها ممکن است پیامدهای مهمی برای بهبود عملکرد شناختی و سلامت مغز، به‌ویژه در افراد مسن و در معرض خطر اختلالات عصبی، داشته باشند.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهند که ورزش هوازی می‌تواند به‌عنوان یک مداخله غیردارویی برای بهبود حافظه و کاهش زوال شناختی در افراد مسن و مبتلا به اختلالات عصبی مورد استفاده قرار گیرد. در همین راستا، مطالعات آینده باید روی ارزیابی طولانی‌مدت اثرات تمرینات ورزشی بر وضعیت مغزی و شناختی افراد در سنین مختلف متمرکز شوند تا با توجه به عوامل مختلف محیطی، تغذیه‌ای و ژنتیکی، پروتکل‌های مؤثرتری برای تقویت حافظه و جلوگیری از اختلالات شناختی ایجاد کنند.

در مطالعه حاضر، تأثیر خستگی ناشی از تمرینات هوازی شدید و طولانی‌مدت بر عملکرد حافظه و سطح BDNF در هیپوکامپ موش‌های نر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که علی‌رغم افزایش خستگی در طول جلسات تمرینی و استرس ناشی از آن، سطح BDNF در هیپوکامپ به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و عملکرد حافظه اجتنابی نیز بهبود پیدا کرد. این موضوع حاکی از این است که خستگی در ورزش یک مدل فیزیولوژیکی چندوجهی است و می‌توان با کنترل تواتر تمرین در هفته، شدت بروز آن را مدیریت و تحمل در برابر خستگی را افزایش داد.

منابع

- in the Dorsal Horn of The Spinal Cord in Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 1–9.
5. Cefis M, Prigent-Tessier A, Quirié A, Pernet N, Marie C, Garnier P. The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. *Journal of Brain Struct Function*. 2019; 224(6): 1975–85.
6. Zhou B, Wang Z, Zhu L, Huang G, Li B, Chen C, et al. Effects of different physical activities on brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and bayesian network meta-analysis. *Journal of Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022; 14: 981002.
7. Freitas DA, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB, Mendonça VA, et al. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats.

- Journal of Physiology Behaviour. 2018; 184: 6–11.
8. McMorris T, Barwood M, Corbett J. Central fatigue theory and endurance exercise: Toward an interoceptive model. *International Journal of Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2018;93(2010):93–107. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneubiorev.2018.03.024>
 9. Bermejo JL, García-Massó X, Paillard T, Noé F. Fatigue does not conjointly alter postural and cognitive performance when standing in a shooting position under dual-task conditions. *Journal of Sports Science*. 2018; 36(4): 429–35.
 10. Ghadiri T, Azarfarin M, Namvar G, Samnia Z. Underlying Mechanisms of Neuroprotective Actions of Klotho Against Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(1): 1–17.
 11. Yang X, Li F, Liu Y, Li D, Li J. Study on the correlation between NF- κ B and central fatigue. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021; 71: 1975–86.
 12. Salari S, Bagheri M. Advancements and Challenges in Preclinical Study Models of Neurodegenerative Brain Diseases: Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(4): 81–96.
 13. Tunca U, Saygin M, Ozmen O, Aslankoc R, Yalcin A. The impact of moderate-intensity swimming exercise on learning and memory in aged rats: The role of Sirtuin-Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2021; 24(10): 1413–20.
 14. Sinaei M, Nazem F, Alaei H, Talebi A. The role of aerobic exercise training patterns on learning function and memory performance : A review article Abstract : Background : During recent decades , research studies have confirmed exercise training as a remarkable lifestyle intervention towards . 2019; 23(5): 563–77.
 15. Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Neural effect of mental fatigue on physical fatigue: A magnetoencephalography study. *International Journal of Brain Research* 2014; 1542: 49–55.
 16. Lin H, Zhang X, Liu J, Yuan L, Liu J, Wang C, et al. Schisantherin A improves learning and memory abilities partly through regulating the Nrf2/Keap1/ARE signaling pathway in chronic fatigue mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021; 21(4): 1–9.
 17. Belviranlı M, Okudan N, Sezer T. Exercise Training Alleviates Symptoms and Cognitive Decline in a Reserpine-induced Fibromyalgia Model by Activating Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway. *Journal of Neuroscience*. 2024; 549: 145–55.
 18. Yamashita M. Potential role of neuroactive tryptophan metabolites in central fatigue: establishment of the fatigue circuit. *International Journal of Tryptophan Research*. 2020; 13: 1178646920936279.
 19. Petkov CI, Flecknell P, Murphy K, Basso MA, Mitchell AS, Hartig R, et al. Unified ethical principles and an animal research 'Helsinki' declaration as foundations for international collaboration. *Research in Neurobiology*. 2022; 3: 100060.
 20. Mehrabi A, Gaeini A, Nouri R, Daryanoosh F. The effect of six-week HIIT swimming exercise and resveratrol supplementation on the level of SIRT3 in frontal lobe of aged rats. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 9(2): 48–59.
 21. Tornero-Aguilera JF, Jimenez-Morcillo J, Rubio-Zarapuz A, Clemente-Suárez VJ. Central and peripheral fatigue in physical exercise explained: A narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(7): 3909.
 22. Esmaeili H, Anbarian M. The effects of running-induced fatigue on some of lower limb muscles activity during stance phase. *Journal of Practical Studies in Biosciences and Sport*. 2016; 4(7): 9–22.
 23. Kim H, Park S, Han DS, Park T. Octacosanol supplementation increases running endurance time and improves biochemical parameters after exhaustion in trained rats. *Journal of Medicinal Food*. 2003; 6(4): 345–51.
 24. Meeusen R, Roelands B. Fatigue: Is it all neurochemistry? *European Journal of Sport Science* [Internet]. 2018; 18(1): 37–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17461391.2017.1296890>.
 25. Safari S, Ahmadi N, Mohammadkhani R, Ghahremani R, Khajvand-Abenedi M, Shahidi S, et al. Sex differences in spatial learning and memory and hippocampal long-term potentiation at perforant pathway-dentate gyrus (PP-DG) synapses in Wistar rats. *Journal of Behavioral and Brain Functions*. 2021; 17: 1–11.
 26. Shahidi S, Asl SS, Komaki A, Hashemi-Firouzi N. The effect of chronic stimulation of serotonin receptor type 7 on recognition, passive avoidance memory, hippocampal long-term potentiation, and neuronal apoptosis in the amyloid β protein treated rat. *Journal of Psychopharmacology (Berlin)*. 2018; 235: 1513–25.

27. Giroux M-C, Hélie P, Burns P, VaChon P. Anesthetic and pathological changes following high doses of ketamine and xylazine in Sprague Dawley rats. *Journal of Experimental Animals*. 2015; 64(3): 253–60.
28. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Journal of Frontiers in Neuroscience*. 2018; 12: 52.
29. Ruiz-González D, Hernández-Martínez A, Valenzuela PL, Morales JS, Soriano-Maldonado A. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021; 128: 394–405.
30. Zaretsky D V., Kline H, Zaretskaia M V., Rusyniak DE. Automatic analysis of treadmill running to estimate times to fatigue and exhaustion in rodents. *PeerJ Publishing*. 2018;2018(7).
31. 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.
32. Alomari MA, Alzoubi KH, Khabour OF. Swimming exercise improves short- and long-term memories: Time-course changes. *Journal of Physiology*. 2021; 9(11): 1–6.
33. Ranjbar K, Zarrinkalam E, Asl SS, Salehi I, Taheri M, Komaki A. The effect of different exercise training modes on dentate gyrus neurodegeneration and synaptic plasticity in morphine-dependent rats. *International Journal of Neurochemistry*. 2022; 155: 1053.
34. Naderi A, Saremi A. Comparison of twelve weeks of endurance and resistance exercise on the levels of acetylcholine and interleukin-1 beta in Alzheimer's male rats. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(3): 55–63.
35. Rostami S, Haghparast A, Fayazmilani R. The downstream effects of forced exercise training and voluntary physical activity in an enriched environment on hippocampal plasticity in preadolescent rats. *International Journal of Brain Res*. 2021; 1759: 147373.
36. Ranjbar K, Komaki A, Fayazi B, Zarrinkalam E. Coenzyme Q10 and exercise training reinstate middle cerebral artery occlusion-induced behavioral deficits and hippocampal long-term potentiation suppression in aging rats. *Journal of Psychopharmacology (Berlin)*. 2024; 1–18.
37. Hosseinzadeh S, Roshan VD, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of wistar rats exposed to administration of homocysteine. *National Library of Medicine*. 2013; 7(1): 37.
38. 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. *International Journal of Behavioural Brain Research*. 2019; 370: 111963.
39. Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Alipour F, Mohammad Sadeghi S. Cellular and Molecular Pathways of Learning and memory. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2014; 2(2): 81–8.