

The role of aerobic exercise training patterns on learning function and memory performance: A review article

Sinaei M¹, Nazem F^{2*}, Alaei H³, Talebi A³

1- Department of Exercise Physiology, Borujerd Branch, Islamic Azad University of Borujerd, Borujerd, I.R. Iran.

2- Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, I.R. Iran.

3- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 2019/02/19 | Accepted: 2019/09/15

Abstract:

Background: During recent decades, research studies have confirmed exercise training as a remarkable lifestyle intervention towards enhancing learning and memory. However, the intensity and manner by which the labor conditions partake in the functionality of brain tissue are not yet clear. Therefore, this study aimed to provide a non-systematic review article of the behavioral and cellular mechanisms on learning function and memory performance in animal and human species.

Materials and Methods: The method of data collection was to retrieve scientific papers, published between 1999 and 2019, from available databases, using the searching keywords: aerobic exercise, memory, and learning. Subsequently, out of 120 available articles, 107 cases were selected to survey the role of aerobic exercise on the nervous system.

Results: Findings from the literature review revealed the significant effect of regular submaximal aerobic exercise on learning and memory function, in both rats and humans. Furthermore, some studies indicated that long-term aerobic exercise intervention did not increase the learning functions and memory performance. Nevertheless, the positive effects of exercise patterns on memory predominate the negative ones. Thus, further investigation is necessary to thoroughly examine the role of the intensity, duration, and type of exercise training on both cognitive learning functions, and on the selection of new neuropeptides in brain tissue.

Conclusion: The rehabilitation role of aerobic exercise protocols seems important in the enhancement of learning level efficiency. Also these protocols were important in possible treatment of the memory-related central nervous system disorders.

Keywords: Aerobic exercise, Learning function, Memory performance

***Corresponding Author:**

Email: farzadnazem2@gmail.com

Tel: 0098 913 328 7812

Fax: 0098 813 838 1421

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2019; Vol. 23, No 5, Pages 563-577

Please cite this article as: Sinaei M, Alaei H, Nazem F, Talebi A. The role of aerobic exercise training patterns on learning function and memory performance: A review article. *Feyz* 2019; 23(5): 563-77.

نقش الگوهای تمرینات هوازی بر یادگیری و عملکرد حافظه: یک مقاله مروری

مهناز سینیایی^۱، فرزاد ناظم^{۲*}، حجت‌الله علایی^۳، اردشیر طالبی^۴

خلاصه:

زمینه و هدف: پژوهش‌های دهه‌های اخیر، مداخله تمرینات ورزشی را به‌عنوان بخش برجسته سبک زندگی در مسیر افزایش عملکرد یادگیری و حافظه افراد نشان می‌دهند. با این حال، هنوز سهم اندازه‌ی شدت کار و شیوه اجرای آن بر عملکرد بافت مغز به‌روشنی مشخص نیست. هدف این مطالعه، مرور غیرسیستماتیک در سازوکارهای رفتاری و برخی سلولی، با تأکید بر تأثیر تمرینات هوازی بر یادگیری و حافظه گونه‌های حیوانی و انسانی است.

مواد و روش‌ها: روش دسترسی به مقالات علمی با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی و کاربست کلیدواژه‌های تمرین هوازی، حافظه و یادگیری انجام گرفت. بازه زمانی جستجوی مقالات، از سال ۲۰۱۹-۱۹۹۹ میلادی است. سپس از ۱۲۰ مقاله، ۱۰۷ مورد مطالعه واجد شرایط پیرامون نقش ورزش هوازی بر سیستم عصبی انتخاب شد.

نتایج: براساس این یافته‌ها، مداخله منظم تمرینات هوازی (زیربیشینه) در گونه‌های حیوانی رت و انسان اثر معنی‌داری بر یادگیری و حافظه داشته است؛ برخی پژوهش‌ها نیز از عدم تأثیر مداخله طولانی‌مدت تمرین هوازی، در افزایش یادگیری و حافظه حکایت داشت؛ اما همچنان، برآیند مثبت الگوهای تمرینات ورزشی بر نتایج اثرات منفی آن بر حافظه برتری دارد. با این حال برای بررسی نقش پارامترهای اندازه شدت کار، مدت و نوع ورزش بر کارکرد شناختی یادگیری و مطالعه نوروپیتیدهای جدید در بافت مغز به جستجوی علمی بیشتری نیاز هست.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که نقش توان‌بخشی پروتکل‌های ورزش هوازی برای افزایش بازده سطح یادگیری با اهمیت باشد. همچنین نقش این عوامل در پیشگیری و درمان احتمالی بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی وابسته به حافظه، قابل تأمل می‌باشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، حافظه، یادگیری

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۵، آذر و دی ۹۸، صفحات ۵۷۷-۵۶۳

مقدمه

مفهوم حافظه شامل توانایی یک موجود زنده برای نگهداری و به یادآوردن دانستنی‌ها و تجربیاتی است که با دگرگونی رفتار برآمده از یادگیری حاصل می‌شود [۲]. در این میان، حافظه فضایی، به توانایی به خاطر آوردن مکان در محیط فیزیکی اطلاق می‌شود. زیرا انسان همواره اطلاعات فضایی، درباره محیط‌های آشنا و مأنوس را در بخش حافظه دستگاه عصبی نگهداری می‌کند [۳]. یادگیری اجتنابی نیز به پاسخ فرد برای جلوگیری از وضعیت ناخوشایند یا استرس‌زا اطلاق می‌شود [۴]. در این میان، راهبردهای گوناگونی برای افزایش سطح یادگیری، حافظه و کارکرد شناختی ارائه شده‌است که عبارتند از: ورزش و تمرینات بدنی که باعث دگرگونی‌هایی در ساختار مولکولی و بیوشیمیایی نورون‌ها می‌شود [۵]، گرچه تغییرات بیان ژن‌های مرتبط با ساختار نورون و شکل‌پذیری سیناپسی می‌تواند به بهبود یادگیری و حافظه بینجامد [۶]. اما مداخلات فعالیت‌های ورزشی گوناگون، جریان خون ارگانیسم بدن را افزایش داده، در نتیجه اندازه گردش خون محیطی بافت مغز را نیز افزایش می‌دهد [۷]. به نظر می‌رسد که افزایش گردش خون بافت مغز، فرآیند از دست‌رفتن بافت سلولی دستگاه مرکزی اعصاب را که آغاز ۴۰ سالگی رخ می‌دهد، کند کرده، به تدریج باعث بهبود کارکرد مغز می‌شود. تمرینات ورزشی، به‌عنوان

تمرینات ورزشی و نقش آن بر عملکرد شناختی با تأکید بر کارکرد دستگاه اعصاب مرکزی، در گسترش پژوهش‌های علوم رفتاری، دریچه تازه‌ای را گشوده است [۱]. به‌طوری که از نمونه‌های کارکردهای شناختی در سیستم اعصاب مرکزی، به پارامتر حافظه می‌توان اشاره کرد. بنابراین اختلال در توجه و تمرکز حافظه، احتمالاً می‌تواند موجب کاهش سطح عملکرد شناختی شده، بدین ترتیب بخش عمده‌ای از جنبه‌های زندگی اعم از کارکردهای آموزشی، شغلی و بیشتر عملکردهای روزانه انسان را تحت تأثیر قرار دهد.

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران
۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران
۳. استاد، گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴. دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

دورنویس: ۰۸۱۳۳۸۱۴۳۱

تلفن: ۰۹۱۸۱۱۱۷۹۱۱

پست الکترونیک: farzadnazem2@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۸/۶/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۱/۳۰

مواد و روش‌ها

دسترسی به مقالات علمی با بهره‌گیری از بانک‌های اطلاعاتی و موتورهای جستجوگر Science, Google Scholar, Elsevier, Springer, Direct و PubMed صورت گرفت. بازه زمانی مقالات مورد استفاده، از سال ۲۰۱۹-۱۹۹۹ میلادی بود. در این نوشتار مروری، ۱۲۰ مقاله هدفمند انتخاب شد. از این تعداد، ۱۰۷ عنوان مقاله پیرامون ورزش هوازی و دستگاه عصبی که در مجلات با نمایه‌های معتبر نشر یافته بود، مورد ارزیابی قرار گرفت. در این میان، بیش از ۶۵ مورد که در بخش نتایج یافته‌ها، مقایسه شدند و بیش از ۴۲ مقاله که سازوکارهای وابسته به تغییرات یادگیری و حافظه را نشان می‌داد، ارزیابی شدند. در این زمینه، ۳۵ مقاله با یکدیگر مقایسه شدند که در جدول‌های شماره ۱ و ۲ ارائه شده است به طوری که نتایج پروتکل‌های گوناگون ورزش‌های هوازی، روی انسان و حیوان، با استفاده از واژگان کلیدی تمرین هوازی، یادگیری و حافظه را مقایسه کرده است. برای سنجش آمادگی هوازی در گونه‌های رت و انسان، از پژوهش‌هایی که تمرینات استقامتی روی تردمیل یا ترکیبی از تمرینات استقامتی و هوازی وجود داشت، استفاده شد. همچنین برای سنجش آزمون‌های حافظه در شرایط آزمایشگاهی از تست‌های رفتاری حیوان (جدول شماره ۱) و در گونه انسان از (جدول شماره ۲) استفاده شد.

نتایج

اغلب پژوهش‌های در دسترس نشان می‌دهد که عامل ورزش، اثرات سودمندی بر اعمال شناختی به‌ویژه یادگیری، حافظه و فراموشی دارد [۱۱، ۱۷، ۱۸]. در این زمینه، Albeck و همکاران در سال ۲۰۰۶ [۱۰] خاطر نشان کردند که سه هفته دویدن روی تردمیل باعث بهبود عملکرد شناختی موش‌های پیر می‌شود. ورزش بیابایی و منظم به‌عنوان ضرورت زندگی سالم می‌تواند بر اندام‌های بدن اثر بگذارد. پژوهش‌های دیگر آشکار می‌کند که تمرینات بدنی می‌تواند بر سازگاری آناتومیک و فیزیولوژیک اعصاب مرکزی به‌ویژه هیپوکمپ مفید باشد [۱۹، ۲۰] برخی از پژوهش‌ها نیز اثرات سودمند تمرینات ورزشی بر عملکردهای شناختی را نشان می‌دهند، با این‌وجود، مطالعاتی هم اثرات زیان‌بار فعالیت ورزشی (استرس ناشی از هنگام ورزش بر بدن) را نشان داده است [۲۱]؛ اما به‌طور کلی، برآیند تحقیقات در دو بخش انسانی و حیوانی خاطر نشان می‌کند که مداخله تمرین بدنی موجب بهبود کارکرد مغزی [۲۲، ۲۳] و باعث بالارفتن معنادار میزان یادگیری و حافظه می‌شود [۲۴-۲۱]. گرچه این یافته‌ها با برخی تحقیقات دیگر در تناقض می‌باشد؛ به عبارت دیگر، بررسی‌های Gould و همکاران در سال

یک راهبرد رفتاری در راستای دستیابی به افزایش سلامتی همگانی، از جمله عملکرد ذهنی پذیرفته شده است. از این‌رو، تندرستی عملکرد مغز، از اهداف برجسته زندگی انسان به شمار می‌آید و فعالیت‌های ورزشی می‌تواند در مسیر دست‌یافتن به این هدف، مؤثر واقع شود [۸]. در این زمینه، پژوهش‌های حیوانی از نقش اثرات مثبت ورزش بر عوامل یادگیری، حافظه و عملکرد مغز حکایت دارد [۹]. مداخله تمرینات بدنی بر عملکرد مغز انسان و همچنین در ارگانسیم حیوانات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است به طوری که شواهد علمی موجود روی رت‌های آزمایشگاه، بیانگر افزایش کارکرد شناختی به دنبال مداخله تمرین بدنی منظم بوده است [۱۰، ۱۱]. همچنین پژوهش‌های اخیر در زمینه اثرات تمرین ورزشی بر پیشگیری احتمالی از کاهش عملکرد شناختی و بهبود عملکرد ذهنی و شناختی در حیاطه سلولی و رفتاری، تأمل‌برانگیز است [۱۲]. در مطالعه سینایی و همکاران سال ۲۰۱۸ [۱۳] نقش مداخله پروتکل ورزش هوازی (با شدت و طول زمان‌های اجرای گوناگون) بر یادگیری و حافظه اجتنابی رت‌های آزمایشگاهی در فواصل زمانی گوناگون (بعد از ۰، ۱۲ و ۲۴ ساعت) برای ارزیابی حافظه کوتاه‌مدت رت‌های نر ویستار، بررسی شد؛ به طوری که ده هفته تمرین هوازی زیربیشینه، به بهبود یادگیری و حافظه رت‌ها انجامید. پژوهش‌های دیگر نیز، اثرات مثبت تمرینات هوازی بر حافظه حیوانات آزمایشگاهی و انسان را نشان داده است. نکته قابل تأمل دیگر این است که چه نوع تمرین ورزشی و در کدام سطح از آمادگی هوازی پایه و کدام سازوکار، می‌تواند در بهبود کارکرد یادگیری حافظه و پیشگیری از بیماری‌های وابسته به آن نقش ایفا کند؟ از سوی دیگر، طراحی و شیوه اجرای تمرینات ورزشی گوناگون هوازی چه تأثیراتی می‌تواند بر نوروترانسمیترها بگذارد؟ در این رابطه، پیشینه‌های علمی، چگونگی اثرگذاری الگوی تمرینات هوازی با شدت‌های گوناگون در افزایش توان حافظه از مسیر مطالعه نوروترانسمیترها را آشکار کرده است [۱۶-۱۴]؛ اما به‌دلیل چارچوب‌های متنوع روش‌شناسی پیرامون تأثیر ورزش‌های هوازی بر یادگیری و الگوهای ورزش در شرایط تجربی، دامنه پژوهش‌های موجود اندک است و به بررسی‌های بیشتری نیاز می‌باشد؛ از این‌رو، سعی شده است که در این مقاله مروری غیرسیستماتیک به بررسی نقش مداخله ورزش و تغییرات حافظه، یادگیری و سازوکار وابسته پرداخته شود. این مطالعه، شاید در مسیر پالایش برنامه‌های ورزش هوازی با تأکید بر نقش توان‌بخشی آن روی حافظه کوتاه و بلندمدت جمعیت‌های مختلف حیوانی و انسانی، سودمند واقع شود.

۱۹۹۸ [۲۵] نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی روی حافظه فضایی، در رت‌ها تأثیری ندارد. به‌هرحال، مداخله ورزش در گونه‌های انسان و رت‌ها می‌تواند اثرات ناهمگون بر حافظه داشته باشد که این حالت به‌ویژه در کُنشدن یا نبود تغییرات یادگیری، هنگام اجرای آزمون‌های رفتاری پیچیده، قابل‌مشاهده است [۲۶،۲۷]. البته، الگوی ورزش اختیاری در برابر ورزش اجباری دارای اثرات گوناگونی روی بدن رت‌های آزمایشگاهی می‌باشد [۲۸]؛ اما اغلب پژوهش‌ها، اثرات مثبت الگوی ورزش استقامتی را به شکل پروتکل‌های اختیاری خاطر نشان می‌کنند [۲۹-۳۱]. همچنین طول زمان اجرای ورزش و سیستم انرژی درگیر هنگام ورزش دارای اثرات گوناگون بر پلاستیسیته هیپوکمپ، گزارش شده‌است [۳۲،۲۹،۲۲]. شواهد علمی دیگر آشکار می‌کند که اثرات سازگاری فیزیولوژیک ورزش می‌تواند حتی در ظرف یک هفته نیز پدیدار شود، ولی بخش بیشتر بروز پاسخ‌های سازگار شونده حاصل از ورزش به زمان بیشتر یعنی ۳ تا ۱۲ هفته نیاز هست [۳۳]. در این رابطه، مطالعات، اثرات سودمند تمرینات بدنی بر نوروزن مغز، [۳۴] افزایش سیناپس‌های نورونی [۳۵]، درمان اختلالات روانی [۳۶]، بهبود جراحی مغزی [۳۷] و پیشگیری از بیماری‌های نورودژنراتیو [۳۸] را نیز آشکار کرده‌است. مداخله فعالیت ورزش، نه تنها سطح یادگیری و حافظه را بهبود می‌بخشد [۳۹]، بلکه فرد را در برابر تحلیل‌رفتگی مغزی [۴۰] و اختلالات حافظه ناشی از بیماری‌هایی چون آلزایمر حفاظت می‌کند [۴۱، ۱۸]. در بررسی Mello و همکاران، سال ۲۰۰۸ [۱۲] اثرات تمرین ورزش به شکل دویدن ظرف ۸ هفته روی تردمیل بر انواع حافظه رت‌های آزمایشگاهی بررسی شد. آن‌ها دریافتند که الگوهای ورزش بی‌هوای و هوای بر یادگیری و حافظه فضایی، تأثیری ندارد. مقایسه چندین گزارش علمی نیز درباره الگوی تمرین هوای یا ترکیب هوای و بی‌هوای در گونه‌های رت و انسان انجام گرفته است به‌طوری‌که در جداول شماره ۱ و ۲، حاصل چکیده نتایج تعداد ۳۵ مقاله قابل‌مشاهده است. مطالعه عزیزی و همکاران در سال ۲۰۰۵ [۴۲] نشان داد که موش‌هایی که روزانه برای دو ساعت با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه و شیب ۱۵ درجه به مدت ۱۰ روز روی تردمیل ورزش می‌کردند، میزان یادگیری و حافظه کوتاه‌مدت افزایش یافت، اما اثری بر حافظه بلندمدت حیوان نداشت. این امکان وجود دارد که تنها برخی از بخش‌های هیپوکمپ از مداخله ورزش تأثیر گرفته باشد. از سوی دیگر، اجرای تمرین بدنی اثرات منفی مورفین بر سطح یادگیری و حافظه کوتاه‌مدت رت‌های معتاد را دستخوش تغییر می‌کند. همچنین اجرای فعالیت ورزشی باعث می‌شود که رت‌های معتاد خاطرات گذشته (با شوک در دستگاه

شاتل‌باکس) را مانند گروه کنترل به یاد بیاورند [۴۲]. در پژوهش دیگر علایی و همکاران سال ۲۰۰۸ [۴۳] آشکار شد که مدت ۸ روز ورزش موش‌ها روی تردمیل با سنجش سرعت شنا در دستگاه ماز آبی موریس (Morris Water Maze)، افزایش معنی‌داری در حافظه میان‌مدت رت‌ها را در برابر گروه کنترل نشان داد که ممکن است به مسیرهای مولکولی ویژه وابسته باشد. بیری و همکاران در سال ۲۰۰۸ [۴۴] با پروتکل ۱۲ هفته‌ای برنامه ورزش هوای روزانه، روی تردمیل با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه روزانه به مدت ۴۰ دقیقه با شیب صفر درجه نشان دادند که استرس مداوم که به صورت اعمال شوک الکتریکی برای وادار کردن حیوان به دویدن روی تردمیل وارد می‌شود، بر انتقال سیناپسی اثر می‌گذارد و بدین‌ترتیب، باعث القای (LTP: long-term potential) پتانسیل بلندمدت در شکنج دنداندار بافت مغز می‌شود. بنابراین احتمال دارد که ورزش طولانی‌مدت حیوان روی تردمیل، بر کاهش سطح یادگیری و حافظه مؤثر باشد. سعدی‌پور و همکاران در سال ۲۰۰۹ [۴۵] مشاهده کردند موش‌هایی که روزانه ۶۰ دقیقه با سرعت یک کیلومتر بر ساعت، به مدت ۱۰ روز و هر ده دقیقه با تغییرات شیب صفر تا ده درجه روی تردمیل می‌دویدند، برعکس گروه مداخله مورفین (با دوز مصرفی معین)، نورون‌زایی و پلاستیسیته هیپوکمپ آن‌ها افزایش داشت، به‌طوری‌که به افزایش یادگیری و حافظه اجتنابی (دستگاه شاتل‌باکس) انجامید. راد احمدی و همکاران در سال ۲۰۱۶ [۴۶] نشان دادند که ورزش-درمانی، روشی مناسب برای بهبود اثرات زیان‌بار ناشی از تنش‌های روانی حافظه در بخش هیپوکمپ مغز بوده‌است. به نظر می‌رسد که اجرای فعالیت ورزش می‌تواند اثرات زیان‌بار استرس را در هیپوکمپ وارونه سازد. با این حال، عامل مداخله غیر فارماکولوژیک ورزش می‌تواند تغییرات ناشی از استرس مزمن را بهبود بخشد. این نکته نشان می‌دهد که احتمالاً زمان تمرین ورزش به‌عنوان یک عامل مؤثر بر سطح پاسخ‌دهی کورتیزول، نقش برجسته‌ای در واکنش به میانجی‌های حافظه در بخش هیپوکمپ مغز دارد. بر این اساس، ارزیابی عوامل دیگر مانند مطالعه بیان ژن‌های درگیر هنگام استرس پیشنهاد می‌شود. درزایی و همکاران در سال ۲۰۱۸ [۴۷] تأثیر تمرین هوای روی تردمیل با شدتی معادل (۷۰ درصد اکسیژن مصرفی) در شرایط قبل و بعد از آموزش یادگیری مهارت بدمیتون، حافظه و الگوی هماهنگی مفصل آرنج بازیکنان بدمیتون را بررسی کردند. در این پژوهش با آگاهی از کارایی فعالیت هوای زیربیشینه قبل و پس از آموزش اکتسابی بدمیتون، تحکیم حافظه و الگوی هماهنگی مفصل آرنج، دقت سرویس‌های سریع در بدمیتون، تفاوت معنی‌داری در

مقاومتی و تآی چی نیز به طور چشم گیر کارآمد می باشند. یافته ها نشان می دهد که برنامه تمرینی با اجزای هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی با شدت های سبک و متوسط و حداقل برای مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه، برای عملکرد شناختی بزرگسالان بالای ۵۰ سال سودبخش است [۵۱]. McMorrise و Hale سال ۲۰۱۵ [۵۲] در مروری به روش متآنالیز به نتایج قابل توجهی رسیدند؛ آن ها خاطر نشان کردند که تمرین های ورزشی با بار ۷۹-۴۰ درصد VO2 max نه تنها باعث بهبود عملکرد شناختی می شود، بلکه به بروز تغییرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی می انجامد. باین حال، تغییرات محیطی و استرس بر عملکرد مغز را باید در پژوهش های آینده همچنان مدنظر داشت. به طور کلی، پژوهش های انجام شده روی انسان و حیوان نشان می دهد که مداخله ورزش در الگوی هوازی باعث به تأخیر انداختن فرآیند پیری، افزایش طول عمر و بهبود عملکرد مغز شامل افزایش هایی در شکل پذیری سیناپسی، سطح یادگیری و حافظه و سرانجام کمک به بهبودی بیماری های عصبی ناشی از پیری می شود [۵۳]. در این زمینه، Loprinzi و همکاران، سال ۲۰۱۸ [۵۴] آشکار کردند که ورزش های هوازی و بی هوازی، کارایی قابل توجهی بر ارتقای عملکرد حافظه بزرگسالان جوان داشته است. این امکان هست که تأثیر انواع الگوهای ورزش هوازی و پاسخ مثبت تمرین بر عملکرد مغز و حافظه، بتواند تا حدی پیوستگی مداخلات ورزشی با حافظه در نمونه های حیوان و انسان را نشان دهد. باین حال، دستیابی به درک عمیق این نکته، به پژوهش های بیشتری نیاز دارد.

یادگیری سرویس کوتاه بدمیتون، با گروه های کنترل و بدون تمرین روی تردمیل، به دست نیامد. رشیدی و همکاران در سال ۲۰۱۷ [۴۸] اثر ۸ هفته الگوی ورزش های هوازی و بی هوازی (۳ جلسه ۶۰ دقیقه ای در هفته روی تردمیل) را در ۹۰ پسر دانش آموز (گروه یک شامل ورزش هوازی، گروه دوم با ورزش بی هوازی و گروه سوم کنترل) بررسی کردند. آن ها از آزمون وکسلر برای ارزیابی یادگیری و حافظه استفاده کردند. نتیجه مطالعه نشان داد که مداخله ورزش ترکیبی هوازی و بی هوازی، کارایی مثبت بر کارکرد حافظه آزمودنی ها داشت و احتمالاً الگوی ورزش ترکیبی، می تواند به عنوان یک ابزار غیر دارویی برای بهبود عملکرد حافظه مؤثر باشد؛ آن ها این گونه آموزش اکتسابی را برای به کارگیری حافظه و فرآیند یادگیری پیشنهاد دادند. قربانزاده و همکاران در سال ۲۰۱۸ [۴۹] تأثیر تمرینات ریتمیک بر حافظه و توجه کودکان کم توان ذهنی آموزش پذیر با هدف مطالعه افزایش عملکرد شناختی و حرکتی را بررسی کردند. در این مطالعه، ۲۰ کودک ۷-۱۰ ساله، ۱۸ جلسه ۴۵ دقیقه ای، در هر هفته، دو نوبت جلسه تمرین ریتمیک داشتند. سپس با تکمیل پرسشنامه کانرز (سال ۲۰۰۴)، توسط والدین، مشخص شد که گروه تمرین ریتمیک در اندازه کارکرد حافظه و سطح توجه، بهبود داشتند. آن ها، اجرای حرکات ریتمیک را در برنامه ی کلاس های تربیت بدنی، فوق برنامه و حتی در منزل پیشنهاد کردند. Northey و همکاران سال ۲۰۱۸ [۵۰] در یک مقاله متآنالیز نشان دادند که مداخلات فیزیکی ورزش در بهبود کارکرد شناختی افراد سالمند، بدون ملاحظه وضعیت شناختی پایه آن ها، کارساز هستند. مداخلات اجرای برنامه های تمرینی هوازی،

جدول شماره ۱- پروفایل تأثیر تمرینات هوازی با مدت، شدت و الگوی های مختلف بر عملکرد رفتاری و حافظه رت های آزمایشگاهی

نویسندگان	سال پژوهش	تعداد نمونه	طول مدت ورزش	روش ورزش هوازی	عملکرد رفتاری همراه با تغییرات سلولی	تست رفتاری
احمدی اصل و همکاران [۴۱]	۲۰۰۳	دو گروه ۲۰ تایی رت پیر	ده روز ۱۷ دقیقه به مدت یک ساعت	تردمیل - استقامتی	افزایش یادگیری توسط میانجی گری اپی نفرین ها	حافظه فضایی (ماز آبی مورس)
عزیزی و ملک آبادی [۴۲]	۲۰۰۵	۳۶ رت ۲۵۰ گرمی	دو ساعت در روز با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه و شیب ۱۵ درجه به مدت ۱۰ روز	تردمیل - استقامتی	افزایش یادگیری و حافظه کوتاه مدت اما بدون اثر بر حافظه	حافظه اجتنابی (شاتل-باکس)
علایی [۵۵]	۲۰۰۶	۶۰ رت ۹۵ روزه ۴۳۰ گرمی	۲ ساعت با سرعت ۵ متر بر دقیقه به مدت ده روز	تردمیل استقامتی	افزایش حافظه اجتنابی	حافظه اجتنابی (شاتل-باکس)
نادری و همکاران [۵۶]	۲۰۰۷	رت ۲۵۰ گرمی	دو گروه ورزش ۳۰ روز و ۱۱ روز، ۲ ساعت هر روز	تردمیل - استقامتی	وابستگی به مورفین در هر دو گروه کاهش معنی داری یافت.	Conflict Test
O'callaghan و همکاران [۵۷]	۲۰۰۷	۳۶ رت پیر ۲۵۰ گرمی	یک هفته به مدت ۶۰ دقیقه با سرعت یک کیلومتر بر ساعت	تردمیل - استقامتی	اثری بر روی حافظه فضایی نداشت.	یادگیری اجتنابی (شاتل باکس)

نویسندگان	سال پژوهش	تعداد نمونه	طول مدت ورزش	روش ورزش هوای	عملکرد رفتاری همراه با تغییرات سلولی	تست رفتاری
علایی و همکاران [۵]	۲۰۰۷	۴۰ رت پیر ۳۵۰ گرمی	۳۰ روز با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه روزی یک ساعت	تردمیل - استقامتی	تقویت حافظه از راه بازجذب کولین و باند با گیرنده موسکارتینی و بهبود حافظه فضایی	حافظه فضایی (ماز آبی موریس)
Mello و همکاران [۱۲]	۲۰۰۸	۱۲ رت نر	۲ هفته (ورزش حاد) و ۸ هفته (ورزش مزمن) با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی ۵۰ دقیقه ۵ روز هفته	تردمیل - استقامتی	اثری بر روی حافظه فضایی رت‌ها نگذاشت.	حافظه فضایی (ماز آبی موریس)
علایی و همکاران [۴۳]	۲۰۰۸	۲۰ رت ۹۰ روزه ۳۵۰ گرمی	۸ روز ورزش	تردمیل - استقامتی	حافظه فضایی و سرعت شنا افزایش یافت.	حافظه فضایی (ماز آبی موریس)
بیری و همکاران [۴۴]	۲۰۰۸	۲۵ رت سه ماهه ۱۸۰ گرمی	۱۲ هفته روزی ۴۰ دقیقه	تردمیل - استقامتی	یادگیری و حافظه را کاهش می‌دهد، چه بسا به علت استرس دستگاه ترمیل و شوک الکتریکی	LTP
سعیدی پور و همکاران [۴۵]	۲۰۰۹	۲۴ رت ۲۵۰ گرمی	۱۰ روز روزی ۶۰ دقیقه	تردمیل - استقامتی	افزایش یادگیری و حافظه اجتنابی	حافظه اجتنابی (شاتل-باکس)
رئیی و همکاران [۵۸،۵۹]	۲۰۰۹	۲۵ رت سه ماهه ۱۸۰ گرمی	۱۲ هفته ورزش ۴۰ دقیقه‌ای	تردمیل - استقامتی	پیشرفت حافظه در بیماران دیابتی	LTP
حسینی و همکاران [۶۰،۶۱]	۲۰۰۹	۳۲ رت	دو گروه ۱۱ و سی روزه	تردمیل - استقامتی	وابستگی به مورفین را کاهش می‌دهد.	خودتزیقی Self-Administration
خیام حقیقی و همکاران [۶۰، ۶۱]	۲۰۰۹	۴۲ رت ۳۰۰ گرمی	سه ماه با شیب ۷ درجه و سرعت ۱۷ متر بر دقیقه هرروز	تردمیل - استقامتی	مورفین به حافظه و یادگیری آسیب می‌زند، ولی ورزش اثرات زیان‌بخش مورفین را کاهش می‌دهد.	حافظه اجتنابی (شاتل باکس)
هویدا و همکاران [۱۸]	۲۰۱۱	۲۱ رت	۱۲ هفته روزی یک ساعت	تردمیل - استقامتی	پیشرفت حافظه فضایی	حافظه فضایی (ماز آبی موریس)
راد احمدی و همکاران [۶۲]	۲۰۱۵	۵۰ رت هر گروه ۱۰ تا	۲۱ روز از روزی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه	تردمیل - استقامتی	پیشرفت حافظه اجتنابی	حافظه اجتنابی (شاتل-باکس)
جعفری و همکاران [۶۳]	۲۰۱۵	هر گروه: ۱۰ تا ۳۰ رت	ورزش اجباری	تردمیل - استقامتی	ورزش اجباری روی ترمیل با استرس	حافظه اجتنابی (شاتل باکس) و حافظه فضایی (ماز آبی موریس)
راد احمدی [۴۶]	۲۰۱۶	رت	۲۱-۲۰ متر بر دقیقه ۶ روز هفته برای ۲۱ روز	تردمیل - استقامتی	نقش مثبت زمان ورزش بر مهار استرس وارد بر هیپوکمپ	Conflict Test
شمسایی و همکاران [۶۴]	۲۰۱۷	۲۴ رت دیابتی ۲۷۵ گرمی	۴ هفته ترمیل هوایی	تردمیل استقامتی	بهبود اختلالات شناختی و حرکتی	بارفیکس در تست حرکتی و حافظه اجتنابی (شاتل باکس)
سینایی و همکاران [۱۳]	۲۰۱۸	۳۰ رت در هر گروه ۱۰	۱۰ هفته ورزش ترمیل با ۵۰-۷۰ درصد اکسیژن مصرفی	تردمیل - استقامتی	با تست رفتاری شاتل باکس غیرفعال ارتقای حافظه اجتنابی	حافظه اجتنابی (شاتل-باکس)

جدول شماره ۲- نقش مداخله تمرینات هوازی و بی‌هوازی با مولفه‌های مدت، شدت و الگوی ورزش متفاوت بر عملکرد حافظه انسان

نویسندگان	سال پژوهش	تعداد نمونه	طول مدت ورزش	شیوه اجرای ورزش هوازی	عملکرد رفتاری همراه با تغییرات سلولی	تست رفتاری
رشیدی و همکاران [۶۴]	۲۰۱۷	۹۰ دانش‌آموز	۸ هفته، هر نوبت ۶۰-۳۰ دقیقه	تمرین استقامتی	بهبود عملکرد حافظه بچه‌ها	IQ TEST
Loprinzi و همکاران [۵۴]	۲۰۱۸	بزرگسالان	Literature Review	آمیزش ورزش‌های هوازی و بی‌هوازی	بهبود عملکرد حافظه بزرگسالان	
اس ان جی [۶۵]	۲۰۱۸	۸۱ دانش‌آموز: هر گروه ۲۲ نفر	۱۵ دقیقه پیاده‌روی با شدت متوسط	تمرینات پیاده‌روی هوازی	بهبود عملکرد حافظه بزرگسالان	The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)
قربان‌زاده و همکاران [۴۹]	۲۰۱۸	۲۰ کودک ۱۰-۷ ساله	۱۸ جلسه، هر نوبت ۴۵ دقیقه هر هفته ۲ جلسه	تمرین ریتمیک هوازی	افزایش عملکرد شناختی و حرکتی کودکان با پرسشنامه کانرز ۲۰۰۴	پرسشنامه عصب روان‌شناختی کانرز ۲۰۰۴ توسط پدر و مادر
Northey و همکاران [۵۰]	۲۰۱۸	افراد بالای ۵۰ سال	۳۵ دقیقه در هر جلسه با شدت متوسط	تمرینات هوازی و مقاومتی	بهبود حافظه بلندمدت و عملکرد شناختی	a systematic review with meta-analysis
درز آبی و همکاران [۴۷]	۲۰۱۸	۳۸ نوجوانان ۱۹-۱۷ ساله	شدت ۷۰ درصد vo2 max هر نوبت ۲۰ دقیقه تردمیل	تردمیل-استقامتی سپس آموزش بدمیتون	عدم تغییر بارز در یادگیری بدمیتون	French test at the time of acquisition, immediate retention, retention
Pontifex و همکاران [۶۶]	۲۰۰۹	۲۱ دانشجوی جوان	۳۰ دقیقه ورزش مقاومتی ۸-۱۲ تکرار و ۶۰ ثانیه استراحت بین ست‌ها	تمرین هوازی با تردمیل و مقاومتی برای نیروافزایی ماهیچه‌ها	تمرین هوازی، با بهبود حافظه کاری، تمرین مقاومتی بدون تغییر	Test (i.e. JKLMN),
Lambourne و Tomporowski [۳۷]	۲۰۱۰	آنالیز متا رگرسیون		تردمیل و دوچرخه‌سواری هوازی	عملکرد شناختی بسته به زمان اندازه‌گیری آن افزایش یا کاهش می‌یابد.	
Hung و همکاران [۶۸]	۲۰۱۳	۴۰ جوان ۲۲-۲۳ ساله (۱۷ زن)	۳۰ و ۶۰ دقیقه با شدت متوسط	دوچرخه‌سواری - استقامتی	اثرات تمرین حاد بر عملکرد شناختی با افزایش BDNF و افزایش گردش خون مغزی	Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III)
Chang و همکاران [۶۹]	۲۰۱۴	۳۶ جوانان ۲۱-۲۵ ساله مرد و ۱۱ زن	نیم ساعت ورزش دوچرخه‌سواری با شدت ۶۵ درصد پروتکل بروس	تردمیل- استقامتی	بهبود عملکرد شناختی در سه گروه با سطوح متفاوت آمادگی بدنی افراد	Stroop Test
McMorris و همکاران [۵۲]	۲۰۱۴	متاآنالیز		تمرینات هوازی	مداخله ورزش با ۷۹-۴۰ درصد اکسیژن مصرفی باعث بهبود سرعت شناختی شد.	
Drollette و همکاران [۷۰، ۷۱]	۲۰۱۴ و ۲۰۱۵	۴۰ کودک با اختلال کم‌توجهی و بیش‌فعالی ۸-۱۰ ساله ۲۳ دختر	۲۰ دقیقه ورزش تردمیل با شدت ۴۰ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی	استقامتی با شدت متوسط	بهبود توجه	Eriksen flanker task (Eriksen and Eriksen, 1974)
زکوی و همکاران [۷۲]	۲۰۱۵	۲۰ سالمند	۱۲ هفته، هر نوبت ۶۰ دقیقه	پیلاتس، استقامتی مقاومتی	جبران کمبود BDNF سالمندی	-
Van Dongen و همکاران [۷۳]	۲۰۱۶	۷۲ افراد سالخورده	روزانه ۲ تا ۳ ساعت	تمرین استقامتی	بهبود در حافظه بلندمدت و عملکرد شناختی، ارتقای حافظه زنان از مردان هم‌تا، بهتر بود. افزایش نور آدرنالین و BDNF دوپامین با ورزش	دیدن موضع ۹۰ تصویر ظرف ۳۰ دقیقه

بحث

سازوکارهایی که از مسیر اجرای فعالیت ورزش بر وضعیت یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد، هنوز به درستی شناخته نشده است؛ اما شواهد علمی، نقش سیستم‌های سروتونورژیک، نورآدنورژیک و هیستامینورژیک پیرامون اثرات سودبخش ورزش بر جایگاه یادگیری را، آشکار کرده است؛ زیرا گروهی از نوروپیتیدها، تمرین‌های همئوستاتیک ضروری دربرگیرنده استرس، سیکل خواب و بیداری، اشتها، حافظه و یادگیری را مهار می‌کنند. [۷۴-۷۶]. در این باره، با استناد به شواهد پژوهشی، مداخله ورزش باعث تعدیل نوروژنز هیپوکمپ، کاهش استرس اکسیداتیو، رگ‌زایی مغز و تغییرات گوناگون مورفولوژی می‌شود [۱۲]. بنابراین اجرای منظم تمرینات ورزشی به پیشرفت بهبود شرایط آناتومیکی و فیزیولوژیک می‌انجامد. البته بسته به کیفیت شیوه اجرای تمرین ورزشی و فاصله زمانی میان هر نوبت اجرای تمرین ورزشی، پیشرفت‌های حاصل از سازگاری‌های ساختاری یا فیزیولوژیک تمرین گسترش یافته، ماندگارتر می‌شوند؛ همچنین افزایش تحمل تمرین ورزشی و ارتقای سطح حداکثر اکسیژن مصرفی، باعث بهبود عملکرد ورزشی آزمودنی می‌شود [۷۷]. تحقیق مروری Bijeh و همکاران سال ۲۰۱۵، [۷۷] آشکار نمود که کسب آمادگی هوازی به دنبال فعالیت‌های منظم بدنی نه تنها موجب ارتقای سلامت بدن و کاهش عوامل خطر ساز و بیماری‌ها می‌شود، به علاوه، با اثر کردن بر ساختار مغز باعث بهبود کارکرد حافظه و سرانجام موفقیت تحصیلی می‌شود. در سال‌های اخیر، تمرکز روی تأثیر ورزش بر سیستم عصبی و حافظه بیشتر شده است. در این راستا، سینایی و همکاران ۲۰۱۵، [۷۸] نشان دادند، که هنگام انجام تمرینات ورزشی، هورمون اندروژین آزاد می‌شود [۸۰-۷۸] که توانایی ماندگاری بیشتر بر اولویت‌های فیزیولوژیک مغز را به دنبال دارد. در واقع، اندروژین‌ها، مواد شیمیایی هستند که از نورون‌های مغز ترشح می‌شوند و آثار شبه افیونی (ضد درد و آرام‌بخش) دارند، در نتیجه بافت مغز این توانایی را پیدا می‌کند تا بتواند ظرف مدت بیشتر بر برتری‌ها و اولویت‌های ذهنی متمرکز باشد [۸۳-۷۸]. احمدی‌اصل و همکاران در سال ۲۰۰۳، [۴۱] نیز به این یافته رسیدند که عامل ورزش از مسیر تأثیر میانجیگری اپی‌نفرین‌ها و واکنش آن بر هیپوکمپ، به افزایش یادگیری منجر می‌شود. تمرینات ورزشی آثار متعدد بر ساختار و عملکرد دستگاه عصبی مرکزی دارد به طوری که از مسیر رخدادهای نوروژنز و سیناپتوژنز، به دگرگونی‌های مورفولوژیک و رفتاری می‌انجامد [۸۴]. البته سازوکارهای درگیر در برخی پژوهش‌ها آشکار می‌کند که بهبود عملکرد شناختی متعاقب ورزش‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت، احتمالاً متفاوت باشد. برای نمونه، به دنبال اجرای ورزش

کوتاه‌مدت از راه افزایش Messenger RNA در سطح سلولی و نیز هنگام فعالیت بدنی بلندمدت از طریق افزایش میتوژن‌کیناز (Mitogen- Activated Protein Kinases) و پروتئین‌های انتقال وزیکولی درون سلولی، باعث بهبود حافظه و یادگیری می‌شوند [۴۳، ۳۲]. گرچه سازوکارهایی همچون نوروژنز، افزایش سیناپس‌ها و پلاستیسیته سیناپسی فاکتور رشد عصبی در پی تمرین هوازی موجب بهبود عملکرد شناختی در بخش‌های گوناگون مغز به‌ویژه در هیپوکمپ می‌شوند [۳۲، ۸۶، ۸۵]؛ با این حال، یافته‌های علمی نشان داده‌است که با مداخله تمرین هوازی در سطوح زیربیشینه و بیشینه، پتانسیل طولانی‌مدت را در نواحی مختلف هیپوکمپ افزایش داده که این رخداد موجب تنظیم افزایشی در BDNF Brain-derived neurotrophic factor یا فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز شده که سرانجام بهبود عملکرد سیستم عصبی را به دنبال خواهد داشت [۸۷، ۸۸، ۲۰]. از سوی دیگر، مطالعه Hopkins و همکاران سال ۲۰۱۱ [۸۹] نشان داد که نقش اثرپذیری فعالیت بدنی بر سیستم عصبی، به سن وابسته می‌باشد به طوری که از دوره نوجوانی در زمینه‌ی شناسایی اشیا و میزان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز هیپوکمپ، بین گروه تمرین کرده و کنترل بدون ورزش، اختلاف معنی‌داری به دست نیامد؛ درحالی‌که تأثیر تمرین ورزشی در دوره بزرگسالی به‌طور معناداری بر کارایی عملکرد بافت مغز نمایان بود. اجرای فعالیت ورزشی به منزله یک الگوی کار مکانیکی، حرکت پیوسته و همیشگی را در هیپوکمپ رت فعال می‌کند، همچنین نوروترنسمیترهایی مانند استیل‌کولین، گاما‌آمینوبوتیریک‌اسید (GABA) و منوآمین‌ها می‌توانند بر بیان ژن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، تأثیر بگذارند [۲۰]. همچنین، نقش ورزش هوازی بر رت‌های جوان نشان می‌دهد که دانسته نرونی هیپوکمپ را در شکنج دندان‌دار و در بخش‌های دیگر هیپوکمپ، بدون تغییرات آپوپتوز، افزایش داده، باعث بهبود حافظه موش‌های صحرایی ورزیده می‌شود [۸۶، ۹۰]. پژوهش‌های دیگر آشکار می‌کنند که اجرای دویدن روی تردمیل از راه افزایش نیتریک‌اکساید (NO) در هیپوکمپ [۹۱، ۹۲] و افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروق و زایش مویرگ‌های جدید در قسمت‌های گوناگون مغز، باعث بهبود حافظه می‌شود [۲۰]. از سوی دیگر، هنگامی‌که اجرای دوره فعالیت بدنی به آهستگی از ۹ روز به ۲۴ روز، افزایش می‌یابد؛ میزان کورتیکوسترون و فعالیت محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) افزایش یافته که این امر احتمالاً موجب اختلال در عملکرد یادگیری و کاهش اثرات مثبت فعالیت بدنی طولانی‌مدت می‌شود [۹۳]. به بیان دیگر، به دلیل تجمع فراوان گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هیپوکمپ، این بخش از ساختار مغز

انسولین که نقش برجسته در نوروزن دارد، بر عملکرد مغز و بهبود یادگیری کارساز باشد [۱۰۲]. همچنین فعالیت بدنی می‌تواند یادگیری ایجادشده به دنبال مرگ سلولی ناشی از تجویز کاینیک اسید و استرس ناشی از محدودیت حرکتی را بهبود بخشد [۱۰۳]. برخی شواهد علمی هم نشان می‌دهد که تمرینات بدنی مداوم بیش از یک چرخه کمینه ۴۸ ساعت، می‌تواند سبب تغییر منیزیم شده که فرآیندهای بازیابی دیرکرد و حافظه را بهبود بخشد [۷۳]. بسیاری از اثرات عصبی حمایت‌کننده فعالیت ورزشی از طریق واکنش‌هایی که فرآیندهای نوروزن، مورفولوژی نورونی یا رهایی نوروتروفین‌ها را افزایش می‌دهد، میانجیگری می‌شود [۱۰۴]. پژوهش‌های قبل نشان داده‌است که اجرای ۳۰ دقیقه ورزش روزانه روی نوار گردان به مدت سه هفته، با افزایش سطوح رگ‌زایی و فاکتور رشد اندوتلیال Vasculer endothelial growth factor (VEGF) در عروق مغزی موش‌های پیر ماده، همراه بوده‌است [۱۰۵]. علاوه بر آن، تأثیر مثبت تمرین ورزشی در مدل حیوانی بر تنظیم منفی فاکتور رشد انتقالی بتا یک (Transforming growth factor beta) در بافت‌های گوناگون حیوان نیز گزارش شده‌است [۱۰۶، ۱۰۷]. تمرین بدنی از مسیرهای گوناگون از جمله کاستن شمار میکروگلیای فعال‌شده و سرکوب التهاب، به کاهش فاکتور رشد انتقال بتا یک در بافت مغز موش می‌انجامد [۱۰۸، ۱۰۹]. در این میان، تمرینات ورزشی از راه افزایش فاکتورهای رشد شبه انسولینی یک و فاکتور رشد اندوتلیال و همچنین آسان کردن گذر این فاکتورها از سد خونی مغزی [۱۰۸]، می‌تواند به افزایش‌هایی در تکثیر و حیات سلول‌های عصبی [۳۳، ۱۱۰]، تحریک رگ‌زایی بافت مغز (Angiogenesis) [۱۱۱]، و فاکتور رشد شبه انسولینی یک منجر شود [۱۱۲، ۱۱۳] و امکان دارد که بخشی از این اثرات، به واسطه القای فاکتور رشد اندوتلیال باشد [۳۳].

می‌تواند دستخوش تغییرات ناشی از افزایش گلوکوکورتیکوئیدها شود. هورمون‌های آدرنال تولیدشده به دنبال استرس می‌توانند بر ساختار هیپوکمپ تأثیر گذاشته، موجب آتروفی دندریتی و آسیب عصبی به همراه کاهش نوروزن هیپوکمپ شوند [۹۴، ۹۵]. زیرا در پرتو مطالعات تجربی، مواجهه بلندمدت در برابر استرس یا گلوکوکورتیکوئیدها موجب تغییرات فراوانی در ساختار هیپوکمپ از جمله تغییر نوروشیمیایی، تحریک‌پذیری، نوروزن، مورفولوژی نورونی و حتی مرگ سلولی می‌شود [۹۶-۹۸]. تغییرات در شکل‌پذیری عصبی هیپوکمپ به‌عنوان سازوکارهای زیربنایی در بروز اختلالات شناختی ناشی از استرس شناخته شده است و بیشتر به دگرگونی‌هایی در کورتیکوسترون استناد می‌شود [۹۹]. تمرینات ورزشی در رت‌های سالمند، سبب فعال‌سازی گذرگاه‌های سیگنالی محافظت‌کننده از سیستم عصبی شده، از راه افزایش شکل‌پذیری سیناپسی، نوروزن و رویش فاکتورهای نوروتروفیک در هیپوکمپ می‌تواند یادگیری فضایی را بهبود بخشد [۱۰، ۱۰۰]. مطالعه علایی و همکاران در سال ۲۰۰۷ [۵] اشکار نمود که ورزش طولانی‌مدت روی تردمیل چونندگان موجب بازتوانی حافظه از راه بازجذب فراوان کولین و اتصال با گیرنده موسکارینی می‌شود. در پژوهش‌های متعدد دیگر، ورزش می‌تواند از راه فعال‌سازی گیرنده‌های مربوط به سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف مغزی، اثرات مثبت خود را بر یادگیری و حافظه به انجام رساند [۷۴، ۱۰۱]. همچنین ورزش طولانی‌هوازی موجب تغییر عملکرد هیستوشیمیایی Nicotinamide (adenine dinucleotide phosphate) نیتروآمید آدنین دی-نوکلوتید فسفات و اکسید نیتریک (NO) سنتاز می‌شود که با افزایش اکسید نیتریک در سطح مولکولی سلول‌های هیپوکمپ، باعث افزایش جریان خون در این بخش و بهبود یادگیری فضایی می‌شود [۹۱، ۹۲]. مداخله ورزش می‌تواند از مسیر سازوکارهای مولکولی مانند افزایش عامل پیش‌برنده رشد نورونی مغز یا افزایش تولید عامل رشد شبه

افتح‌های روشن‌تر دست یافت. با این‌که نقش شیوه ورزش‌های هوازی زیر بیشینه، در افزایش یادگیری و حافظه در مطالعات حیوان و انسان مشاهده شده‌است، با این‌حال، پیشنهاد می‌شود تا درک فراگیرتر از نقش مداخله نوع ورزش، در ارتقای احتمالی سطح یادگیری و حافظه پدید آید که به پژوهش‌های آتی وابسته است. همچنین عوامل شدت کار، مدت زمان و نوع شیوه ورزش (تداومی، تناوبی، شنا، مقاومتی یا ترکیب آن‌ها) را باید با دقت بیشتر بررسی کرد تا شاید بهترین بازخورد شناختی روی فرآیند یادگیری و حافظه افراد به‌ویژه در جمعیت سالمندان به‌دست آید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از اساتید ارجمند و فرهیخته گروه فیزیولوژی اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که همواره در ساماندهی ساختار این مقاله مروری، ما را یاری رساندند، کمال سپاسگزاری را داریم. بخشی از محتوای علمی این مقاله مروری در راستای یافته‌های رساله دکتری تخصصی خانم مهناز سینایی است.

References:

- [1] Brutvan JJ. The Effect of Exercise on Cognitive Function as Measured by ImPact Protocol. *JSMAS* 2011; 2(2): 73.
- [2] Okano H, Hirano T, Balaban E. Learning and memory. *PNAS* 2000; 97(23): 12403-4.
- [3] Shelton AL, McNamara TP. Systems of spatial reference in human memory. *Cogn Psychol* 2001; 43(4): 274-310.
- [4] Archer T, Nilsson LG. Clinical perspectives on aversively motivated behavior. Aversion, Avoidance & Anxiety: Perspectives on aversively motivated behavior, T Archer and LG Nilsson (Eds), Lawrence Erlbaum Assoc, New Jersey; 1989. p. 139-44.
- [5] Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR, Azizi-Malekabadi H, Hanninen O. RETRACTED: Daily running promotes spatial learning and memory in rats. *Pathophysiology* 2007; 14(2): 105-8.
- [6] Ingole SR, Rajput SK, Sharma S. Cognition enhancers: current strategies and future perspectives. *CRIPS* 2008; 9(3): 42-8.
- [7] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *PNAS* 2011; 108(7): 3017-22.
- [8] Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15(1): 99.
- [9] Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* 1996; 78(1): 57-65.

پدیده بیش‌تمرینی (overtraining conditions) و القای خستگی سیستم اعصاب مرکزی به دنبال فرآیندهای متابولیکی درون‌عضلانی شود؛ که با پیامدهای هورمونی بازدارنده مثل ترشح کاتکولامین‌ها همراه است. افزون بر آن، هنوز اثرات نوع ورزش اختیاری و اجباری طولانی‌مدت بحث‌برانگیز است. با این‌حال، به نظر می‌رسد که اثرات مثبت توان‌بخشی الگوهای ورزشی به‌ویژه با کنترل اندازه شدت و مدت ورزش (سطح زیر بیشینه و پایین‌تر از استانه لاکتات)، بر نتایج منفی آن برتری دارد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های برآمده از پیشینه‌های پژوهشی در دسترس پیرامون ارزیابی حافظه رت‌های آزمایشگاهی می‌تواند زمینه کار را برای تعمیم نسبی و محدود از نتایج حاصل به نمونه انسان را با رعایت احتیاط فراهم سازد و بدین‌سان، در مسیر پیشبرد پژوهش‌های وابسته به نقش ورزش‌های بی‌هوازی و هوازی بر تقویت احتمالی فرآیند یادگیری، حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت به

- [10] Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behav Brain Res* 2006; 168(2): 345-8.
- [11] Nichol KE, Parachikova AI, Cotman CW. Three weeks of running wheel exposure improves cognitive performance in the aged Tg2576 mouse. *Behav Brain Res* 2007; 184(2): 124-32.
- [12] Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. *An Acad Bras Ciênc* 2008; 80(2): 301-9.
- [13] Sinaei M, Nazem F, Alaei H, Talebei A. Investigating the Intervention of Long-Term Aerobic Exercise on the Passive Avoidance Memory in Male Rats. *JRMS* 2018; 36(470): 196-202.
- [14] Brisswalter J, Collardeau M, René A. Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Med* 2002; 32(9): 555-66.
- [15] Vilela TC, Muller AP, Damiani AP, Macan TP, da Silva S, Canteiro PB, et al. Strength and aerobic exercises improve spatial memory in aging rats through stimulating distinct neuroplasticity mechanisms. *Mol Neurobiol* 2017; 54(10): 7928-37.
- [16] Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of aerobic exercise—a review. *Front. Psychol* 2016; 6: 1890.
- [17] Hosseini N, Alaei H, Reisi P, Radahmadi M. The effect of treadmill running on passive

avoidance learning in animal model of Alzheimer disease. *Int J Prev Med* 2013; 4(2): 187.

[18] Hoveida R, Alaei H, Oryan S, Parivar K, Reisi P. Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2011; 216(1): 270-4.

[19] Berchtold N, Chinn G, Chou M, Kesslak J, Cotman C. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 133(3): 853-61.

[20] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences* 2002; 25(6): 295-301.

[21] Ang E-T, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng Y-K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Res* 2006; 1113(1): 186-93.

[22] Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *PNAS* 1999; 96(23): 13427-31.

[23] Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999; 400(6743): 418.

[24] Fordyce D, Whner J. Effects of aging on spatial learning and hippocampal protein kinase C in mice. *Neurobiol Aging* 1993; 14(4): 309-17.

[25] Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *PNAS* 1998; 95(6): 3168-71.

[26] McMorris T, Graydon J. The effect of exercise on cognitive performance in soccer-specific tests. *J Sports Sci* 1997; 15(5): 459-68.

[27] Braszko JJ, Kamiński KA, Hryszko T, Jedynak W, Brzóska S. Diverse effects of prolonged physical training on learning of the delayed non-matching to sample by rats. *Neurosci Res* 2001; 39(1): 79-84.

[28] Narath E, Skalicky M, Viidik A. Voluntary and forced exercise influence the survival and body composition of ageing male rats differently. *Exp Gerontol* 2001; 36(10): 1699-711.

[29] Farmer J, Zhao Xv, Van Praag H, Wodtke K, Gage F, Christie B. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* 2004; 124(1): 71-9.

[30] Dietrich MO, Mantese CE, Porciuncula LO, Ghisleni G, Vinade L, Souza DO, et al. Exercise affects glutamate receptors in postsynaptic densities from cortical mice brain. *Brain Res* 2005; 1065(1-2): 20-5.

[31] Anderson BJ, Rapp DN, Baek DH, McCloskey DP, Coburn-Litvak PS, Robinson JK. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiol Behav* 2000; 70(5): 425-9.

[32] Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *EJN* 2002; 16(6): 1107-16.

[33] Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007; 30(9): 464-72.

[34] Li H, Liang A, Guan F, Fan R, Chi L, Yang B. Regular treadmill running improves spatial learning and memory performance in young mice through increased hippocampal neurogenesis and decreased stress. *Brain Res* 2013; 1531: 1-8.

[35] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *EJN* 2004; 20(10): 2580-90.

[36] Knöchel C, Oertel-Knöchel V, O'dwyer L, Prvulovic D, Alves G, Kollmann B, et al. Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Prog Neurobiol* 2012; 96(1): 46-68.

[37] Archer T. Influence of physical exercise on traumatic brain injury deficits: scaffolding effect. *Neurotox Res* 2012; 21(4): 418-34.

[38] Hubert M. Physical therapy for parkinson's disease. *Rev Med Brux* 2011; 32(4): 388-92.

[39] Marlatt MW, Potter MC, Lucassen PJ, van Praag H. Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice. *Dev Neurobiol* 2012; 72(6): 943-52.

[40] Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144(2): 73-81.

[41] Ahmadiasl N, Alaei H, Hänninen O. Effect of exercise on learning, memory and levels of epinephrine in rats' hippocampus. *J Sports Sci Med* 2003; 2(3): 106.

[42] Azizi MH, Alaei H, Oryan S. The effects of exercise (treadmill running) on passive-avoidance learning and memory in morphine dependent male rats. *IJBMS* 2005; 8(4): 252-62.

[43] Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat with Morris water maze test. *J Bodyw Mov Ther* 2008; 12(1): 72-5.

[44] Babri S, Reisi P, Alaei H, Sharifi MR, Mohades G. Effect of forced treadmill exercise on long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus of hippocampus in male rats. *Physiol Pharmacol* 2008; 12(1): 39-45.

[45] Saadipour K, Sarkaki A, Alaei H, Badavi M, Rahim F. Forced exercise improves passive avoidance memory in morphine-exposed rats *PJBS* 2009; 12(17): 1206-11.

- [46] Radahmadi M, Hosseini N, Alaei H, Sharifi MR. The effect of preventive, therapeutic and protective exercises on hippocampal memory mediators in stressed rats. *MJMS* 2016; 23(5): 29.
- [47] Darzabi T, Taheri HR, Saberi Kakhki AR. The Variation of Acquisition, Consolidation Memory and Coordination Pattern of Elbow Joint in Short Service Badminton before and after Aerobic Training. *Ann Appl Sport Sci* 2018; 6(1): 37-46.
- [48] Rashidi M, Shahvaranian M, Sedaghat M. The Effect of High Intensity Aerobic and Anaerobic Training on the Memory of Healthy People. *AASS* 2017; 5(1): 67-72.
- [49] Gorbazade B. Effect of rhythmic exercise on memory and attention in children with intellectual disability. *JSMB* 2018; 27(14). [in Persian]
- [50] Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52(3): 154-60.
- [51] Radak Z, Taylor AW. Exercise and hormesis. The Science of Hormesis in Health and Longevity: Elsevier; 2019. p. 63-73.
- [52] McMorris T, Hale BJ. Is there an acute exercise-induced physiological/biochemical threshold which triggers increased speed of cognitive functioning? A meta-analytic investigation. *J Sport Health Sci* 2015; 4(1): 4-13.
- [53] Brüchele W, Schwarzer C, Koester D, Schack T, Schneider U, Rosenkranz K, editors. Physical exercise and unipolar depression: Effects on cognition, neuroplasticity, depression and coordinative movement skills. 12th CeBiTec Symposium: Big data in medicine and biotechnology, Bielefeld; 2018.
- [54] Loprinzi PD, Frith E, Edwards MK, Sng E, Ashpole N. The effects of exercise on memory function among young to middle-aged adults: systematic review and recommendations for future research. *Am J Health Promot* 2018; 32(3): 691-704.
- [55] Alaei H, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanzari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Neurosci* 2006; 536(1-2): 138-41.
- [56] Naderi A, Alaei H, Sharifi M, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rats to self-administer morphine. *Iran J Basic Med Sci* 2007; 9(4): 272-80.
- [57] O'callaghan RM, Ohle R, Kelly ÁM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behav Brain Res* 2007; 176(2): 362-6.
- [58] Reisi P, Babri S, Alaei H, Sharifi MR, Mohaddes G, Noorbakhsh SM, et al. Treadmill running improves long-term potentiation (LTP) defects in streptozotocin-induced diabetes at dentate gyrus in rats. *Pathophysiology* 2010; 17(1): 33-8.
- [59] Reisi P, Alaei H, Babri S, Sharifi MR, Mohaddes G. Effects of treadmill running on spatial learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 2009; 455(2): 79-83.
- [60] Hosseini M, Alaei HA, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology* 2009; 16(1): 3-7.
- [61] Haghighi SK, Mahdavi V, Reza M, Reisi P, Alaei H. The Effects of Mid-Term Running Activity on Passive Avoidance Learning and Memory in Opioid Addicted Rats. *JIMS* 2009; 27(99).
- [62] Radahmadi M, Alaei H, Sharifi MR, Hosseini N. Effect of forced exercise and exercise withdrawal on memory, serum and hippocampal corticosterone levels in rats. *Exp Brain Res* 2015; 233(10): 2789-99.
- [63] Jafary L, Reisi P, Naghsh N. Effects of fluoxetine on memory under forced treadmill exercise conditions in male rats. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 235.
- [64] Shamsaei N, Abdi H, Rezaei Sha, Slehipoor M. The Effect of 4 Weeks of Aerobic Exercise on Cognitive Impairment and Motor Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. *Sport Biosciences* 2017; 9(2): 43-257. [in Persian]
- [65] Sng E, Frith E, Loprinzi PD. Temporal effects of acute walking exercise on learning and memory function. *Am J Health Promot* 2018; 32(7): 1518-1525.
- [66] Pontifex MB, Hillman CH, Fernhall B, Thompson KM, Valentini TA. The effect of acute aerobic and resistance exercise on working memory. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(4): 927-34.
- [67] Lambourne K, Tomporowski P. The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Res* 2010; 1341: 12-24.
- [68] Hung TM, Tsai CL, Chen FT, Wang CC, Chang YK. The immediate and sustained effects of acute exercise on planning aspect of executive function. *Psychol Sport Exerc* 2013; 14(5): 728-36.
- [69] Chang YK, Chi L, Etnier JL, Wang CC, Chu CH, Zhou C. Effect of acute aerobic exercise on cognitive performance: Role of cardiovascular fitness. *Psychol Sport Exerc* 2014; 15(5): 464-70.
- [70] Drollette ES, Scudder MR, Raine LB, Moore RD, Saliba BJ, Pontifex MB, et al. Acute exercise facilitates brain function and cognition in children who need it most: an ERP study of individual differences in inhibitory control capacity. *Dev Cogn Neurosci* 2014; 7: 53-64.

- [71] Piepmeyer AT, Shih CH, Whedon M, Williams LM, Davis ME, Henning DA, et al. The effect of acute exercise on cognitive performance in children with and without ADHD. *J Sport Health Sci* 2015; 4(1): 97-104.
- [72] Zakoy A, Valipoor A, Banihashei Emamgheysi M, Bijani B, Esazade R. The Effect of Pilates Exercises on Serum BDNF Level in Elderly Men. *J Sport Bioscience* 2015; 7(4): 88-675. [in Persian]
- [73] van Dongen EV, Kersten IH, Wagner IC, Morris RG, Fernández G. Physical exercise performed four hours after learning improves memory retention and increases hippocampal pattern similarity during retrieval. *Current Biology* 2016; 26(13): 1722-7.
- [74] Taati M, Moghaddasi M, Esmaeili M, Pourkhodadad S, Nayebzadeh H. The role of the central histaminergic receptors in the exercise-induced improvements of the spatial learning and memory in rats. *Brain Res* 2014; 1587: 112-8.
- [75] McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186(1): 190-222.
- [76] Akhavan M, Emami-Abarghoie M, Safari M, Sadighi-Moghaddam B, Vafaei A, Bandegi A, et al. Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. *Neuroscience* 2008; 151(4): 1173-83.
- [77] Bijeh N, Saedy M, Rahimi M, Rasul G. Aerobic fitness and its relationship to memory function and academic achievement: A review of evidence. *Iran J Ergon* 2015; 3(2): 22-34.
- [78] Sinaei M, Kargarfard M. The evaluation of BMI and serum beta-endorphin levels: the study of acute exercise intervention. *J Sports Med Phys Fitness* 2015; 55(5): 488-94.
- [79] Sinaei M, Kargarfard M, Talebi A, Sharifirad GR, Arbzade A. The Effects of An Acute Running Exercise Training Session on Changes in Serum Beta-Endorphin and Cortisol Levels among Male Sprint Runners. *JRMS* 2012; 29(166).
- [80] Sinaei M, Kargarfard M, Sharifi GR, Rouzbahani R, Arabzadeh A. The Effect of an Acute Swim Exercise Training Session on Changes in Serum Beta-endorphin and Cortisol Levels in Male Sprint Swimmers. *JRMS* 2011; 29(136).
- [81] Veening JG, Barendregt HP. The effects of Beta-Endorphin: state change modification. *Fluids Barriers CNS* 2015; 12(1): 3.
- [82] van Ree JM. Neuropeptides and psychopathology. *J Controlled Release* 1994; 29(3): 307-15.
- [83] Klintsova AY, Hamilton GF, Boschen KE. Long-term consequences of developmental alcohol exposure on brain structure and function: therapeutic benefits of physical activity. *Brain Sci* 2012; 3(1):1-38.
- [84] Rivelli CM. Depression Post-Myocardial Infarction: Primary Care Recognition and Management to Decrease Mortality. *JNR* 2012.
- [85] Garcia PC, Real CC, Ferreira AF, Alouche SR, Britto LR, Pires RS. Different protocols of physical exercise produce different effects on synaptic and structural proteins in motor areas of the rat brain. *Brain Res* 2012; 1456: 36-48.
- [86] Herting M. 9 Exercise Effects in Cognition and Motor Learning. *The Exercise Effect on Mental Health: Neurobiological Mechanisms* 2018.
- [87] Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsok J, Sasvári M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 2001;38(1):17-23.
- [88] Panta V, Sundriyalb R. Nutritional, and therapeutic efficacy of Stinging Nettle- A review *Photon* 2016; 126: 1240-54.
- [89] Hopkins ME, Nitecki R, Bucci DJ. Physical exercise during adolescence versus adulthood: differential effects on object recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience* 2011; 194: 84-94.
- [90] Sim YJ, Kim SS, Kim JY, Shin MS, Kim CJ. Treadmill exercise improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of neuronal cells in gerbils. *Neurosci Lett* 2004; 372(3): 256-61.
- [91] DiCarlo SE, Zheng H, Collins HL, Rodenbaugh DW, Patel KP. Daily exercise normalizes the number of diaphorase (NOS) positive neurons in the hypothalamus of hypertensive rats. *Brain Res* 2002; 955(1-2): 153-60.
- [92] Lee MH, Shin MS, Sim YJ, Kim H, Lee HH, Kim CJ, et al. Treadmill exercise enhances nitric oxide synthase expression in the hippocampus of food-deprived rats. *Nutr Res* 2005; 25(8): 771-9.
- [93] Naylor AS, Persson AI, Eriksson PS, Jonsdottir IH, Thorlin T. Extended voluntary running inhibits exercise-induced adult hippocampal progenitor proliferation in the spontaneously hypertensive rat. *J Neurophysiol* 2005; 93(5): 2406-14.
- [94] You JM, Yun S-J, Nam KN, Kang C, Won R, Lee EH. Mechanism of glucocorticoid-induced oxidative stress in rat hippocampal slice cultures. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87(6): 440-7.
- [95] Kiraly MA, Kiraly SJ. The effect of exercise on hippocampal integrity: review of recent research. *Int J Psychiatry Med* 2005;35(1):75-89.
- [96] Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *PNAS* 2003; 100(24): 14385-90.

- [97] Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *EJN* 2003; 17(4): 879-86.
- [98] Conrad CD. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(5): 742-55.
- [99] Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res* 2003; 28(11): 1735-42.
- [100] Kamijo K, Nishihira Y, Sakai T, Higashiura T, Kim SR, Tanaka K. Effects of a 12-week walking program on cognitive function in older adults. *Adv Exercise Sports Physiol* 2007; 13(2): 31-9.
- [101] Hajisoltani R, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Ghaderdoost B, Bandegi AR, Motamedi F. The glucocorticoid system is required for the voluntary exercise-induced enhancement of learning and memory in rats. *Behav Brain Res* 2011; 219(1): 75-81.
- [102] Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res* 2013; 1-8.
- [103] Kim BS, Kim MY, Leem YH. Hippocampal neuronal death induced by kainic acid and restraint stress is suppressed by exercise. *Neuroscience* 2011; 194: 291-301.
- [104] Latimer CS, Searcy JL, Bridges MT, Brewer LD, Popović J, Blalock EM, et al. Reversal of glial and neurovascular markers of unhealthy brain aging by exercise in middle-aged female mice. *PloS One* 2011; 6(10): e26812.
- [105] Ding YH, Li J, Zhou Y, Rafols JA, Clark JC, Ding Y. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Curr Neurovasc Res* 2006; 3(1): 15-23.
- [106] Fleenor BS, Marshall KD, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor- β 1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. *J Physiol* 2010; 588(20): 3971-82.
- [107] Kwak H-B, Kim Jh, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *FASEB J* 2011; 25(3): 1106-17.
- [108] Caraci F, Battaglia G, Bruno V, Bosco P, Carbonaro V, Giuffrida ML, et al. TGF- β 1 pathway as a new target for neuroprotection in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17(4): 237-49.
- [109] Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci* 2001; 21(15): 5678-84.
- [110] Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2003; 18(10): 2803-12.
- [111] Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *AJP-Heart Circ Physiol* 2003; 284(5): H1668-H78.
- [112] Tofghi A, Dehkordi AJ, Tartibian B, Shourabeh FF, Sinaei M. Effects of Aerobic, Resistance, and Concurrent Training on Secretion of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 in Elderly Women. *JRMS* 2012; 30(184).
- [113] Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *PNAS* 2004; 101(26): 9833-8.
- [114] Loprinzi PD, Frith E. A brief primer on the mediational role of BDNF in the exercise-memory link. *Clin Physiol Funct Imaging* 2019; 39(1): 9-14.
- [115] Kennedy G, Hardman RJ, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms. *J Alzheimers Dis* 2017; 55(1): 1-18.