

## اثر ورزش هوازی بر تثبیت حافظه در موش های سفید آزمایشگاهی نر جوان

دکتر شیرین ببری: استادیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Shirinb 46 @ yahoo.com

حکیمه سعادت: کارشناس ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر ناصر احمدی اصل: استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر فرزاد شیخ زاده: دکترای عمومی دامپزشکی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۱۱/۳۰، پذیرش: ۸۵/۳/۱۸

### چکیده

**زمینه و اهداف:** اثرات ورزش و فعالیت فیزیکی بر عملکرد ارگانهای مختلف بدن انسان از جمله قلب، ریه و عضلات اسکلتی از دیرباز مورد توجه بوده است. در سالهای اخیر توجه بیشتری به تاثیر ورزش بر سیستم عصبی و حافظه شده است. نقش ورزش در تثبیت حافظه از مواردی بوده که برای آن نتایج متناقضی گزارش گردیده است. در همین راستا ما تصمیم گرفتیم تا اثر ورزش دویدن بر تثبیت حافظه را توسط آموزش اجتنابی غیر فعال بررسی کنیم.

**روش بررسی:** در این مطالعه ۳۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار (۳-۴ ماه) به طور تصادفی به سه گروه (ده تایی) تقسیم شدند. گروه کنترل در دستگاه اجتنابی غیر فعال آموزش دیده و ۱۰ دقیقه و ۲۴ ساعت بعد تست شدند. دو گروه آزمایشی در دستگاه تردید میل به ترتیب برای ۱۰ روز و ۳ ماه ورزش کردند و سپس نظیر گروه کنترل تست شدند.

**یافته ها:** بر اساس نتایج بدست آمده، انجام ورزش کوتاه و بلندمدت به طور معنی داری ( $p < 0.05$ ) تثبیت حافظه را در هر دو گروه درمقایسه با گروه کنترل افزایش داد.

**نتیجه گیری:** نتایج بدست آمده از این تحقیق حاکی از آن است که فعالیت فیزیکی اثر مثبت بر تثبیت حافظه و یادگیری دارد.

**کلیدواژه ها:** ورزش، تثبیت حافظه، یادگیری اجتنابی غیر فعال

### مقدمه

مطالعات نشان داده اند، سلامتی مغز یکی از اهداف مهم در زندگی انسانها بوده، جهت دست یافتن به این هدف ورزش می تواند کارساز باشد (۱).

اخیرا تحقیقات زیادی در مورد اثرات ورزش در اعمال مغزی انجام گرفته و چندین مکانیسم بیولوژیکی در مورد اثرات ورزش و فعالیت فیزیکی در مغز بر یادگیری و حافظه پیشنهاد شده است. گزارش شده که ورزش بر سطح آمینها و اندروفینها در بدن اثر گذاشته و این تغییرات می تواند باعث اثرات مثبت در مغز شوند. همچنین سطوح بالای نوراپی نفرین، کاتکول آمینها، سروتونین و نوروترانسمیترهای دیگر ممکن است اثرات ورزش در حافظه و یادگیری را توجیه کند (۲ و ۱).

Samorajski و همکارانش گزارش کردند که ورزش تاثیر مثبتی بر زمان تاخیر در آموزش اجتنابی داشته و این اثر در موشهای صحرایی مسن در مقایسه با رتهای جوان قابل توجه بوده است (۳)، اما تحقیقات دیگر نشان داده اند که ورزش دویدن در

موشهای صحرایی جوان باعث افزایش تعداد سلولهای جدید در هیپو کامپ شده پس اندازه هیپو کامپ را زیاد کرده و موجب بهبودی عمل مغز می شود (۵ و ۴). در مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان داده شده است که حرکات بدنی فعالیت الکتریکی هیپوکامپ را افزایش می دهد که علت آن می تواند تغییر فعالیت نورونی و نوروترانسمیتری باشد (۲).

بررسیهای دیگر حاکی از آن است که تصحیح در توانایی مغز به دنبال ورزش در نتیجه افزایش جریان خون مغز، اکسیژن و گلوکز ایجاد می شود (۱). پس ورزش می تواند بهبودی از آسیب مغزی را تسهیل بخشد و احتمالا عمل مغز را تصحیح کند (۶ و ۷).

یافته های فوق بیانگر تاثیر مثبت ورزش در رفتار وابسته به هیپوکامپ مخصوصا تقویت قدرت یادگیری است، ضمنا گزارشاتی در مورد کاهش قدرت یادگیری وابسته به سن وجود دارد که شکل شدید آن بصورت سندرم آلزایمر در بعضی افراد پیر دیده میشود (۲ و ۸).

اعمال شوک درب گیوتینی بین دو محفظه باز شد، موش از محفظه تاریک با شتاب به محفظه روشن وارد می شد و بعد از آرام شدن حیوان از محفظه خارج شده و به قفس برگردانده می شد، جهت اطمینان از اکتساب، آموزش اجتنابی غیر فعال دو دقیقه پس از بار اول آموزش رفتار موش همانند قبل آزمایش شد، عدم ورود به قسمت تاریک در مدت ۱۲۰ ثانیه یادگیری مثبت در نظر گرفته شد (One trial)، در غیر این صورت حیوان تا یادگیری کامل شوک مجدد دریافت نمود (Multi trial).

بعد از انجام آموزش برای عمل تست موشها در بخش روشن محفظه قرار گرفتند، چراغ محفظه روشن شده و ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی بالا می رفت موشهایی که در مدت ۶۰۰ ثانیه وارد بخش تاریک محفظه نمی شدند زمان تاخیری (Retention) معادل ۶۰۰ ثانیه داشته و تثبیت حافظه در آنها صورت گرفته بود (۸، ۱۱ و ۱۲). مقایسه نتایج مربوط به زمان تاخیر بین گروه کنترل و گروههایی که قبل از آموزش برای مدت ۱۰ روز و یا ۳ ماه ورزش کردند با استفاده از آزمون تی مستقل صورت گرفت. مقادیر بر حسب میانگین و خطای استاندارد گزارش شده است. مقادیر  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار لحاظ گردید.

### یافته ها

۱۰ روز و ۳ ماه ورزش تفاوت آشکاری را از نظر توده بدنی بین گروههای ورزشی و کنترل ایجاد نمود. میانگین وزنی رتها  $254 \pm 5/4$  گرم پس از ۱۰ روز ورزش در مقایسه با کنترل  $255 \pm 4/6$  و  $299 \pm 5/8$  گرم پس از ۹۰ روز ورزش در مقایسه با کنترل  $302 \pm 6/4$  بود. بر اساس نتایج بدست آمده از تست اجتنابی غیر فعال ورزش کوتاه مدت (۱۰ روز) ( $471 \pm 65/5$  ثانیه) و بلند مدت (۳ ماه) ( $521 \pm 42$  ثانیه) اثر معنی داری به ترتیب ( $p=0/005$ ) و ( $p=0/001$ ) در یادگیری و تثبیت حافظه داشته و زمان تاخیر در تست ۲۴ ساعت بعد از آموزش در گروههای ورزشی نسبت به گروه کنترل ( $155 \pm 75$  ثانیه) افزایش یافته است اما در زمان تاخیر مربوط به تست بعد از ۱۰ دقیقه تفاوت معنی داری بین گروههای ورزشی و گروه کنترل مشاهده نشد. توجه به زمان تاخیر مربوط به تست ۱۰ دقیقه و ۲۴ ساعت بعد از آموزش در گروههای ورزشی در ارتباط با تثبیت حافظه نشان می دهد که زمان تاخیر در تست بعد از ۲۴ ساعت در گروه کنترل نسبت به تست بعد از ۱۰ دقیقه کاهش معنی داری ( $p=0/001$ ) را نشان می دهد در صورتیکه در گروههای ورزشی تفاوت معنی داری بین زمان تاخیر مربوط به این تستها دیده نمی شود (نمودار ۱).

چون گزارشات متناقضی در مورد تاثیرات ورزش در سنین مختلف وجود داشت، این تحقیق طرح ریزی گردید تا اثرات ورزش بر یادگیری و فرآخوانی حافظه در موشهای صحرایی جوان مورد بررسی قرار گیرد.

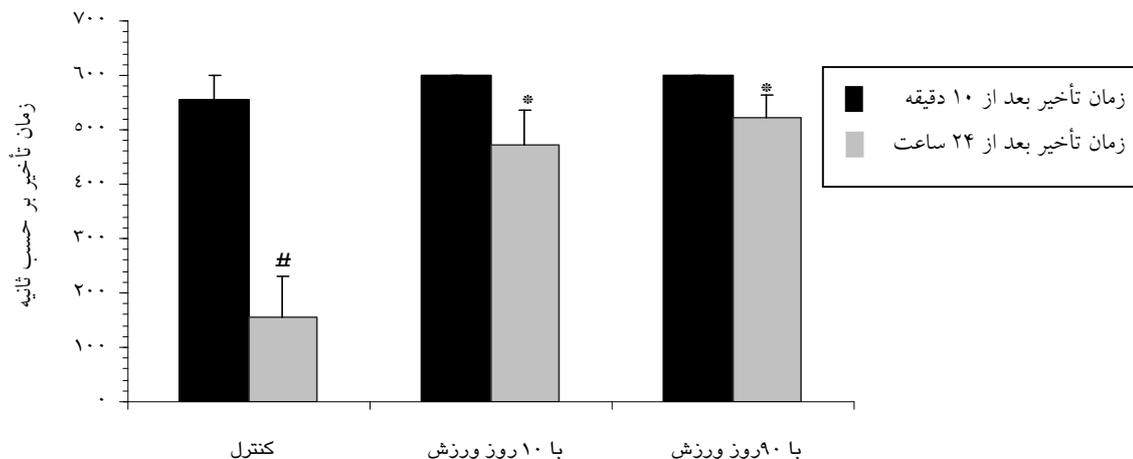
### مواد و روش ها

در این تحقیق از تعداد ۳۰ موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar با وزن  $250 \pm 50$  گرم و سن ۳ تا ۴ ماه استفاده شد، موشها در حیوانخانه آزمایشگاه فیزیولوژی مرکز تحقیقاتی کاربردی دارویی در شرایط کنترل شده در درجه حرارت  $23 \pm 1$  درجه سانتیگراد (باسیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. آب شهری و غذای مخصوص Pellet به میزان کافی در اختیار آنها قرار داده شد، حیوانات به صورت اجتماعی در قفسه های فایبر گلاس به تعداد ۵ سر در هر قفس نگهداری گردیدند. دستگاه ترید میل به دستگاه تست ورزش انسانی که جهت معاینه سلامتی قلب و عروق و ۰۰۰ استفاده می گردد شباهت دارد، این دستگاه دارای تسمه متحرکی است که با سرعت و شیب تعریف شده قابل تغییر، حرکت می کند.

گروههای ورزشی پس از آشنا شدن با دستگاه ترید میل هر روز به مدت یک ساعت دویدند. به این ترتیب که در ابتدا با سرعت ۵ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۵ دقیقه بعد و سپس ۱۷ متر در دقیقه برای ۵۰ دقیقه آخر با شیب صفر درجه ورزش کردند (۹ و ۱۰).

یادگیری اجتنابی غیر فعال در این مطالعه به صورت Multi trial انجام شد. دستگاه آموزش اجتناب غیر فعال از یک جعبه دو قسمتی تشکیل شده است که دارای یک محفظه روشن و یک محفظه تاریک است، هر دو محفظه دارای ابعاد یکسان  $30 \times 21 \times 20$  سانتی متر بوده و در محفظه روشن یک لامپ ۱۰ ولت در ۲۰ سانتی متری بالای درب کشوی پائین قرار گرفته است. یک درب گیوتینی به ابعاد  $8 \times 8$  سانتی متر رابط بین دو محفظه تاریک و روشن می باشد.

ابتدا جهت عادت، موش در محفظه روشن قرار داده شده و بلافاصله لامپ محفظه روشن و ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی بین دو محفظه روشن و تاریک باز شد، موش براحتی بین دو محفظه رفت و آمد می کرد. پس از ۱۰ دقیقه قرارگیری در دستگاه جهت عادت به محیط، حیوان از دستگاه خارج شده و به قفس انتقال یافت، این عمل ۳۰ دقیقه بعد تکرار گشت. بعد از بار دوم سازش یافتن آموزش اجتنابی غیر فعال صورت گرفت، ابتدا موش در محفظه روشن قرار داده شد و لامپ محفظه را روشن کرده و ۱۰ ثانیه صبر شد تا حیوان به محیط عادت کند بعد درب گیوتینی بین دو محفظه را باز کرده و بلافاصله بعد از ورود موش به قسمت تاریک درب بین دو محفظه را بسته و شوک الکتریکی به میزان ۵۰ Hz، ۱ میلی آمپر و به مدت ۵ ثانیه به حیوان اعمال شد. بعد از



نمودار ۱: مقایسه زمان تأخیر در گروه‌های مختلف ورزشی با گروه کنترل

## بحث

نوروتروفیک مشتق از مغز بهبودی از آسیب مغزی را تسهیل می‌بخشد (۱۵و۶).

برخی مطالعات نشان داده‌اند که ورزش ممکن است اثرات خود را از طریق مکانیسم‌های مولکولی مانند افزایش فاکتورهای نوروتروفیک اعمال کند فاکتورهای نوروتروفیک باعث حمایت و رشد انواع نورون‌های مغز می‌شود (۲). تحقیقات حاکی از آن است که BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) به عنوان میانجی‌گری کننده اثرات سیناپسی، اتصالات عصبی و پلاستیسیته در مغز می‌باشد (۱۶و۴) همچنین ورزش باعث افزایش سطوح BDNF mRNA در هیپوکامپ می‌شود (۱۵و۲، ۱۶).

فاکتورهای نوروتروفیک دیگری که در پاسخ به ورزش دچار تنظیم افزایشی می‌شود فاکتور رشد عصبی و فاکتور رشد فیبرو بلاستی می‌باشد، افزایش سطح فاکتور رشد فیرو بلاستی با یک افزایش در تراکم استروئیت ارتباط دارد (۱۶و۲). IGF-1 هم به عنوان واسطه گر اثرات ورزشی در محیط و مغز درموقع ورزش افزایش می‌یابد و باعث رشد و تمایز نورونی و افزایش BDNF در مغز می‌گردد (۱۷و۲)، می‌توان این عوامل را جزو موارد مهمی در نظر گرفت که ورزش از طریق آنها در فعالیت سیستم عصبی دخالت می‌نماید.

گزارش شده که ورزش یک الگوی فعالیت مداوم را در هیپوکامپ موش فعال کرده و نوروترانسمیترهایی مانند استیل کولین، گابا آمینو بوتیریک اسید (GABA) و مونو آمینهای توانمند بر بیان ژن BDNF تأثیر بگذارند (۱۸و۲).

نتایج بدست آمده از این تحقیق نشانگر اثر مثبت ورزش بر روند یادگیری و تثبیت حافظه در رت‌های جوان است و ورزش زمان تأخیر مربوط به آموزش اجتنابی غیر فعال را به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد. ( $p < 0.05$ )

مطالعه انجام یافته توسط Oladehin نشان داد که ورزش هوازی با شدت متوسط باعث القای تغییرات سلولی و فیزیولوژیکی در هیپوکامپ رت‌های جوان و مسن شده و موجب تصحیح عمل مغزی و افزایش یادگیری می‌شود (۱۳).

گزارش شده که ورزش می‌تواند عمل اکتساب را تسهیل کند اما در مراحل بعد از اکتساب اثر مهمی مشاهده نشده است (۱۴) و این گزارشات در راستای نتیجه بدست آمده از مطالعه فوق است.

اثرات ورزش در بهبود روند اکتساب و یادگیری به مکانیسم‌های مختلف درگیر در این روندها نسبت داده می‌شود. اما از سوی دیگر بر اساس یک تحقیق ورزش در رت‌های مسن اثر قابل توجهی در افزایش زمان تأخیر در آموزش اجتنابی غیر فعال داشته در حالیکه این اثر در رت‌های جوان معنی دار نبوده (۳) و این گزارش خلاف نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر است. همچنین بر طبق یک مطالعه دیگر ورزش حافظه کوتاه و بلند مدت را در گروه‌های ورزشی میانسال در مقایسه با گروه جوان افزایش داده است (۸). احتمال داده می‌شود این نتایج متناقض ناشی از نوع ورزش و یا طول مدت ورزش بوده باشد.

تحقیقات نشان داده‌اند، تقویت طولانی مدت (Long Term Potentiation) در اثر ورزش در نواحی مختلف هیپوکامپ افزایش می‌یابد (۱۵و۴) و به علت تنظیم افزایشی فاکتور

است یک حلقه فید بکی برای اثرات BDNF در پلاستیسیته سیناپسی داشته باشد (۲۲ و ۲۳).

طبق مطالعات انجام شده ورزش تردمیل باعث افزایش توانایی یادگیری و عمل حافظه از طریق افزایش نیتریک اکساید (NO) در هیپوکامپ می شود (۹ و ۲۴).

پس ورزش احتمالاً از طریق این عوامل موجب تصحیح تثبیت حافظه و یادگیری می شود. یافته ها نشان داده اند، در اثر ورزش بدنبال ایسکمی یا جراحی در مغز رت‌ها تعداد میتوکندری در انتهای آکسون سیناپسی افزایش می یابد، همچنین تعداد سیناپسهای هرنورون هم در داخل و خارج لایه های مولکولی شکنج دندانه دار هیپوکامپ افزایش می یابد (۲۵). اکثر این تحقیقات نشان دهنده اثرات مثبت ورزش در حافظه و یادگیری می باشد که میتوانند یافته های ما را اثبات کنند.

### نتیجه گیری

هدف کلی این مطالعه بررسی اثرات ورزش بر تثبیت حافظه در رت‌های نر جوان بود. مرور بر تعدادی از مطالعات نشان دهنده اثرات مثبت ورزش در سطح سلولی و مولکولی در مغز می باشد (۲).

تحقیقات دیگر ورزش را بعنوان مداخله رفتاری جهت افزایش نورورژنیز و پلاستیسیته در مغز دانسته اند که فاکتورهای نوروتروفیک و نوروترانسمیترها هم در پاسخ به آن زیاد می شود، علاوه بر آن تشکیلات غیرعصبی مانند عروق زایی هم در اثر فعالیت فیزیکی ممکن است در مغز زیاد شود (۲ و ۱۸).

مطالعات ماحاکی از اثرات مثبت ورزش در تثبیت و یادگیری می باشد که تحقیقات انجام یافته می تواند مطالعه ما را تایید کند.

مطالعات حاکی از آن است که ورزش میزان ابتلاء به بیماری آلزایمر را از طریق افزایش زنده ماندن نورونها و عروق زایی کاهش داده و نورورژنیز را افزایش می دهد (۲ و ۴۳).

بررسی اثر ورزش هوازی در رت‌های جوان نشان داده است که ورزش یادگیری فضایی و دانسیته نورونی هیپوکامپ رادشکنج دندانه دار (DG) و قسمتهای دیگر هیپوکامپ بدون تغییر در آپوپتوزیس افزایش می دهد و باعث بهبودی حافظه کوتاه مدت می گردد

(۴ و ۱۸). این مطالعات در راستای نتیجه به دست آمده از تحقیق ما می باشد که ورزش در رت‌های جوان اثر مثبت و معنی داری در تثبیت حافظه و یادگیری دارد.

از آنجائیکه ورزش باعث افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروق و فاکتورهای رشد دیگر و نوروترونیک در مغز می شود، ممکن است باعث تشکیل مویرگهای جدید در قسمتهای مختلف مغز شود (۲).

تحقیقات حاکی از آن است که ورزش سبک و متوسط در تردمیل تکثیر سلولی را در هیپوکامپ موشهای جوان در مقایسه با گروه کنترل افزایش می دهد، این مطالعات نشان دادند که ورزش تردمیل بر سطح آپوپتوزیس در شکنج دندانه دار هیپوکامپ تاثیر منفی نداشته بلکه باعث تکثیر سلولی و افزایش سیناپسها در این قسمت از مغز میشود (۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱) که این موارد می تواند توجیهی برای مطالعه ما باشد که ورزش در موشها جوان نیز باعث تغییر در سیستم عصبی و حافظه می شود.

مطالعات حاکی از آن است که BDNF سطوح mRNA سیناپسین I، CREB (پروتئین باند شونده به عامل تنظیم کننده CAMP) و رسپتور تیروزین کیناز B (TrkB) را در هیپوکامپ افزایش می دهد و این یافته ها پیشنهاد می کنند که ورزش ممکن

### References

1. Garl W, Cotman CW. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosci* 2002; **25**: 295-301.
2. Jennifer L, Daniel M. Brain function and exercise. *J Sport Med*. 1995; **19**(2): 81-5.
3. Samorajski T, Delancy C, Durham L, Ordy J M, Johansson J A, Dunlap WP. Effect of exercise on longevity, body weight, locomotor performance and passive- avoidance memory of c57 Bl/66 mice. *Neuro boil Aging* 1985; **1**: 17-24.
4. Uysal N, Tugyan K, Kaytekin BM, Acikgoz O, Bagriganik HA, Gonenc S, et al. The effect of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *neurosci lett* 2005; **383**(3): 241-5.
5. Van Praag H, Christie B R, Sejnowski T J, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *Neurobiology* 1999; **23**: 13427-13431.
6. Hick RR, Boggs A, Leider D, Kraemer P, Brown R, Scheff SW, et al. Effects of exercise following later fluid percussion brain injury in rats. Restore *Neurol Neurosci* 1998; **12**(1): 41-47.
7. Griesbach G S, Hovda D A, Molteni R, Wu A, Gomez - pinilla F. Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain - derived neurotrophic factor up regulation and recovery of function. *Neurosci* 2004; **125**(1): 129-39.
8. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsoj, Sasvari M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decrease oxidative damage in rat brain. *Neurochem International* 2001; **38**: 17-23.
9. Lee MH, Shin MS, Sim Y-Je, Kim H, Lee HH, Kim CJ, et al. Treadmill exercise enhances nitric oxide synthase expression in the hippocampus of food- deprived rat's. *Nutrition Res* 2005; **25**: 771-779.

10. Sim YJ, Kim H, Kim JY, Yoon SJ, Kim SS, Chang HK, et al. Long-term treadmill exercise overcomes ischemia-induced apoptotic neuronal cell death in gerbils. *physiol Behav* 2005; **84**(5): 733-8.5.
11. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicol* 2003; **189**(1-2): 41-54.
12. Sarihi A, Motamedi F, Rashidy – Pour A, Naghdi N, Behzadi G. Reversible inactivation of the median raphe nucleus enhances consolidation and retrieval but not acquisition of passive avoidance learning in rat's. *Brain Res* 1999; **817**: 59-66.
13. Oladehin A, Waters RS. Location and distribution of FOS protein expression in rat hippocampus following acute moderate aerobic exercise. *Exp Brain Res* 2001; **137**(1): 26-35.
14. Anderson BJ, Rapp DN, Baek DH, Mc Closkey DP, Cobun- Litvak PS, Robinson JK. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiol and Behav* 2000; **70**: 425- 429.
15. Toldy A, Stadler k, Sasvari M, Jakus J, Jung KJ, Chung HY, et al. The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. *Brain Res Bull* 2005; **65**(6): 457-93.
16. Mattson MP, Chan S L, Duan W. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *The American Physiol* 2002; **82**: 637-672.
17. Garro 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 of Neurosci* 2001; **21**(15): 5678-5684.
18. 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.
19. Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, Swain RA, Kramer AF, Greenough WT. Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol of aging* 2002; **23**: 941-955.
20. Lee M H, Kim H, Kim SS, Lee TH, Lim BV, Chang HK, et al. Treadmill exercise suppresses ischemia- induced increment in apoptosis and cell proliferation in hippocampal dentate gyrus of gerbils. *Life Sci* 2003; **73**(19): 2455-65.
21. Kim SH, Kim HB, Jang MH, Lim BR, Kim YJ, Kim YP, et al. Treadmill exercise increases cell proliferation without Altering of apoptosis in dentate gyrus of sprague- dawley rats. *Life Sci* 2002; **71**: 1331-1340.
22. Vaynman S, Ying Z, Gomez-pinillo F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004; **20**: 2580-2590.
23. Vaynman S, Ying Z, Goetz-pinilla F. Interplay between brain- derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neurosci* 2003; **122**(3): 647-57.
24. DiCarlo SE, Zheng H, Collins HL, Rodenbaugh DW, Patel KP. Daily exercise normalizes the number of diphorase (NOS) positive neurons in the hypothalamuse of hypertensive rats. *Brain Res* 2002; **95**, 153-160.
25. Briones T L, Suh E, Jozsa L, Rogozinska M, Woods J, Wadowska M . Changes in number of synapses and mitochondria in presynaptic terminals in the dentate gyrus following cerebral ischemia and rehabilitation training. *Brain Res* 2005; **1033**(1): 51-7.