



Effect of forced treadmill exercise on long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus of hippocampus in male rats

Shirin Babri^{1,2}, Parham Raeisi^{1,2*}, Hojjatallah Alaei³, Mohammad Reza Sharifi³, Gisou Mohaddes²

1- Lab. Physiology, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Dept. Physiology School of Medicine, Tabriz University of Medical sciences, Tabriz, Iran

3- Dept. Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Received: 10 Oct 2007

Revised: 15 Jan 2008

Accepted: 7 Mar 2008

Abstract

Introduction: Previous studies have shown that exercise affects cognitive function. Considering that exercise in animal studies can be either voluntary or forced, effects of exercise (specially forced exercise) on learning and memory remains a matter of controversy. The present study aimed to investigate the effects of treadmill exercise on LTP in the dentate gyrus of rats.

Methods: A moderate exercise program was used consisting of treadmill running at 17 m/min and 0-degree inclination for 40 min/day, 7 days/week, for a duration of 12 weeks. Field excitatory postsynaptic potentials (fEPSP) were recorded in dentate gyrus (DG) after stimulation of Perforant pathway by 400 Hz tetanization.

Results: The indices of responses including the amplitude of population spike and the slope of excitatory postsynaptic potential were significantly smaller in the exercise group with respect to the control group. But the stimulus-response curves in DG area measured before induction of LTP, showed no significant difference between the groups.

Conclusion: The present results suggest that alternative stress due to electrical shock in order to motivate the animal to run in treadmill exercise affects synaptic transmission and impairs LTP induction in DG. Therefore, these experiments indicate that chronic treadmill exercise can decline learning and memory.

Keywords: Long-term potentiation, Physical activity, Treadmill exercise, Learning and Memory.

* Corresponding Author Email: parhamzh@gmail.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

اثر ورزش اجباری تردمیل بر تقویت طولانی مدت (LTP) در شکنج دنداندار هیپوکامپ در موش‌های صحرایی نر

شیرین ببری^۱، پرهام رئیسی^{۲،۱*}، حجت‌الله علایی^۳، محمدرضا شریفی^۴، گیسو محدث^۲
۱. آزمایشگاه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۲. بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳. بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دریافت: مهر ۸۶ بازبینی: دی ۸۶ پذیرش: اسفند ۸۶

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده‌اند که ورزش عملکردهای شناختی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. با این حال با توجه به اینکه ورزش می‌تواند بصورت اختیاری و یا اجباری در مطالعات حیوانی بکار رود و اینکه بیشتر نتایج موجود در مورد اثرات ورزش بر یادگیری و حافظه مربوط به پروتکول ورزش اختیاری است، تاثیرات ورزش و بخصوص ورزش اجباری بر روی یادگیری و حافظه هنوز مورد بحث می‌باشد. این مطالعه قصد دارد اثرات ورزش با دستگاه تردمیل را روی تقویت طولانی مدت (LTP) در شکنج دنداندار در موشهای صحرایی بررسی نماید.

روش‌ها: پروتکول ورزش از نوع ورزش با شدت متوسط بوده که شامل دویدن بر روی دستگاه تردمیل با شیب صفر درجه و سرعت ۱۷ m/min به مدت ۴۰ دقیقه در روز، در تمام ایام هفته، برای مدت ۱۲ هفته می‌باشد. پتانسیل میدانی پس سیناپسی تحریکی (fEPSP) بدنال تحریک تنائیک (۴۰۰ هرتز) مسیر Perforant pathway در ناحیه شکنج دنداندار ثبت گردید.

یافته‌ها: شاخصهای پاسخهای ثبت شده شامل، دامنه پتانسیلهای تجمعی میدانی و شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی، در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد. ولی منحنی‌های تحریک-پاسخ (I/O) در ناحیه شکنج دنداندار که قبل از القاء LTP اندازه‌گیری شد، تفاوت معنی داری را میان گروه‌ها نشان نداد.

نتیجه‌گیری: این نتایج پیشنهاد کننده این موضوع است که استرس متناوبی که بدلیل اعمال شوک الکتریکی برای وادار کردن حیوان به دویدن در ورزش تردمیل وارد می‌گردد، با تاثیر بر انتقال سیناپسی باعث آسیب القاء LTP در شکنج دنداندار شود. بنابراین این آزمایش نشان می‌دهد که ورزش تردمیل بصورت طولانی مدت می‌تواند یادگیری و حافظه را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: تقویت طولانی مدت، فعالیت بدنی، ورزش تردمیل، یادگیری و حافظه.

مقدمه

سالم می‌تواند بر همه اندامها و سیستمهای بدن تاثیر بگذارد. مطالعات نشان دهنده تاثیر ورزش بر بروز سازگاریهای CNS و بخصوص هیپوکامپ می‌باشد [۷، ۱۰]. برخی از مطالعات نشان دهنده اثرات سودمند فعالیت بدنی بر عملکردهای شناختی می‌باشند، با این وجود مطالعاتی نیز وجود دارند که این اثرات

فعالیت بدنی منظم بعنوان یک ضرورت برای سبک زندگی

parhamzh@gmail.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

استفاده قرار گیرد [۲۵]، در ناحیه شکنج دنداندار (DG) از تشکیلات هیپوکامپ موش صحرایی اثر ورزش اجباری منظم را بر پلاستیسیته سیناپسی بررسی کند.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش موشهای صحرایی نر (۳ ماهه) از نژاد ویستار با وزن ۱۸۰-۱۵۰ گرم در ابتدای آزمایشات بودند، که در شرایط سیکل تاریکی و روشنی بصورت ۱۲ ساعته و غذا و آب بدون هیچ محدودیتی در قفسهای چهارتایی نگهداری می‌شدند. موشهای صحرایی به دو گروه کنترل ($n = 9$) و ورزش ($n = 7$) تقسیم شدند.

موشهای صحرایی در گروههای ورزش در تمام روزهای هفته بمدت ۴۰ دقیقه با سرعت ۱۷ متر در دقیقه، ۱۲ هفته توسط دستگاه تردمیل در شیب صفر درجه ورزش داده شدند. ابتدا در طول هفته اول برای سازگاری موشهای صحرایی با ورزش و دستگاه تردمیل، سرعت دستگاه به تدریج از ۵ متر در دقیقه به ۱۷ متر در دقیقه و همچنین زمان دویدن از ۱۰ دقیقه در ابتدای هفته به ۴۰ دقیقه در پایان هفته رسانده شد. برای مجبور کردن حیوانات به دویدن از شوک الکتریکی که توسط یک صفحه میله‌ای در پشت دستگاه اعمال می‌شد، استفاده گردید. از هفته دوم موشهای صحرایی روزانه به مدت ۵ دقیقه با افزایش تدریجی سرعت از ۵ به ۱۷ متر در دقیقه گرم شدند و سپس بمدت ۴۰ دقیقه با سرعت ۱۷ متر در دقیقه ورزش کردند. موشهای صحرایی گروههای غیر ورزش نیز همانند گروههای ورزش در حالی که دستگاه خاموش بود به همان مدت در دستگاه تردمیل قرار داده شدند [۳۵، ۳۴، ۳۱].

حیوانات ۲۴ ساعت بعد از آخرین ورزش با تزریق داخل صفاقی اورتان با دوز $1/8 \text{ g/kg}$ [۳۷] و دوز نگهدارنده $0/2 \text{ g/kg}$ در صورت نیاز، بیهوش شدند. برای ثابت نگه داشتن دمای بدن رات در 36.5 ± 0.5 درجه سانتیگراد از تشک گرم کننده استفاده شد. سپس سر آنها در دستگاه استریوتاکسیک جراحی مغز ثابت شد، و با ایجاد شکافی طولی در بخش خلفی سر جمجمه نمایان گردید. با کمک دریل دو سوراخ برای الکترودهای تحریکی و ثبات در جمجمه ایجاد شد. یک الکترود تحریکی دو قطبی از جنس فولاد زنگ نزن با روکش عایق (با قطر $0/125$ میلی متر)

سودمند ورزش را نشان نداده اند. هم مطالعات انسانی و هم مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ورزش موجب بهبود عملکرد عقلانی گردیده [۳۶، ۲۰]، و به طور چشم‌گیری موجب افزایش یادگیری و حافظه می‌شود [۲۰، ۱۵، ۳]. علاوه بر این، در مطالعات دیگر مشاهده شده ورزش منجر به نورونز و بهبود عملکرد در تستهای رفتاری یادگیری و حافظه (ماز آبی موریس) و همچنین تغییر پلاستیسیته سیناپسی در شکنج دنداندار از تشکیلات هیپوکامپ موشها می‌گردد [۳۶، ۱۴].

اما برخی از مطالعات دیگر از چنین مشاهداتی حمایت نمی‌کنند. Barnes و همکارانش (۱۹۹۱) [۵] مشاهده کردند که ورزش روی حافظه فضایی در موشهای صحرایی تاثیری ندارد و همچنین در انسان نیز اثرات مفیدی از فعالیت بدنی بر روی عملکردهای شناختی مشاهده نشده است [۱۸، ۱۳]. علاوه بر این هم در انسان و هم در موشهای صحرایی مشاهده شده ورزش اثرات متناقضی بر روی یادگیری داشته که این حالت بخصوص در کند شدن یا عدم تغییر یادگیری در تستهای رفتاری پیچیده قابل تشخیص است [۸، ۲۸]. این گوناگونی در نتایج حاصل از مطالعه بر روی اثرات ورزش احتمالاً مربوط به تفاوت در پروتکول ورزش (اختیاری در مقابل اجباری)، شدت ورزش (در ورزش اجباری) و طول مدت ورزش می‌باشد [۹].

بیشتر مطالعات اثرات ورزش را بر اساس پروتکل ورزش اختیاری مورد بررسی قرار داده‌اند [۱۴، ۱۱، ۲]، ولی باید توجه داشت که ورزش اختیاری نسبت به ورزش اجباری دارای اثرات متفاوتی روی بدن می‌باشد [۳۰]. علاوه بر این مشخص شده طول زمان ورزش یک فاکتور مهم بوده و ورزش حاد و مزمن دارای اثرات متفاوتی بر پلاستیسیته در هیپوکامپ هستند [۲۹]. مطالعات نشان داده‌اند اثرات ورزش می‌تواند در عرض ۱ هفته ظاهر گردد، ولی اکثر پاسخها برای ظهور به مدت زمان طولانیتری (۳ تا ۱۲ هفته) نیاز دارند [۹].

این مطالعه با توجه به نتایج متناقض در مورد اثرات فعالیت بدنی بر اعمال شناختی، و همچنین با توجه به اینکه بیشتر نتایج موجود در مورد اثرات ورزش بر یادگیری و حافظه مربوط به پروتکول ورزش اختیاری است، قصد دارد از طریق ایجاد و بررسی LTP، یک شکل از پلاستیسیته سیناپسی که در مناطق مختلف مغز القا می‌گردد و می‌تواند به عنوان یک ابزار الکتروفیزیولوژیکی مهم برای بررسی یادگیری و حافظه مورد

ارزیابی توان سیناپسی با تغییر شدت جریان از ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروآمپر بدست آمد. پالسهای تحریک با فرکانس ۰.۱ هرتز اعمال و از پنج پاسخ بدست آمده از هر شدت جریان متوسط‌گیری شد.

بعد از پایدار شدن پاسخ پایه، LTP با فرکانس ۴۰۰ هرتز و شدتی که ۸۰٪ حداکثر پاسخ را ایجاد می‌کرد، القاء و ۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آن، پاسخها برای بررسی تغییرات پلاستیسیته سیناپسی ثبت شدند. برای ثبت پاسخهای پایه قبل و بعد از القاء LTP از شدتی که ۴۰٪ پاسخ حداکثر را ایجاد می‌کرد استفاده شد و از ۱۰ پاسخ متوالی با فاصله ۱۰ ثانیه میان محرکها معدل‌گیری گردید.

جهت تایید صحت قرارگیری الکترودها در محل مناسب از نشانه‌های فیزیولوژیک و هیستولوژیک استفاده شد. برای تایید فیزیولوژیک محل الکترود، در هنگام کاشتن الکترودها در مغز موش، ابتدا الکترود تحریکی طبق مقیاس مربوطه در ناحیه Perforant path قرار داده شد و بعد از آن برای قرار دادن الکترود ثبات در DG، الکترود از سطح مجسمه به آرامی به طرف پایین تا $DV=2/7$ mm فرستاده شد، در این ناحیه یک fEPSP با ولتاژ کم و FPS بزرگ ظاهر می‌شود؛ سپس الکترود را بیشتر پایین برده تا به $DV=3/2$ mm برسد در این محل یک fEPSP معکوس نسبت به fEPSP قبلی با ولتاژ زیاد و FPS کوچک که مشخصه DG است مشاهده می‌شود. باید توجه داشت که بدلیل دوری محل تحریک و ثبت از هم این امواج تنها زمانی قابل مشاهده و ثبت هستند که الکترود دقیقاً در محل صحیح قرار گیرد و در غیر این صورت هیچ موج fEPSP ظاهر نخواهد شد [۲۳]. برای تایید هیستولوژیک محل الکترود، در پایان هر آزمایش رت با محلول فرمالین ۱۰٪ از طریق بطن چپ قلب پرفیوزن گردید و سپس مغز از مجسمه خارج و در فرمالین ۱۰٪ فیکس گردید. سپس توسط دستگاه فریزمیکروتوم برشهای میکرونی تهیه و با میکروسکوپ بررسی و با اطلس مغز رت مقایسه گردید (شکل ۱) [۳۲].

برای بررسی تفاوت‌های درون گروهی از آزمون آماری آنالیز واریانس مدل Repeated measure و برای بررسی تفاوت‌های بین گروهها از آزمون آماری Unpaired t-test استفاده گردید و نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش و $p < 0.05$ معنی‌دار محسوب شد.

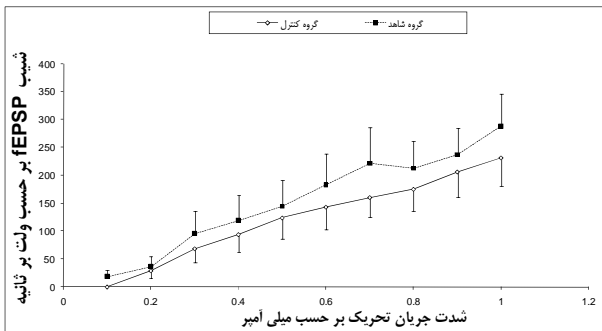


شکل ۱- عکس میکروسکوپی از برش مغز در ناحیه dentate gyrus جهت تایید بافت شناسی صحت قرارگیری الکترود.

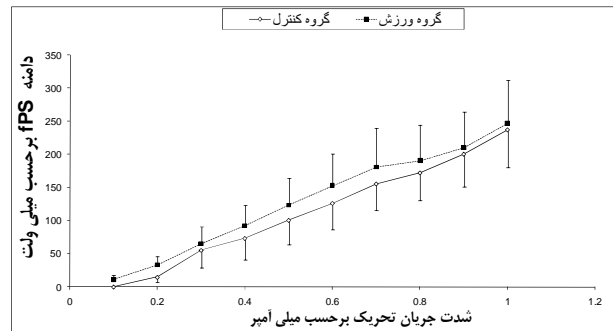
که تنها سطح مقطع آن رسانا است در perforant pathway (PP) مغز ($DV=3/2$ mm; $ML=4/3$ mm; $AP=-1/1$) قرار داده شد، و یک الکترود ثبات تک قطبی از جنس فولاد زنگ نزن با روکش عایق که تنها سطح مقطع آن رسانا بود در سلولهای گرانولار شکنج دنداندار ($DV=2/7-3/2$ mm; $ML=2/3$ mm; $AP=-3/8$) قرار گرفت [۲۳]. برای جلوگیری از آسیب به بافت مغز، الکترودها بسیار آهسته وارد مغز گردید.

ثبت‌های پتانسیل میدانی از سلولهای گرانولار شکنج دنداندار در بدنبال تحریک Perforant pathway بدست آمد. پتانسیل میدانی خارج سلولی توسط آمپلی فایر تفاضلی DAM80 (WPI, USA) تقویت ($\times 100$) و فیلتر (1 Hz and 3 KHz band pass) گردید. سیگنالهای بدست آمده از طریق دستگاه مبدل آنالوگ به دیجیتالی (AD Powerlab/4SP, Instruments, Australia) به کامپیوتر منتقل و توسط نرم افزار ساخت داخل شیب منحنی و دامنه پتانسیلهای تجمعی میدانی (fPS) محاسبه و پردازش و در گروههای مختلف مقایسه شدند. شدت تحریک حدود ۴۰ درصد حداکثر پاسخ fPS و پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) تنظیم گردید. دامنه fPS بصورت [تفاوت ولتاژ میان قله اولین موج مثبت و قله اولین موج منفی بعلاوه تفاوت ولتاژ میان قله دومین موج مثبت و قله اولین موج منفی] تقسیم بر ۲، و شیب fEPSP بصورت شیب حداکثر (۹۰٪-۱۰) میان قله اولین موج منفی و قله دومین موج مثبت اندازه‌گیری شد [۱۹].

عملکرد تحریک-پاسخ یا Input/output (I/O) بمنظور



شکل ۳- منحنی‌های Input-output (میانگین \pm SEM) مربوط به شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) در ناحیه شکنج دنداندار از تشکیلات هیپوکامپ، بعنوان کارایی شدت تحریک قبل از القاء LTP.



شکل ۲- منحنی‌های Input-output (میانگین \pm SEM) مربوط به دامنه پتانسیلهای جمععی میدانی (fPS) در ناحیه شکنج دنداندار از تشکیلات هیپوکامپ، بعنوان کارایی شدت تحریک قبل از القاء LTP.

بحث

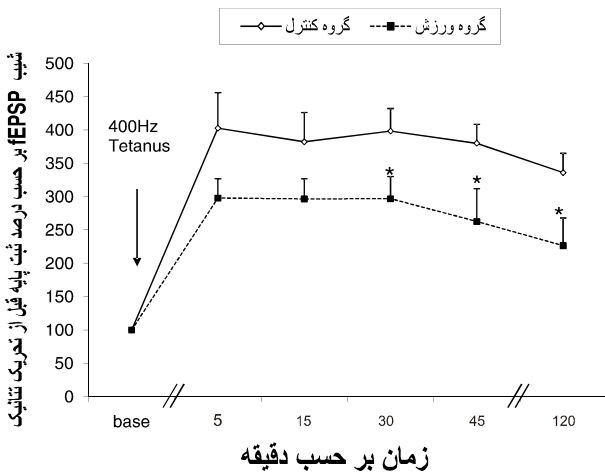
مطالعه حاضر اثرات ورزش اجباری با شدت متوسط را در طول 12 هفته روی LTP در شکنج دنداندار (DG) از تشکیلات هیپوکامپ بعد از تحریک الکتریکی مسیر perforant pathway در موشهای صحرایی بالغ مورد مطالعه قرار داده و نشاندهنده این است که ورزش مزمن اجباری موجب آسیب LTP القاء شده با تحریک تتانیک 400 هرتز گشته و با مهار fEPSP باعث کاهش دامنه fPS و شیب fEPSP می‌گردد.

ورزش اجباری توسط تردمیل می‌تواند تا حدودی موجب پاسخهای استرسی گردد، زیرا در این نوع از ورزش زمان، طول مدت و شدت ورزش توسط آزمایشگر تعیین می‌گردد و حیوان توسط یک شوک الکتریکی خفیفی که توسط یک صفحه میله‌ای در پشت دستگاه اعمال می‌شود، وادار به دویدن می‌گردد [4]. هر چند این استرس با قرار دادن حیوانات گروه کنترل در دستگاه خاموش با همان شرایط گروه ورزش سعی می‌شود که کنترل گردد ولی این حیوانات در گروه کنترل بلافاصله یاد می‌گیرند که در صورت نزدیک شدن به صفحه میله‌ای دچار شوک می‌گردند و با توجه به آزاد بودن آنها به سمت مقابل صفحه میله‌ای رفته و حتی بدون هیچ استرسی به خواب می‌روند، بنابراین دچار شوک نمی‌شوند. اما در گروه ورزش صفحه گردان دستگاه تردمیل بطور دائم حیوانات را به سمت صفحه میله‌ای شوک دهنده انتقال داده و حیوانات را در معرض دائمی شوک قرار می‌دهد. لذا تنها گروه ورزش در معرض شوک

یافته‌ها

طبق نمودارهای شکل‌های ۲ و ۳ منحنی‌های input-output در ناحیه شکنج دنداندار (DG) بصورت دامنه fPS (شکل ۲) و شیب fEPSP (شکل ۳) قبل از القاء LTP اندازه‌گیری شد، و تفاوت معنی داری میان گروه‌های کنترل و ورزش مشاهده نگردید.

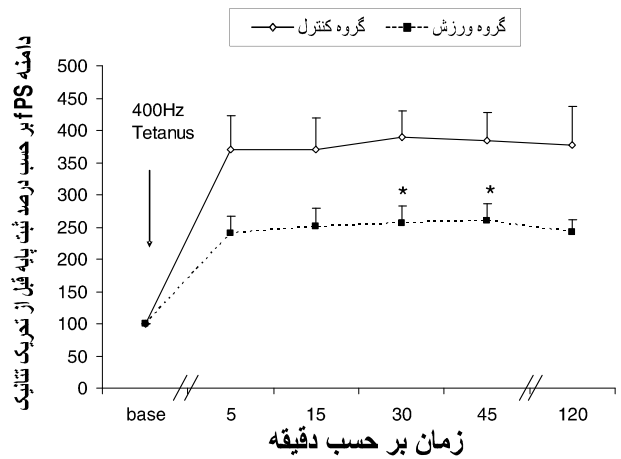
همانطور که در شکل (۴ و ۵) مشاهده می‌شود، بدنال القاء تقویت طولانی مدت با فرکانس ۴۰۰ هرتز، آزمون آماری جهت آنالیز تفاوت‌های درون گروهی، تفاوت معنی داری را در میزان دامنه fPS در گروه‌های کنترل [$F(5,40) = 14.771, n = 9, P = 0.0001$] و ورزش [$F(5,30) = 24.674, n = 7, P = 0.0001$] و شیب fEPSP در گروه‌های کنترل [$F(5,40) = 21.864, n = 9, P = 0.0001$] و ورزش [$F(5,30) = 17.273, n = 7, P = 0.0001$] در دقایق ۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۱۲۰ نسبت به سطح پایه نشان می‌دهد. اما در مقایسه بین گروهی، دامنه fPS در تمام دقایق در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود ولی تنها در دقایق ۳۰ و ۴۵ بعد از القاء LTP این کاهش از لحاظ آماری معنی دار ($p < 0.05$) بود (شکل ۴ و ۶). شیب fEPSP نیز در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل در تمام دقایق کاهش یافته بود و این کاهش در دقایق ۳۰، ۴۵ و ۱۲۰ بعد از القاء LTP از لحاظ آماری معنی دار ($p < 0.05$) بود (شکل ۵ و ۶).



شکل ۵- اثر ورزش اجباری منظم بر LTP، با استفاده از شیپ پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) با کاربرد تحریک تتانیک با فرکانس 400Hz در شکنج دنداندار. مقادیر بصورت $mean \pm SEM$ بیان شده است. (گروه کنترل: $n = 9$ ، گروه ورزش: $n = 7$; $*p < 0.05$)

این مطالعه بطور واضح نشان می‌دهد که ورزش اجباری می‌تواند موجب آسیب به عملکردهای شناختی درگیر کننده هیپوکامپ مانند یادگیری و حافظه گردد. این نتیجه‌گیری بوسیله مشاهده کاهش دامنه fPS و شیپ fEPSP در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل حاصل شده و این یافته، با توجه به پذیرش LTP بعنوان مکانیسمی برای یادگیری و حافظه [۲۵]، هماهنگ با مطالعات قبلی می‌باشد [۸، ۱۳، ۱۸]. هرچند Ang و همکارانش (2006) نشان دادند که ورزش اجباری با تردمیل موجب بهبود حافظه فضایی می‌گردد، با این وجود ورزش بکار رفته در مطالعه آنها از نوع ورزش شدید بوده است. جدا از شدت ورزش، تفاوت‌های نژادی و سن حیوانات نیز که از عوامل شناخته شده تاثیر گذار بر نتایج هستند [۳۸]، می‌توانند موجب این تفاوتها باشند. علاوه بر این، نوع متفاوت مطالعه حاضر که بر خلاف مطالعه رفتاری آنها، الکتروفیزیولوژی بوده نیز می‌تواند تاثیر گذار باشد.

این نتایج پیشنهاد کننده این موضوع است که هر چند ورزش به تنهایی (اختیاری) موجب تسهیل پلاستیسیته سیناپسی می‌گردد [۳۶] ولی در ورزش اجباری احتمالاً استرس متناوبی که بدلیل اجبار و اعمال شوک الکتریکی بطور روزانه و مزمن به مدت ۱۲ هفته وارد می‌گردد، می‌تواند با تاثیر بر انتقال سیناپسی باعث آسیب القاء LTP در شکنج دنداندار شود. بنابراین این آزمایش نشان می‌دهد که ورزش اجباری تردمیل بصورت طولانی مدت می‌تواند یادگیری و حافظه را در موش کاهش دهد.



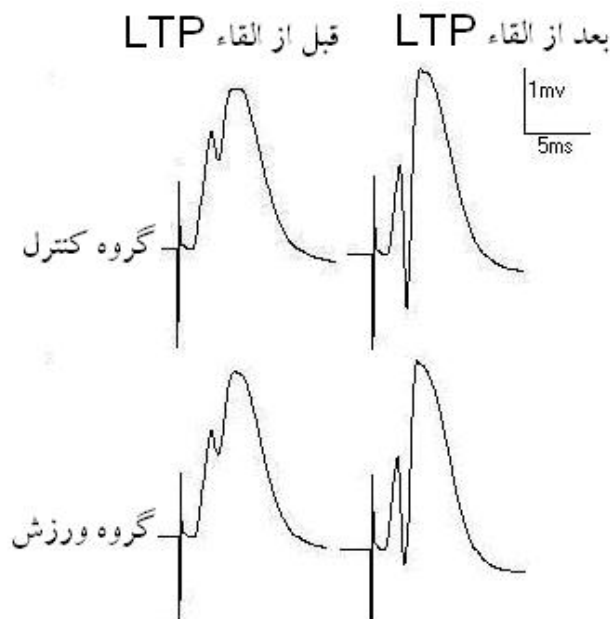
شکل ۴- اثر ورزش اجباری منظم بر LTP، با استفاده از دامنه پتانسیلهای جمعی میدانی (fPS) با کاربرد تحریک تتانیک با فرکانس 400Hz در شکنج دنداندار. مقادیر بصورت $mean \pm SEM$ بیان شده است. (گروه کنترل: $n = 9$ ، گروه ورزش: $n = 7$; $*p < 0.05$)

قرار دارد. علاوه بر این در گروه ورزش، اجبار مربوط به شدت، زمانی از روز که ورزش صورت می‌گیرد و طول مدت ورزش علاوه بر شوک الکتریکی، عامل دیگری برای ایجاد استرس است که در گروه شاهد وجود نخواهد داشت. بنابراین عملاً تنها گروه ورزش است که در معرض استرس اجبار و شوک قرار می‌گیرد.

هیپوکامپ یکی از بخشهای سیستم لیمبیک در مغز بوده، که در گیر در یادگیری و حافظه می‌باشد [۱۲]؛ مطالعات نشان داده‌اند این ناحیه بدنال استرسهای پی در پی دچار آسیب می‌گردد [۳۴]. استرس موجب افزایش سطح استروئیدهای آدرنال می‌شود و این استروئیدها با تاثیر بر هیپوکامپ پرولیفراسیون سلولهای گرانولار را در شکنج دنداندار مهار می‌کنند [۱۶، ۱۷، ۲۶]. با این وجود Uda و همکارانش (۲۰۰۶) [۳۵] نشان دادند که ورزش اجباری مزمن می‌تواند باعث افزایش نروژنز در شکنج دنداندار گردد، بنابراین احتمالاً عامل دیگری در این نقص پلاستیسیته سیناپسی درگیر می‌باشد. مشخص شده استروئیدهای آدرنال با تغییر شکل وضعیت دندریتها در هیپوکامپ باعث آسیب به عملکردهای شناختی مانند یادگیری فضایی و حافظه کوتاه مدت می‌گردند [۲۷، ۲۶]. علاوه بر این بدلیل اینکه استرس موجب تغییر بیان گیرنده‌های NMDA در هیپوکامپ می‌شود [۲۲۶] و این گیرنده‌ها جهت القاء LTP ضروری می‌باشند [۳۳]، لذا استرس موجود در ورزش اجباری، القاء LTP را نیز در این ناحیه تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲۱، ۲۷، ۳۱].

versus forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation. *Neurosci Lett* 364 (2004) 135–138.

- [5] Barnes CA, Forster MJ, Fleshner M, Ahanotu EN, Laudenslager ML, Mazzeo RS, Maier SF, Lal H, Exercise does not modify spatial memory, brain autoimmunity, or antibody response in aged F-344 rats. *Neurobiol Aging* 12 (1991) 47–53.
- [6] Bartanusz V, Aubry JM, Pagliusi S, Jezova D, Baffi J, Kiss JZ, Stress-induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-aspartate and AMPA receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *Neuroscience* 66 (1995) 247–252.
- [7] Berchtold NC, Chinn J, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW, Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 133 (2005) 853–861.
- [8] Braszko JJ, Kaminski KA, Hryszko T, Jedynak W, Brzosko S, Diverse effects of prolonged physical training on learning of the delayed non-matching to sample by rats. *Neurosci Res* 39 (2001) 79–84.
- [9] [Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA, Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30 (9) (2007) 464–72.
- [10] Cotman CW, Berchtold NC, Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 25 (2002) 295–301.
- [11] Dietrich MO, Mantese CE, Porciuncula LO, Ghisleni G, Vinade L, Souza, DO, Portela LV, Exercise affects glutamate receptors in postsynaptic densities from cortical mice brain. *Brain Res* 1065 (2005) 20–25.
- [12] Eichenbaum H, Otto T, The hippocampus- what does it do? *Behav Neural Biol* 57 (1992) 2–36.
- [13] Emery CF, Gatz MG, Psychological and cognitive effects of an exercise program for community-residing older adults. *Gerontology* 30 (1990) 184–188.
- [14] Farmer J, Zhao X, Van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR, Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male sprague-dawley rats in vivo. *Neuroscience* 124 (2004) 71–79.
- [15] Fordyce DE, Wehner JM, Effect of aging on spatial learning and hippocampal protein kinase C in mice. *Neurobiol Aging* 14 (1993) 309–317.



شکل ۶- یکی از طرح‌های ثبت شده قبل و بعد از القاء LTP در این آزمایش.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز صورت گرفته است و بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی مجریان این مقاله از آن مرکز اعلام می‌گردد. همچنین از آقای دکتر سید محمد نوربخش و آقای رضا لشکری جهت همکاری در راه اندازی بساط الکتروفیزیولوژی صمیمانه قدردانی می‌گردد.

منابع

- [1] Ahmadiasl N, Alaei H, Hanninen O, Effect of exercise on learning, memory and level of epinephrine in rat's hippocampus. *J Sports Sci Med* 2 (2003) 106–109.
- [2] Anderson BJ, Rapp DN, Baek DH, McCloskey DP, Coburn-Litvak PS, Robinson JK, Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiol Behav* 70 (2000) 425–429.
- [3] Ang E, Dawe GS, Wong PTH, Moochhala S, Ng YK, Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Res* 1113 (2006) 186–193.
- [4] Arida RM, Scorza CA, Da Silva AV, Scorza FA, Cavalheiro EA, Differential effects of spontaneous

- function. *Curr Opin Neurobiol* 5 (1995) 205–216.
- [28] McMorris T, Graydon J, The effect of exercise on cognitive performance in soccer-specific tests. *J Sports Sci* 15 (1997) 459–468.
- [29] Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 16 (2002) 1107–1116.
- [30] Narath E, Skalicky M, Viidik A, Voluntary and forced exercise influence the survival and body composition of ageing male rats differently. *Exp Gerontol* 36 (2001) 1699–1711.
- [31] Pavlides C, Ogawa S, Kimura A, McEwen BS, Role of adrenal steroid mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in long-term potentiation in the CA1 field of hippocampal slices. *Brain Res* 738 (1996) 229–235.
- [32] [Paxinos G, Watson C, *The rat brain in stereotaxic coordinates*. fifth ed., San Diego: Academic Press, 2005, p. 387.
- [33] Platt B, Carpenter DO, Busselberg D, Reymann KG, Riedel G, Aluminum impairs hippocampal long-term potentiation in rats in vitro and in vivo. *Exp Neurol* 134 (1995) 73–86.
- [34] Sapolsky R, Stress, *The Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death*. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
- [35] Uda M, Ishido M, Kami K, Masuhara M, Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Res* 1104 (2006) 64–72.
- [36] Van praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH, Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999) 13427–13431.
- [37] Wang M, Chen WH, Zhu DM, She JQ, Ruan DY, Effects of carbachol on lead-induced impairment of the long-term potentiation/depotential in rat dentate gyrus in vivo. *Food Chem Toxicol* 45 (2007) 412–418.
- [38] Wyss JM, Chambless BD, Kadish I, van Groen T, Age-related decline in water maze learning and memory in rats: strain differences. *Neurobiol Aging* 21 (2000) 671–681.
- [16] Galea LAM, Tanapat P, Gould E, Exposure to predator odor suppresses cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via a cholinergic mechanism. *Abstr Soc Neurosci* 22 (1996) 1196.
- [17] Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E, Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1998) 3168–3171.
- [18] Hill RD, Storandt M, Malley M, The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults. *J Gerontol* 48 (1) (1993) 12–17.
- [19] [HSU FC, SMITH SS, Progesterone Withdrawal Reduces Paired Pulse Inhibition in Rat Hippocampus: Dependence on GABAA Receptor $\alpha 4$ Subunit Upregulation. *J Neurophysiol* 89 (2003) 186–198.
- [20] Karmer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardel L, Boileau RA, Colcombe A, Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 400 (1999) 418–419.
- [21] Kerr DS, Huggett AM, Abraham WC, Modulation of hippocampal long-term potentiation and long-term depression by corticosteroid receptor activation. *Psychobiology* 22 (1994) 123–133.
- [22] Krugers HJ, Koolhaas JM, Bohua B, Korf J, A single stress experience alters glutamate receptor-binding in rat hippocampal CA3 area. *Neurosci Lett* 154 (1993) 73–77.
- [23] Lashgari R, Motamedi F, Asl SZ, Shahidi S, Komaki A, Behavioral and electrophysiological studies of chronic oral administration of L-type calcium channel blocker verapamil on learning and memory in rats. *Behav Brain Res* 171 (2006) 324–328.
- [24] Lee MH, Shin MS, Sim YJ, Kim H, Lee HH, Kim CJ, Park C, Hong SP, Cho S, Treadmill exercise enhances nitric oxide synthase expression in the hippocampus of food-deprived rats. *Nutr Res* 25 (2005) 771–779.
- [25] Matthies H, From molecular mechanisms to behavior. *Act Nerv Super* 30 (1988) 2–17.
- [26] McEwen BS, de Leon MJ, Lupien S, Meaney MJ, Corticosteroids, the aging brain and cognition. *Trends Endocrinol Metab* 10 (1999) 92–96.
- [27] McEwen BS, Sapolsky RM, Stress and cognitive