

# Effect of Immobilization Acute Stress on Spatial Learning and Memory of Male Rats and Its Effect Moderation through Swimming

Mina Ghorbani<sup>1</sup>, Shahzad Tahmasebi Boroujeni<sup>1\*</sup>, Fazlollah Bagherzadeh<sup>1</sup>, Naser Naghdi<sup>2</sup>

Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran .1

Pasteur Institute of Iran .2

(Received:2019/04/13

Accept: 2019/09/28)

## Abstract

**Background:** Stress and its effects on mental functions are among influential factors of mental health; therefore, approaches to prevent the effects of stress, especially non-medical approaches, are beneficial. Therefore, the present study was conducted to determine the effect of restrained stress and swimming exercise on spatial learning and memory in male rats.

**Materials and Methods:** The present experimental study was conducted on 28 Albino-Westar rats assigned randomly to four groups (stress, swimming, stress+swimming, and control). Rats in stress group were exposed to immobilization stress (2h per day × 7 days), the swimming group were trained swimming (2h.per day × 7 days), and the stress+swimming group received the same stress protocol as stress group was and then received the same swimming training as swimming group for seven days. The control group performed behavioral tests without any intervention. Behavioral examination of the rats was performed using Morris Water Maze during both acquisition and recall levels.

**Results:** The results reported significant progress in the traveled distance and escape latency of all groups in the acquisition phase ( $P \leq 0.05/0$ ). However, the one-way ANOVA demonstrated that the swimming and stress+swimming groups traveled less distance compared to stress ( $P=0.007$ ;  $P=0.03$ ) and control groups ( $P=0.0001$ ;  $P=0.001$ ).

In addition, the swimming group spent significantly less time to reach the target compared with the stress and control groups ( $P = 0.006 = 0.003$ ). Furthermore, the stress + swimming group spent less time to reach the hidden platform compared with the stress and control group ( $P = 0.01$ ;  $P = 0.001$ ).

**Conclusion:** The swimming exercise can individually enhance the cognitive function. In addition, when there is stress, using swimming exercises in addition to stressful conditions can reduce the distance and time to reach the platform.

**Keywords:** Cognition; Swimming; Mental Recall; Behavior Rating Scale

Corresponding Author: Shahzad Tahmasebi Boroujeni \*

Email: shahzadtahmaseb@ut.ac.ir

# تأثیر استرس حاد بی حرکتی بر یادگیری و حافظه فضایی رت‌های نر و تعدیل تأثیر آن از طریق شنا

مینا قربانی<sup>۱</sup>، شهزاد طهماسبی بروجنی<sup>۱\*</sup>، فضل‌الله باقرزاده<sup>۱</sup>، ناصر نقدی<sup>۲</sup>

۱- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران

۲- انستیتو پاستور ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۷/۰۶

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۲۴

## چکیده:

**سابقه و هدف:** از آنجا که استرس و تأثیر آن بر عملکردهای ذهنی یکی از عوامل تأثیرگذار بر سلامت روان است، بنابراین اتخاذ راهکارهایی به ویژه از نوع غیردارویی برای پیشگیری از آثار آن می‌تواند سودمند باشد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر، تعیین تأثیر استرس بی حرکتی و شنا بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های صحرایی نر بود.

**مواد و روش‌ها:** پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. به این منظور ۲۸ سر رت از نژاد آلبینو بیستار، به صورت تصادفی به چهار گروه (استرس، شنا، استرس+شنا و کنترل) تقسیم شدند. گروه استرس در معرض مداخله استرس از نوع محدودیت بی حرکتی (۲ ساعت در روز × ۷ روز) و گروه شنا تحت تمرین شنا (۲ ساعت در روز × ۷ روز) قرار گرفتند. گروه استرس+شنا نیز پس از مداخله استرس مشابه گروه استرس، تمرین‌های شنا را مشابه گروه شنا به مدت هفت روز دریافت کردند. گروه کنترل نیز بدون هیچ مداخله‌ای تحت آزمون‌های رفتاری قرار گرفتند. آزمون حیوانات با استفاده از ماز آبی موریس طی اکتساب و فراخوانی انجام شد.

**یافته‌ها:** پیشرفت معناداری در مسافت و زمان سپری شده در همه گروه‌ها در مرحله اکتساب مشاهده شد ( $P \leq 0/05$ ). با این حال، تحلیل واریانس یک راه، نشان داد گروه شنا و استرس+شنا نسبت به گروه تحت استرس ( $P=0/007$ ;  $P=0/03$ ) و کنترل ( $P=0/001$ ;  $P=0/001$ ) مسافت کمتری را طی کردند. همچنین گروه شنا نسبت به گروه استرس و کنترل ( $P=0/006$ ;  $P=0/003$ ) زمان معنادار کمتری را برای رسیدن به هدف سپری کردند. گروه استرس+شنا نیز نسبت به گروه استرس و کنترل ( $P=0/01$ ;  $P=0/01$ ) زمان کمتری را برای رسیدن به سکو صرف کردند.

**نتیجه‌گیری:** تمرین شنا به تنهایی به شکل چشمگیری می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشد. همچنین در شرایطی که استرس وجود دارد، بکارگیری تمرین‌های شنا در کنار شرایط استرس زامی‌تواند به کاهش مسافت و زمان رسیدن به سکو منجر شود.

**واژگان کلیدی:** شنا، بازیابی ذهنی، مقیاس رتبه‌بندی رفتار

## مقدمه:

چگونگی اجرای تکلیف، نوع و مدت عامل استرس‌زا، شرایط نگهداری حیوانات از جمله دسترسی به غذا و دیگر رت‌های موجود در قفس و فاصله بین پایان استرس تا شروع ارزیابی رفتاری بستگی دارد (۶).

نتایج تحقیق‌های پیشین در زمینه تأثیر استرس بر حافظه و یادگیری، دوسویه است. به گونه‌ای که برخی نشان داده‌اند استرس مزمن سبب کاهش  $\text{Na}^{(+)}/\text{K}^{(+)}$  ATPase activity در ساختارهای مغز و تغییر حافظه بلندمدت و کوتاه‌مدت، یادگیری و پاسخ کاوشی در مقایسه با گروه کنترل شده است (۷). یا گزارش کردند که استرس محدودیت حرکتی، سبب تخریب یادگیری (۸،۹) و حافظه فضایی (۱۰) در رت‌ها شده است. در حالی که در پژوهش Balk و همکاران (۲۰۱۱) تفاوت معناداری بین گروه استرس و کنترل در زمان تکلیف ماز پلاس بسته مشاهده شده است (۷). Zoladz و همکاران (۲۰۱۱) معتقدند که استرس ممکن است در

بهره‌مندی از Spatial Memory، قابلیت ردیابی با استفاده از نشانه‌های بیرونی را برای ارگانسیم امکان‌پذیر می‌کند (۱). یکی از مناطق مغزی برای تکالیف حافظه فضایی که اطلاعات را از منابع مختلف تجمیع یا مرتبط می‌کند، هیپوکمپ است (۲) (۳). یکی از عوامل موثر بر حافظه و یادگیری، استرس است (۳) که یک حالت هموستاز ارزشمند برای تعدیل پاسخ‌های فیزیولوژیک و رفتاری است و این اصلاحات به شدت استرس بستگی دارد (۴). مطالعه‌های حیوانی نشان داده که استرس می‌تواند دلیل کاهش برگشت‌پذیر حافظه فضایی در نتیجه آتروفی هیپوکمپ باشد و اختلال‌هایی را در شناخت وابسته به هیپوکمپ به ویژه حافظه فضایی ایجاد کند (۵). همچنین شواهد در باره ارتباط استرس و توانایی فضایی نشان می‌دهد که این ارتباط به عواملی چون نوع تکلیف، متغیر وابسته اندازه‌گیری شده و

نویسنده مسئول: شهزاد طهماسبی بروجنی

پست الکترونیک: shahzadtahmaseb@ut.ac.ir

دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شدند. تنظیم سرعت دستگاه ۵ هزار دور در دقیقه بود. پس از جداسازی سرم خون، خوانش غلظت کورتیکوسترون با روش الیزا در طول موج ۴۵۰ نانومتر (Product Code: ۳۶۲۵ - ۳۰۰, Monobind Inc) انجام شد. در روند تحقیق پس از تقسیم گروه‌ها، هر گروه تحت مداخله مربوطه به خود به شرح زیر قرار گرفت:

گروه استرس: رت‌های این گروه به مدت هفت روز، روزی دو ساعت در محدودکننده‌های پلاستیکی به صورت وارونه قرار گرفتند. دلیل استفاده از استرس محدودیت حرکتی این بود که یک روش شناخته‌شده و آسان برای اعمال استرس بدنی و هیجانی است. این روش سبب فعال شدن محور HPA می‌شود که در پاسخ به آن کاتکولامین‌ها و هورمون‌های استرس مانند گلوکوکورتیکوئید از غدد فوق‌کلوی ترشح می‌شود (۲۴). همچنین این نوع استرس می‌تواند سبب اختلال یادگیری و حافظه فضایی شود (۲۵). بلافاصله پس از اتمام پروتکل در روز هفتم، خونگیری از قلب حیوان بی‌هوش به میزان دو میلی‌لیتر، توسط محقق در مرکز فیزیولوژی انستیتو پاستور تهران انجام شد و متعاقب ۲۴ ساعت استراحت، آزمون‌های رفتاری انجام شد.

گروه تمرین شنا: بدون ایجاد هیچ‌گونه مداخله‌ای از استرس، تمرین شنا به مدت هفت روز (روزی دو ساعت با سه استراحت ۱۰ دقیقه‌ای بعد از هر ۳۰ دقیقه تمرین) اعمال شد (۲۶)؛ که مجموع زمانی تمرین با استراحت به دو ساعت و ۳۰ دقیقه می‌رسید. در زمان ۱۰ دقیقه‌ای هر استراحت، دمای آب با دماسنج اندازه‌گیری و تنظیم (۳۲ درجه) (۲۷، ۲۸) و فصولات از روی آب جمع‌آوری شد. گروه کنترل: بدون ایجاد هیچ‌گونه مداخله‌ای، پس از خون‌گیری و ۲۴ ساعت استراحت آزمون رفتاری انجام شد.

گروه استرس+شنا: بعد از اعمال استرس محدودیت حرکتی دو ساعته در هر روز، دو ساعت تمرین شنا اعمال و این پروتکل نیز به مدت هفت روز تکرار شد. نحوه ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی در MWM نیز شامل اکتساب، کاوش، فراخوانی و سکوی آشکار به شرح زیر بود:

مرحله اکتساب شامل یک بلوک چهار کوششی در هر روز، به مدت چهار روز بود. در هر کوشش، رت رو به دیواره ماز، از یکی از چهار نقطه شروع (شمال شرق، شمال غرب، جنوب شرق، جنوب غرب) به داخل آب رها شد. پس از دستیابی به سکو به رت اجازه داده شد که به مدت ۲۰ ثانیه روی آن باقی بماند. این زمان این امکان را به رت می‌دهد که با توجه به نشانه‌های فضایی خارج از ماز، محل سکو را به خاطر بسپارد. در صورتی که موش پس از گذشت ۶۰ ثانیه قادر به پیدا کردن سکو نبود، توسط آزمونگر به سمت سکو هدایت شده، به مدت ۲۰ ثانیه روی آن قرار می‌گرفت. مرحله کاوش، ۲۴ ساعت پس از مرحله اکتساب، سکو برداشته شد و به رت، مدت ۶۰ ثانیه فرصت داده شد که فضای ماز را کاوش کند. بعد از پایان مرحله کاوش، حیوانات به مدت سه روز در قفس استراحت کردند. مرحله فراخوانی نیز، پس از سه روز استراحت برای اندازه‌گیری حافظه فضایی و فراخوانی حافظه، این آزمون به صورت یک بلوک چهار کوششی (به دلیل الزام رهایی از چهار جهت) انجام شد. در نهایت، آزمون سکوی آشکار، برای بررسی توان حیوان برای شنا کردن، انگیزش و توانایی بینایی انجام شد. نحوه اجرای این آزمون همانند مرحله فراخوانی بود، با این تفاوت که در اینجا سکو آشکار شد و محل آن نیز به ربع کناری منتقل شد. در این آزمون رت‌ها در چهار کوشش متوالی به صورت تصادفی از نقاط متفاوتی رها می‌شدند. برای پیدا کردن سکوی آشکار به حیوانات ۶۰ ثانیه فرصت داده می‌شد و بلافاصله بعد از پیدا کردن سکو کوشش بعد شروع می‌شد. رت‌هایی که دارای مشکلات غیرحافظه‌ای بودند، از تحلیل آماری حذف می‌شدند. ملاک تعیین اختلال در جنبه‌های غیرحافظه‌ای، ناتوانی حیوان در پیدا کردن سکو در بیش از دو کوشش بود.

از آمار توصیفی نظیر میانگین، انحراف معیار و میانگین خطای استاندارد در این پژوهش استفاده شد. از آزمون Shapiro-Wilk برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها و از Levene Statistic برای تایید همگنی واریانسها استفاده شد. ابتدا از روش تحلیل عاملی مرکب چهار (گروه)\* ۵ (مراحل اکتساب و یادگیری در ماز آبی موریس) استفاده شد. سپس برای بررسی تغییرهای درون گروهی، از تحلیل

شکل‌گیری حافظه، بسته به زمان تقریبی استرس و کدگذاری، نقش‌های متفاوتی داشته باشد، به گونه‌ای که استرس، کمی پیش از کدگذاری سبب تسهیل حافظه بعدی می‌شود و استرس ۳۰ دقیقه قبل از کدگذاری سبب تخریب فراخوانی بعدی می‌شود (۱۱). به طور کلی، در خلاصه کردن آثار استرس بر حافظه به صورت مثبت یا منفی باید محتاط بود. زیرا تفاوت‌هایی در دوره، شدت و زمان آن با توجه به چالش شناختی، بر برونداد شناختی آن موثر است (۱۲).

یکی از موارد مهم در راه‌های پیشگیری از استرس، استفاده از روش‌های غیردارویی مانند فعالیت بدنی است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که فعالیت جسمانی اختلال‌های استرس را به طور موثر کاهش می‌دهد (۱۳) و سبب ارتقای عملکرد آزمون‌های یادگیری فضایی می‌شود (۱۴). همچنین گزارش‌ها حاکی از آن است که تمرین بدنی سبب جلوگیری از تغییر عصبی شیمیایی یا رفتاری ناشی از استرس در جوندگان شده (۱۵) و نورون‌ها را افزایش می‌دهد (۱۶) (۱۶). به ویژه اظهار شده که دوییدن با شدت متوسط روی چرخ گردان، نورون‌ها هیپوکامپ در بلندمدت (۱۷) alternating daily exercise را در پی داشته و تمرین‌های مداوم با شدت متوسط سبب افزایش حافظه بازشناسی شده است (۱۸). با این حال تحقیق‌های دیگری نشان دادند که ورزش روی تردمیل با شدت متوسط، یادگیری و حافظه فضایی در رت‌های باعارضه جسم مخطط را بهبود نبخشیده است (۱۹) یا نشان داده شده که تمرین بدنی تأثیری بر استرس حیوان‌های جوان ندارد (۲۰). Mello, Benetti, Cammarota & Izquierdo نیز در تحقیق خود گزارش کردند که تمرین بدنی اثر کمی در بهبود حافظه داشته و بر تکلیف بازشناسی شی اثری ندارد (۲۱). از این رو، به نظر می‌رسد این موضوع نیازمند بررسی بیشتری است.

بدیهی است که یافتن روش‌هایی برای پیشگیری از آثار ناشی از استرس موثر باشد. اگر ما قادر به درک بهتر آثار استرس باشیم، اختلال‌های اضطرابی مانند تغییرهای رفتاری و یادگیری را بهتر خواهیم شناخت و در اتخاذ راهکارهای پیشگیرانه موفق‌تر عمل خواهیم کرد. از این رو، انجام پژوهش‌ها و آزمایش‌های کنترل شده‌ای که بتواند پاسخگوی مسائل موجود در این زمینه باشد، ضروری به نظر می‌رسد. پاسخ به سوال‌های موجود در حوزه شناختی و رفتاری استرس نه تنها برای فهم علمی ما اهمیت دارد، بلکه تعدادی از موضوع‌های مهم را نیز روشن می‌کند. با توجه به اینکه تاکنون، تأثیر استرس محدودیت حرکتی به همراه تمرین‌های شنا بر یادگیری و حافظه فضایی بررسی نشده بود، بنابراین، تحقیق حاضر با هدف بررسی آثار استرس بر فعالیت‌های رفتاری و بکارگیری فعالیت ورزشی شنا که پیشتر اشاره شده می‌تواند علایم ناشی از استرس متوسط مزمن را بهبود بخشد (۲۲) و سبب افزایش حافظه غیرفضایی در رفتار بازشناسی اشیا شود (۲۳).

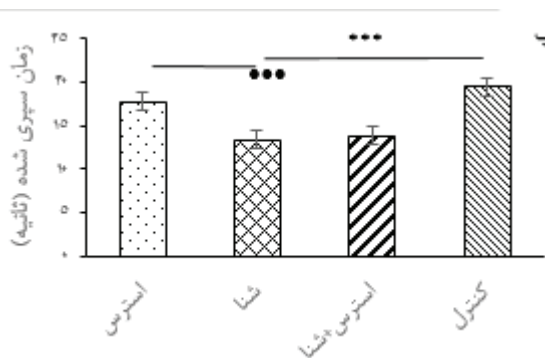
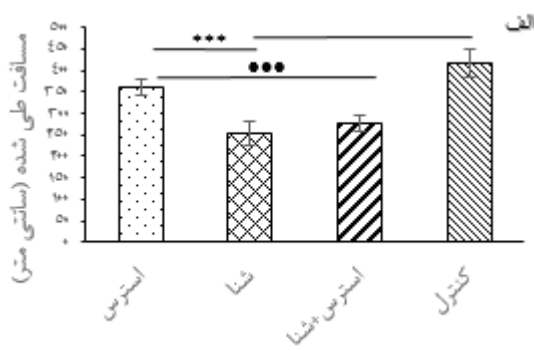
## مواد و روش‌ها:

طرح تحقیق به صورت درون-بین گروهی بوده و به شیوه تجربی اجرا شد. جامعه آماری این تحقیق را رت‌های صحرایی بالغ از نژاد آلبینو-ویستار با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم که از بخش پرورش حیوان‌های آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه شدند، تشکیل دادند. از این میان، ۲۸ رت نر به شیوه تصادفی ساده، به چهار گروه (استرس، تمرین شنا، استرس+شنا و کنترل) تقسیم شدند. در صورت هر گونه مشکل یا اختلال در رت‌ها در طول روند اجرای پژوهش، از پژوهش خارج می‌شدند. محل نگهداری حیوان‌ها دارای دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و دمای  $25 \pm 2$  سانتی‌گراد بود. آب و غذا به مقدار کافی در اختیار حیوان‌ها قرار داشت. تمامی آزمایش‌ها بر اساس اصول کمیته اخلاق انستیتو پاستور ایران و مطابق با بیانیه هلسینکی در باره نگهداری و استفاده از حیوان‌های آزمایشگاهی انجام شد.

## ابزارهای استفاده شده در این تحقیق به شرح زیر بود:

دستگاه (Morris Water Maze) برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی رت به همراه نرم‌افزار Etho-vision؛ محدودکننده پلاستیکی، برای اعمال استرس؛ تانک آب برای اعمال تمرین شنا بود. پس از جدا کردن پلاسماي خون، دستگاه سانتریفیوژ روی دمای ۴ درجه تنظیم و بعد از گذشت زمان نسبی ۱۰ دقیقه و رسیدن به دمای موردنظر نمونه‌های خونی برای جداسازی سرم خون در داخل

نتایج مقایسه بین گروه‌ها نشان داد تفاوت معناداری در اکتساب وجود داشت (بررسی دقیق‌تر نتایج آزمون تعقیبی LSD  $(F_{(3, 27)} = 8.53, P = 0.0004)$ ؛ با بررسی دقیق‌تر نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد (شکل ۲ الف) که کمترین مسافت طی شده مربوط به گروه تمرین شنا  $(359.06 \pm 52.32)$  بود که اختلاف معناداری با گروه استرس  $(415.43 \pm 89.17)$  داشت (به ترتیب؛  $P = 0.007$ ؛  $P = 0.0001$ ). اما بین گروه تمرین شنا و گروه استرس+شنا  $(277.36 \pm 51.36)$  تفاوت معناداری وجود نداشت ( $P = 0.51$ ). همچنین نتیجه جالب توجه اینکه شنا بعد از استرس در تعدیل آثار استرس به تنهایی مفید بوده و سبب کاهش معنادار مسافت شد ( $P = 0.03$ ) و نسبت به گروه کنترل نیز کاهش معناداری داشت ( $P = 0.001$ ). با این حال، با بررسی نتایج فراخوانی مشاهده شد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود ندارد و آثار تمرین‌های شنا به تنهایی و بعد از استرس پایداری معناداری نداشته است ( $F_{(3, 27)} = 2.52, P = 0.08$ ).



شکل ۲. مسافت طی شده (الف) و زمان سپری شده (ب) در مرحله اکتساب را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. (\*\*\*) اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.001$  بین گروه شنا با دیگر گروه‌ها و (●●●) اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.001$  بین گروه استرس+شنا با دیگر گروه‌ها.

در مقایسه زمان سپری شده بین گروه‌ها نیز تفاوت معناداری در اکتساب وجود داشت ( $F_{(3, 27)} = 8.24, P = 0.0001$ )؛ با بررسی دقیق‌تر نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد (شکل ۲ ب) که کمترین زمان سپری شده مربوط به گروه تمرین شنا  $(173.36 \pm 43.32)$  بود که اختلاف معناداری با گروه استرس  $(197.45 \pm 24.45)$  داشت (به ترتیب؛  $P = 0.006$ ؛  $P = 0.0003$ ). اما بین گروه تمرین شنا و گروه استرس+شنا  $(137.80 \pm 19.91)$  تفاوت معناداری وجود نداشت ( $P = 0.76$ ). در بعد زمان نیز مانند مسافت طی شده، شنا بعد از استرس آثار تعدیلی بر استرس به تنهایی داشت و سبب سرعت بهتر رسیدن به سکوی هدف شد ( $P = 0.01$ ) و نسبت به گروه کنترل نیز کاهش معناداری داشته است ( $P = 0.001$ ). با این حال، با بررسی نتایج فراخوانی مشاهده شد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها وجود ندارد و آثار تمرین‌های شنا به تنهایی و بعد از استرس پایداری معناداری نداشته است ( $F_{(3, 27)} = 2.29, P = 0.10$ ).

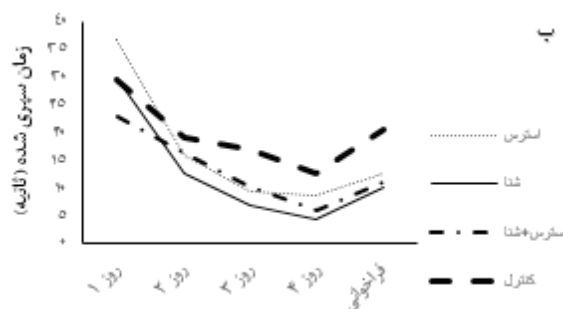
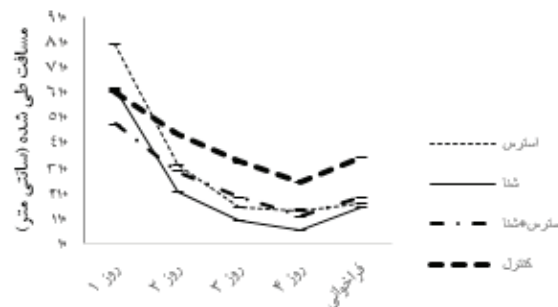
قابل ذکر است که نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه در آزمون کاوش نیز تفاوت

واریانس با اندازه‌گیری تکراری استفاده شد. از تحلیل واریانس یکطرفه نیز برای بررسی مقایسه بین گروهی و آزمون تعقیبی Least Significant Difference (LSD) در سطح معناداری  $P \leq 0.05$  استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS23 و برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Excell2016 استفاده شد.

### یافته‌ها:

گزارش میزان کورتیکوسترون در گروه استرس  $(M = 3.14, SE = 9.13)$  در مقایسه با گروه کنترل  $(M = 0.729, SE = 0.72)$  نشان داد که اختلاف معناداری بین آن‌ها وجود داشت ( $F_{(3, 27)} = 2.44, P = 0.004$ ). بنابراین از اعمال دقیق استرس و تغییر کورتیکوسترون اطمینان حاصل شد.

پس از نرمال بودن داده‌ها و برابری واریانسها ( $P \geq 0.05$ ) برای بررسی تغییرهای درون گروهی نتایج آزمون تعقیبی LSD در تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد (شکل ۱ الف) مسافت طی شده در گروه استرس از روز اول تا روز آخر  $(P = 0.00009)$  در اکتساب و روز فراخوانی  $(P = 0.00001)$  کاهش معناداری داشته است. همچنین تمرین‌های شنا به کاهش معنادار مسافت از روز اول تا روز چهارم در جلسه اکتساب ( $P = 0.001$ ) و روز فراخوانی ( $P = 0.003$ ) منجر شد. در گروهی که تمرین‌های شنا را بعد از استرس انجام دادند نیز نتایج مشابهی مشاهده شد و در گروه کنترل کاهش معنادار تنها از روز اول تا روز چهارم مشاهده شد ( $P = 0.002$ ) و تداوم معنادار تا روز فراخوانی مشاهده نشد ( $P = 0.052$ ).



شکل ۱. تغییرات درون گروهی در متغیرهای مسافت طی شده (الف) و زمان سپری شده (ب) را در گروه‌های استرس، شنا، استرس+شنا و کنترل نشان می‌دهد.

همچنین، مدت زمان سپری شده برای رسیدن به سکوی هدف (شکل ۱ ب) در گروه استرس از روز اول تا روز آخر  $(P = 0.00009)$  در اکتساب و روز فراخوانی  $(P = 0.0002)$  کاهش معناداری داشت. علاوه بر این، تمرین‌های شنا به کاهش معنادار مسافت از روز اول تا روز چهارم در جلسه اکتساب ( $P = 0.001$ ) و روز فراخوانی  $(P = 0.007)$  منجر شد. در گروهی که شنا+استرس نیز نتایج مشابهی از روز اول تا روز آخر در اکتساب ( $P = 0.00003$ ) و روز فراخوانی ( $P = 0.003$ ) مشاهده شد و در گروه کنترل کاهش معنادار تنها از روز اول تا روز چهارم مشاهده شد ( $P = 0.002$ ) و تداوم معنادار تا روز فراخوانی مشاهده نشد ( $P = 0.09$ ).

و استرس+شنا مشاهده نشد که این امر میتواند به دلیل نوع استرس متناسب با آزمون اشاره کرد. طبق تحقیق‌های گذشته، این نوع استرس در یادگیری اجتنابی آثار تخریبی داشته و به تفاوت با گروه کنترل منجر شده است. با این حال در این پژوهش، آثار پیش رونده در یادگیری فضایی مشاهده شد. از دیگر دلایل‌های احتمالی نبود تفاوت بین گروه کنترل و استرس+شنا می‌توان به تمرین شنا در ماز آبی دیگر (مشابهت با آزمون اصلی) به جای استرخاشی جداگانه اشاره کرد.

در باره توجیه نتایج مربوط به شنا و آثار آن بر حافظه گزارش شده است که تمرین‌های بدنی آثار سودمندی بر انواع گوناگون حافظه، از جمله حافظه فضایی (۳۶)، نوروزن هیپوکمپ در بلندمدت (۱۷) alternating daily exercise، افزایش حافظه بازشناسی (۱۸)، تمرکز انتقال‌دهنده‌های عصبی (۳۹) و تکثیر سلول‌های عصبی (۱۴) شده است. هر کدام یا تمام این تغییرها می‌تواند در بهبود اجرای تکلیف داده شده مشارکت کند. در تحقیق‌های Van praag نیز نشان داده شده است که فعالیت بدنی تعداد سلول‌های جدید را در شکنج دندان‌های افزایش می‌دهد و سبب ارتقای عملکرد آزمون‌های یادگیری فضایی می‌شود. این نتایج در تحقیق‌های Jizi Jin و همکاران (۲۰۰۸) که اثر تمرین بدنی اختیاری بر تولید سلول‌های جدید در هیپوکمپ در موقعیت‌های محرومیت-استروژن را مشاهده کرده‌اند، تایید شده است (۴۰). تمرین بدنی، نوروزن، شکل‌پذیری و تکثیر دندریتها در هیپوکمپ را تسهیل می‌کند (۱۴). فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان را افزایش و استرس اکسایشی در مغز را تقلیل می‌دهد از طریق تولید ترکیب‌های حفاظت‌کننده عصب، افزایش جریان خون به مغز و بهبود رشد و بقای نرون‌ها و کاهش خطر بیماری‌های قلب و عروق، ممکن است یک عامل محافظ در برابر صدمه‌های شناختی خفیف باشد (۴۴). نتیجه‌گیری کلی: در نهایت نتیجه شنا متعاقب استرس، نسبت به استرس به تنهایی تاییدی بر یادگیری مناسب داشت که با مطالب مرتبط در بخش آثار سودمند فعالیت بدنی قابل توجیه است. با این حال برتری معنادار حافظه نشان و آثار موقتی و عدم تثبیت و تحکیم حافظه میتواند به دلیل نوع پروتکل طراحی شده شنا باشد که ممکن است در صورتی که این مداخله بیشتر میشد و زمان بیشتری رت‌ها تحت مداخله شنا قرار میگرفتند، تداوم آثار رویت میشد. بنابراین به نظر میرسد در پژوهش‌های آتی بکارگیری نوع متفاوتی از مداخله برنامه تمرینی، یا اختصاص وقت بیشتر به آن و همچنین، کاهش بارخستگی تمرین بلافاصله بعد از استرس (انجام تمرین در فواصل متفاوت از استرس) بتواند تداوم بیشتری در حافظه و یادگیری ایجاد کند که جای بررسی دارد. همچنین میتوان نوع استرس و پروتکل به گونه‌ای اعمال شود که به جای آثار تقویتی، آثار منفی داشته باشد و در این صورت تمرین میتواند نقش برجستهای داشته باشد. با توجه به اینکه در این پژوهش، بررسی کورتیکوسترون، برای اطمینان از استرس تنها در گروه کنترل و تحت استرس بررسی و تایید شد، بررسی این فاکتور در گروه‌های دیگر مانند شنا می‌توانست به بهره‌وری مناسب در بحث کمک کند که پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی به آن توجه شود.

### نتیجه‌گیری:

در مجموع نتایج این پژوهش نشان داد که شنا سبب بهبود حافظه و یادگیری فضایی شده و همراهی تمرین‌های شنا با شرایط استرس‌زا می‌تواند آثار استرس را تعدیل کند.

### تشکر و قدردانی:

از تمامی کارکنان انستیتو پاستور تهران و به ویژه سرکار خانم چوپانی که در آموزش و کار با دستگاه MWM محققان را یاری کردند، سپاسگزاری می‌کند

معنیداری را بین گروه‌ها در آزمون کاوش در هیچ کدام از پارامترهای مربوطه یعنی درصد زمان سپری شده ( $F_{(۳, ۲۷)} = ۲/۴۱, P = ۰/۰۹$ )؛ تعداد دفعه‌های ورود به ربع هدف ( $F_{(۳, ۲۷)} = ۱/۶۵, P = ۰/۶۹$ )؛ و تعداد دفعه‌های عبور از روی سکوی پنهان ( $F_{(۳, ۲۷)} = ۱/۵۸, P = ۰/۲۱$ ) نشان نداد. همچنین، نتایج آزمون آشکار تفاوت معناداری را بین گروه‌ها نشان نداد ( $P \geq ۰/۰۵$ )

### بحث:

نتایج پژوهش حاضر در سه حیطة قابل تامل بود. آثار که استرس بر حافظه و فراخوانی داشت، قابل توجه و نشان داده شد که استرس میتواند آثار سودمندی بر یادگیری و حافظه فضایی داشته باشد. شنا به عنوان تمرین بدنی میتواند سبب بهبود اکتساب و تحکیم حافظه شود و در نهایت اینکه شنا متعاقب استرس میتواند نقش تعدیل‌کننده و تسریع‌دهنده در حافظه و یادگیری فضایی نسبت به استرس باشد. قبل از بحث در مورد نتایج، ذکر این نکته که رت‌ها با توجه به آزمون آشکار، دارای هیچگونه مشکلات حافظه‌ای و اختلال بینایی نبودند ما را بر آن میدارد که هر گونه تاثیر احتمالی مداخله‌های این پژوهش را ناشی از یادگیری و حافظه فضایی بدانیم. در راستای نتایج استرس و حافظه میتوان این‌گونه بیان کرد که چنانچه در مقدمه اشاره شد آثار استرس پیش از یادگیری بحث‌برانگیز است، چراکه برخی از مطالعه‌ها که همسو با نتایج این پژوهش بوده تقویت (۲۹،۳۰) و برخی پژوهش‌های ناهمسو، آثار تخریبی استرس پیش از یادگیری بر حافظه فضایی و رویدادی وابسته به هیپوکمپ را گزارش کرده‌اند (۷،۹). در میان مطالعه‌هایی که اثر استرس را به طور دقیق بر یادگیری فضایی در MWM گزارش کرده‌اند، به دلایل گوناگون، استرس مزمن آثار چندگانهای داشته است. یک ماه استرس غیر منتظره (۳۱)، یا محدودیت حرکتی به مدت هشت هفته (۳۲)، و یا هفت روز (۲۵)، یادگیری را مختل کرد. در مقابل، استرس غیرمنتظره برای ۱۰ روز (۳۳)، یا ریکاوری پس از یک ماه استرس غیر منتظره (۳۱)، یادگیری را تسهیل کرد. همچنین استرس مزمن محدودیت حرکتی (روزانه شش ساعت / ۲۱ روز)، هیچ تاثیری را نشان نداد (۳۴). تفسیر احتمالی نتایج مختلف این است که نوع عامل استرس زا و طول دوره عاملی موثر است. مثلا قرار گرفتن در معرض نور مداوم به مدت ۲۱ روز یا محدودیت حرکتی برای ۱۰ روز، ممکن است در مقایسه با ۲۱ روز محدودیت حرکتی یا پنج ماه نگره‌داری در شرایط ناپایدار، از شدت کمتری برخوردار باشد. در پژوهش موسوی و همکاران (۲۰۰۷)، که روزانه دو ساعت استرس بی‌حرکتی به مدت سه هفته سبب تخریب یادگیری شد، علاوه بر تاثیر منفی استرس در مرحله اکتساب، در این تحقیق تاثیر تخریبی استرس بر حافظه نیز مشاهده شد (۲۵). از دلایل ناهمسوئی این پژوهش می‌توان به مدت زمان پروتکل اشاره کرد. با این حال، در تحقیق رحمانی (۲۰۱۳) با وجود همسانی پروتکل استرس (دو ساعت  $\times$  هفت روز) نتایج با تحقیق حاضر همسان نیست (۳۵). یکی از دلایل این ناهمسوئی ممکن است به چگونگی و شرایط اعمال استرس در تحقیق رحمانی مربوط باشد. از دیگر دلایل مغایر بودن با سایر پژوهش‌ها نیز میتوان به نژاد متفاوت رت (اسپرگ داوولی) و نوع استرس متفاوت (محدود کردن حیوان در تور سیمی) (۳۴) و استرس غیر منتظره (۳۳) اشاره کرد. در مجموع، با توجه به آنچه Conrad (۲۰۱۰) اشاره کرده است به نظر میرسد مولفه‌های انگیزختگی متوسط به بالا ممکن است یادگیری فضایی را تسهیل کنند (۶) و در این پژوهش میتوان شدت استرس ایجاد شده را از حد متوسط بالاتر در نظر گرفت. از دیگر نتایج این پژوهش در خصوص پیشرفت گروه کنترل، می‌توان به عامل تمرین اشاره کرد که اگرچه تحت هیچ مداخله استرسی یا تمرین‌های ویژه شنا قرار نگرفتند، ولی تمرین‌های روزانه در MWM، خود سبب کسب و فراخوانی شده است. با این حال، در مقام قیاس، گروه کنترل تنها با گروه شنا اختلاف معناداری داشت و اختلافی بین آن با گروه استرس

## منابع:

- Vorhees C V., Williams MT. Assessing Spatial Learning and Memory in Rodents. *ILAR J* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Jan 12];55(2):310–32. Available from: <https://academic.oup.com/ilarjournal/article-lookup/doi/10.1093/ilar/ihu013>
- Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus [Internet]. 2004 [cited 2019 Jan 12]. Available from: [www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0406344101](http://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0406344101)
- Mackay C, Cox T, Burrows G, Lazzarini T. An inventory for the measurement of self-reported stress and arousal. *Br J Soc Clin Psychol* [Internet]. 1978 Sep 1 [cited 2018 Nov 4];17(3):283–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2044-8260.1978.tb00280.x>
- Coballase-Urrutia E, Navarro L, Ortiz JL, Verdugo-Díaz L, Gallardo JM, Hernández ME, et al. Static Magnetic Fields Modulate the Response of Different Oxidative Stress Markers in a Restraint Stress Model Animal. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 May 14 [cited 2019 Jan 12];2018:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/3960408/>
- Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 20];16:1057–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900385>
- Conrad CD. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Jun 30 [cited 2019 Jan 12];34(5):742–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584609003893>
- De Souza Balk R, Hinerasky Da Silva M, Bridi JC, Rodrigues Carvalho N, De Lima Portella R, Dobrachinski F, et al. Effect of repeated restraint stress and clomipramine on Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity and behavior in rats. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 13];29:909–16. Available from: [https://ac.els-cdn.com/S0736574811001006/1-s2.0-S0736574811001006-main.pdf?\\_tid=33f8a253-db0f-4c41-be98-aa21d68af17f&acdnat=1539421701\\_af79760b0a3b5a2c263451879234ad41](https://ac.els-cdn.com/S0736574811001006/1-s2.0-S0736574811001006-main.pdf?_tid=33f8a253-db0f-4c41-be98-aa21d68af17f&acdnat=1539421701_af79760b0a3b5a2c263451879234ad41)
- Mirzarazi Dehaghi R, Safavi Homami S, Alaei H. The Comparison of Immobilization Stress on Learning and Spatial Memory in Young and Old Male Rats. *Sport Sci Res Inst* [Internet]. 2018 Jul 23 [cited 2019 Jan 20];10(32):165–78. Available from: [http://mbj.ssric.ac.ir/article\\_1202\\_en.html](http://mbj.ssric.ac.ir/article_1202_en.html)
- Afshari N, Tahmasebi S. Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences Investigating the effect of chronic stress on motor function and the role of non-pharmaceutical interventions of aerobic exercise and rhythmic-melodic stimuli [Internet]. Vol. 3, *Env. Pharmacol. Life Sci.* 2014 [cited 2018 Nov 26]. Available from: [http://www.bepls.com/vol3\\_spl\\_IV/7.pdf](http://www.bepls.com/vol3_spl_IV/7.pdf)
- Afshari N, Tahmasebi Boroujeni S, Naghdi N, Hemayat Talab R. The Effect of Immobilization Stress on Learning and Spatial Memory and the Protective Role of Physical Activity in Male Rats. *J Mot Learn Mov* [Internet]. 2014 Sep 23 [cited 2018 Oct 13];6(3):327–45. Available from: [https://jmlm.ut.ac.ir/article\\_51872.html](https://jmlm.ut.ac.ir/article_51872.html)
- Zoladz PR, Clark B, Warnecke A, Smith L, Tabar J, Talbot JN. Pre-learning stress differentially affects long-term memory for emotional words, depending on temporal proximity to the learning experience. *Physiol Behav* [Internet]. 2011 Jul 6 [cited 2018 Oct 13];103(5):467–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003193841100031X>
- Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast* [Internet]. 2007 Apr 12 [cited 2018 Nov 28];2007:78970. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060012>
- Yap JJ, Miczek KA. Stress and rodent models of drug addiction: role of VTA–accumbens–PFC–amygdala circuit. *Drug Discov Today Dis Model* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2018 Oct 13];5(4):259–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1740675709000243>
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2018 Oct 13];2(3):266–70. Available from: [http://www.nature.com/articles/nn0399\\_266](http://www.nature.com/articles/nn0399_266)
- Haack D, Luu H, Cho J, Chen MJ, Russo-Neustadt A. Exercise reverses chronic stress-induced Bax oligomer formation in the cerebral cortex. *Neurosci Lett* [Internet]. 2008 Jun 27 [cited 2018 Oct 13];438(3):290–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394008005703>
- Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Brief Communication Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. 2005 [cited 2018 Oct 13]. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/jneuro/25/38/8680.full.pdf>
- Nguemni C, McDonald MW, Jeffers MS, Livingston-Thomas J, Lagace D, Corbett D. Short- and Long-term Exposure to Low and High Dose Running Produce Differential Effects on Hippocampal Neurogenesis. *Neuroscience* [Internet]. 2018 Jan 15 [cited 2018 Oct 13];369:202–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452217308205>
- Feter N, Spanevello RM, Soares MSP, Spohr L, Pedra NS, Bona NP, et al. How does physical activity and different models of exercise training affect oxidative parameters and memory? *Physiol Behav* [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2019 Jan 20];201:42–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938418305791#bb0120>
- Modaberi S, Shahbazi M, Dehghan M, Naghdi N. The role of mild treadmill exercise on spatial learning and memory and motor activity in animal models of ibotenic acid-induced striatum lesion. *Sport Sci Health* [Internet]. 2018 Dec 19 [cited 2019 Jan 20];14(3):587–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11332-018-0467-9>
- Kennedy SL, Nickerson M, Campisi J, Johnson JD, Smith TP, Sharkey C, et al. Splenic norepinephrine depletion following acute stress suppresses in vivo antibody response. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2018 Dec 1];165(1–2):150–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572805001736>
- 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 Cienc* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Oct 24];80(2):301–9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-37652008000200008&lng=en&tln=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652008000200008&lng=en&tln=en)
- Liu W, Sheng H, Xu Y, Liu Y, Lu J, Ni X. Swimming exercise ameliorates depression-like behavior in chronically stressed rats: Relevant to proinflammatory cytokines andIDO activation. *Behav Brain Res* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Jan 28];242:110–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432812008315>
- Lima DD de, Dal Magro DD, Cruz JN da, Pereira da Cruz JG. The ef-

- fects of swimming exercise on recognition memory for objects and conditioned fear in rats. *Acta Sci Heal Sci* [Internet]. 2012 Sep 5 [cited 2019 Jan 28];34(2). Available from: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/4378>
24. Chrousos GP. Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response: The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1998 Jun 30 [cited 2019 Sep 4];851(1 STRESS OF LIF):311–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9668623>
25. Moosavi M, Naghdi N, Maghsoudi N, Zahedi Asl S. Insulin protects against stress-induced impairments in water maze performance. *Behav Brain Res* [Internet]. 2007 Jan 25 [cited 2018 Oct 13];176(2):230–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432806005328>
26. Fushimi T, Tayama K, Fukaya M, Kitakoshi K, Nakai N, Tsukamoto Y, et al. The Efficacy of Acetic Acid for Glycogen Repletion in Rat Skeletal Muscle after Exercise. *Int J Sports Med* [Internet]. 2002 Apr 26 [cited 2018 Dec 1];23(3):218–22. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-23172>
27. DastAmooz S, Tahmasebi Boroujeni S, Shahbaz M, Vali Y. Physical activity as an option to reduce adverse effect of EMF exposure during pregnancy. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Sep 4];71:10–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073657481830073X>
28. KO I-G, KIM S-E, KIM T-W, JI E-S, SHIN M-S, KIM C-J, et al. Swimming exercise alleviates the symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in spontaneous hypertensive rats. *Mol Med Rep* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2019 Sep 4];8(2):393–400. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2013.1531>
29. Smeets T, Giesbrecht T, Jelicic M, Merckelbach H. Context-dependent enhancement of declarative memory performance following acute psychosocial stress. *Biol Psychol* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2018 Oct 13];76(1–2):116–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051107001147>
30. Schwabe L, Dalml S, Schächinger H, Oitzl MS. Chronic stress modulates the use of spatial and stimulus-response learning strategies in mice and man. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2018 Oct 13];90(3):495–503. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742708001299?via%3Dihub>
31. Sousa N, Lukoyanov † N V, Madeira MD, Almeida OFX, Paula-Barbosa MM. Reorganization of The Morphology of Hippocampal Neurites And Synapses After Stress-Induced Damage Correlates with Behavioral Improvement [Internet]. Vol. 97, *Neuroscience*. 2000 [cited 2018 Oct 13]. Available from: [www.elsevier.com/locate/neuroscience](http://www.elsevier.com/locate/neuroscience)
32. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T. Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice. *Behav Brain Res* [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 13];211:178–84. Available from: [https://ac.els-cdn.com/S0166432810002147/1-s2.0-S0166432810002147-main.pdf?\\_tid=9d2e875b-7392-4df1-8947-4eea05886790&acdnat=1539428244\\_30ba4c0e1b74133671d880d69f05baaa](https://ac.els-cdn.com/S0166432810002147/1-s2.0-S0166432810002147-main.pdf?_tid=9d2e875b-7392-4df1-8947-4eea05886790&acdnat=1539428244_30ba4c0e1b74133671d880d69f05baaa)
33. Gouirand AM, Matuszewich L. The effects of chronic unpredictable stress on male rats in the water maze. *Physiol Behav* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2018 Oct 13];86(1–2):21–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938405002623#!>
34. Wright RL, Conrad CD. Enriched environment prevents chronic stress-induced spatial learning and memory deficits. *Behav Brain Res* [Internet]. 2008 Feb 11 [cited 2018 Oct 13];187(1):41–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432807004408>
35. Rahmani A, Sheikh M, Hemayat Talab R, Naghdi N. The Effect of Exercise Training on Stress-Induced Changes in Learning. *J Arak Univ Med Sci* [Internet]. 2013 [cited 2018 Dec 1];16(1):52–64. Available from: <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-1916-en.html>
36. Hajisoltani R, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Ghaderdoost B, Bandedgi AR, Motamedi F. The glucocorticoid system is required for the voluntary exercise-induced enhancement of learning and memory in rats. *Behav Brain Res* [Internet]. 2011 May 16 [cited 2018 Oct 13];219(1):75–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016643281000803X>
37. Barnes CA, Forster MJ, Fleshner M, Ahanotu EN, Laudenslager ML, Mazzeo RS, et al. Exercise does not modify spatial memory, brain autoimmunity, or antibody response in aged F-344 rats. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1991 Jan 1 [cited 2018 Oct 24];12(1):47–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/019745809190038L>
38. Holschneider DP, Yang J, Guo Y, Maarek J-MI. Reorganization of Functional Brain Maps After Exercise Training: Importance of Cerebellar-Thalamic-Cortical Pathway. *Brain Res* [Internet]. 2007 [cited 2018 Oct 24];1184:96–107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692362/pdf/nihms36064.pdf>
39. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and Brain Neurotransmission. *Sport Med* [Internet]. 1995 Sep [cited 2018 Oct 24];20(3):160–88. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-199520030-00004>
40. Jin J, Jing H, Choi G, Oh MS, Ryu JH, Jeong J-W, et al. Voluntary exercise increases the new cell formation in the hippocampus of ovariectomized mice. *Neurosci Lett* [Internet]. 2008 Jul 18 [cited 2018 Oct 24];439(3):260–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394008006009>
41. Aksu I, Topcu A, Camsari UM, Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci Lett* [Internet]. 2009 Mar 20 [cited 2018 Oct 24];452(3):281–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394008012822>
42. Navarro A, Boveris A, Bández MJ, Sánchez-Pino MJ, Gómez C, Muntané G, et al. Human brain cortex: mitochondrial oxidative damage and adaptive response in Parkinson disease and in dementia with Lewy bodies. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2018 Oct 24];46(12):1574–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584909001294>
43. Salim S, Sarraj N, Taneja M, Saha K, Tejada-Simon MV, Chugh G. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. *Behav Brain Res* [Internet]. 2010 Apr 2 [cited 2018 Oct 24];208(2):545–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432810000070>
44. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2018 Oct 24];67(1):71–