

## The effect of exercise training on stress-induced changes in learning

Rahmani A(M.Sc)<sup>1</sup>, Sheikh M(Ph.D)<sup>2</sup>, Hemayat Talab R(Ph.D)<sup>2</sup>, Naghdi N(Ph.D)<sup>3\*</sup>

1- Department of Motor Behavior, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 25 Aug 2012, Accepted: 31 Oct 2012

### Abstract

**Background:** Exercise can counteract the negative effects of stress, but variations in exercise protocols and intensities have generated different results. The purpose of this study was to investigate the effect of immobilization stress on cognitive performance and the moderating role of exercise.

**Materials and Methods:** In this experimental study, adult Albino-Wistar rats were randomly assigned to 5 groups. The animals underwent immobilization stress (2 hours per day×7 day), exercise (30 minutes per day×7 day), or no intervention. The rats were trained and tested using Morris water maze.

**Results:** The control group had better performance than the stress group in acquisition ( $p<0.01$ ) and recall ( $p<0.05$ ) in Morris water maze. There was not a significant difference between exercise-stress and control groups in water maze performance. Stress increased corticosterone levels ( $p<0.001$ ), but exercise had a significant effect on decrement of corticosteron levels ( $p<0.001$ ). Also, despite the absence of a significant difference between sham and exercise groups in the acquisition stage, the exercise group had a better performance in the recall stage ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Immobilization stress can impair acquisition and mild exercise has a protective effect against stress-induced negative effects. Corticosterone may be a major mediator in the protective effect of exercise against stress-induced cognitive impairment. In addition, the role of exercise in retrieval of past experiences is more prominent than their acquisition.

**Keywords:** Aerobic exercise, Immobilization stress, Spatial learning

\*Corresponding author:

Address: Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Email: nnaghdi.ir@yahoo.com

## تأثیر ورزش بر تغییرات یادگیری متعاقب استرس

احمد رحمانی<sup>1</sup>، محمود شیخ<sup>2</sup>، رسول حمایت طلب<sup>2</sup>، ناصر نقدی<sup>3\*</sup>

1- دانشجوی دکتری رفتار حرکتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

2- دانشیار، گروه رفتار حرکتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

3- استاد، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 91/6/4 تاریخ پذیرش: 91/8/10

## چکیده

**زمینه و هدف:** ورزش می‌تواند با اثرات منفی استرس مقابله کند، اما پروتکل‌های مختلف و شدت‌های متفاوت تمرین، برای تعدیل اثرات استرس، نتایج گوناگونی را در برداشته است. هدف این پژوهش بررسی تأثیر استرس بی‌حرکتی بر عملکرد شناختی و نقش تعدیل کننده ورزش بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع تجربی می‌باشد که در آن رت‌های نر بالغ نژاد آلبینو - ویستار به صورت تصادفی در 5 گروه جایگزین شدند و بر حسب نوع گروه در معرض مداخله استرس از نوع بی‌حرکتی (2 ساعت در روز 7× روز)، ورزش ملایم (30 دقیقه در روز 7× روز) و یا بدون مداخله، قرار گرفتند. آموزش و آزمون حیوانات با استفاده از ماز آبی موریس انجام شد.

**یافته‌ها:** گروه استرس در مراحل اکتساب ( $p < 0/05$ ) و به یادآوری ( $p < 0/05$ ) عملکرد ضعیف‌تری نسبت به گروه کنترل در ماز آبی موریس داشت. گروه ورزش - استرس و گروه کنترل نیز عملکرد متفاوتی نداشتند. استرس، سطح کورتیکوسترون سرم را به طور معنی‌داری افزایش داد ( $p < 0/001$ )، اما ورزش باعث کاهش معنی‌دار سطوح کورتیکوسترون شد ( $p < 0/001$ ). همچنین، بین عملکرد گروه ورزش و شم در مرحله اکتساب تفاوتی وجود نداشت. اما در مرحله به یادآوری، عملکرد شناختی گروه ورزش بهتر از گروه شم بود ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** یک هفته استرس بی‌حرکتی موجب تخریب یادگیری در مرحله اکتساب می‌شود و ورزش با شدت پایین می‌تواند از اثرات منفی استرس جلوگیری کند. در تأثیر حفاظتی ورزش در برابر اثرات تخریبی استرس، ممکن است کورتیکوسترون واسطه اصلی باشد. همچنین، نقش ورزش در به یادآوری تجربیات گذشته مشهودتر از اکتساب آن تجربیات است.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، استرس بی‌حرکتی، یادگیری فضایی

\*نویسنده مسئول: تهران، انستیتو پاستور ایران، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

Email: mnaghdi.ir@yahoo.com

## مقدمه

استرس یک پاسخ عام به هرگونه استرسور محیطی (اعم از داخلی یا خارجی) وارد بر بدن است (1) که با تغییرات مختلف فیزیولوژیکی، روان‌شناختی و شناختی همراه است. تحقیقات نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض استرس، اثرات پیچیده‌ای بر یادگیری و حافظه دارد. ادبیات موجود در این حوزه نتایج مختلفی را ارائه می‌نماید. گزارش‌های حاصل از پژوهش‌ها حاکی از آن است که استرس می‌تواند یادگیری و حافظه را بهبود بخشیده، تخریب کرده، و یا هیچ تأثیری بر آن نداشته باشد (2، 3). این نتایج متناقض را می‌توان به بسیاری از متغیرها از جمله ماهیت و طول مدت استرسور، میزان آزارنده بودن آن و ماهیت تکلیف و ویژگی‌های آزمودنی، مانند سن و جنسیت نسبت داد (4). بر اساس چندین گزارش، استرس از نوع شوک الکتریکی و محدودیت حرکتی (Restraint stress) می‌تواند یادگیری را تسهیل کند. از سوی دیگر، استرس می‌تواند موجب تغییراتی در مورفولوژی هیپوکمپ رت‌ها و پریمات‌ها شود (5). این تغییرات شامل عقب نشینی دندریت‌های راسی در ناحیه CA3 هیپوکمپ، پس از استرس محدودیت حرکتی دراز مدت (6، 7) یا استرس مزمن اجتماعی (7) است. هم‌چنین استرس می‌تواند تعداد و شکل دندریت‌های هیپوکمپ را تغییر دهد (8). دوره‌های طولانی استرس می‌تواند موجب مرگ سلولی نیز شود. عقیده بر این است که بسیاری از این قبیل تغییرات ساختاری متعاقب استرس، در تخریب اعمال هیپوکمپ مانند حافظه و یادگیری فضایی دخیل هستند (5). مثلاً یک هفته استرس محدودیت حرکتی (2 ساعت در روز)، عملکرد فضایی رت‌های 5-6 ماهه را در ماز آبی موریس تخریب کرده و میزان کورتیکوسترون سرم را افزایش داد (9). در تحقیق حاضر نیز اثر یک هفته استرس محدودیت حرکتی بر یادگیری و حافظه رت‌های بالغ (3 ماهه) بررسی شده است. این پژوهش با رویکردی متفاوت به ارزیابی اثر استرس بر یادگیری در طول زمان می‌پردازد.

از طرف دیگر، ورزش به عنوان رویدادی که اثرات جسمانی و روانی مفیدی دارد، همواره مورد توجه قرار گرفته است. ورزش تولید نرون‌های جدید در هیپوکمپ را افزایش داده و انواع خاصی از یادگیری و حافظه را بهبود می‌بخشد (10). فعالیت جسمانی منظم اثرات مفیدی بر سلامت و عملکرد عصبی داشته و نیز می‌تواند نرون‌ها را از آسیب‌های گوناگون مصون بدارد. ورزش می‌تواند سرعت یادگیری و تشکیل حافظه را افزایش داده و عملکرد شناختی را بهبود بخشد (11)، هم‌چنین پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ورزش از اثرات تخریبی استرس بر سیستم عصبی جلوگیری می‌کند (12). به عنوان نمونه سچتی و همکاران (2012) پس از بررسی پتانسیل درمانی ورزش، نشان دادند که تمرین اجباری، آسیب اکسیداتیو و فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان را در هیپوکمپ تنظیم می‌کند (13). هم‌چنین، ناکاجیما و همکاران نشان دادند که ورزش اختیاری از طریق افزایش پروتئین IGF-1 (Insulin Growth Factor-1)، اختلال در عملکرد شناختی ناشی از 8 هفته استرس محدودیت حرکتی (روزی 2 ساعت)، را تخفیف داده و تکثیر سلول در شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ را افزایش می‌دهد (14). در تحقیقی دیگر، کیم و همکاران نیز به این نتیجه رسیدند که 8 هفته دویدن اجباری، دارای اثر حفاظتی در برابر اختلالات تخریب کننده عصبی ناشی از تجویز کاینیک اسید و استرس است (15). ژانک و همکاران هم اعلام کردند که آمادگی قبلی با ورزش از طریق افزایش آنژیوژنز، جلوگیری از فعالیت بیش از حد گلوتامات، حفاظت از سد خونی مغزی و پیشگیری از مرگ سلولی، ممکن است افت عصبی مربوط به کم خونی و سکتة مغزی را کاهش داده و ظرفیت تحمل کم خونی را افزایش دهد (16). در سایر پژوهش‌ها نیز نقش پیش‌گیری کننده ورزش در افت حافظه ناشی از پیری (17)، تخریب حافظه و یادگیری در اثر دیابت (18) و نیز اثر مثبت ورزش بر یادگیری ماز آبی در مدل‌های حیوانی سندرم داون هم گزارش شده است (19).

با این حال، بر اساس برخی از گزارش‌ها، ورزش تنها در حیوانات سالمند تاثیر مثبت داشته و در حیوانات

جوان اثری ندارد(20). هم‌چنین در یک تحقیق ورزش تأثیر کمی در بهبود حافظه داشته و بر تکلیف بازشناسی شیء موثر نبود(21). از این رو، نظر به این که پژوهش حاضر نیز اثر ورزش بر حافظه و یادگیری رت‌های بالغ را می‌سنجد، نتایج این تحقیق می‌تواند در روشن شدن نقش ورزش به عنوان یک عامل پیش‌گیری از صدمات شناختی کمک‌کننده باشد. به علاوه، در اکثر تحقیقات از الگوی ورزش اختیاری استفاده شده و اثر ورزش اجباری، که بسیار شبیه به تمرین ورزشی انسان است، بر تغییرات شناختی به خوبی روشن نیست(22). در تمرین اجباری کنترل زمان، طول دوره و شدت دویدن ساده‌تر از دویدن آزادانه است و امکان کنترل حجم تمرین نیز وجود دارد(23). هم‌چنین، سرعت گام برداری در تمرین اختیاری سریع است اما طول دوره آن کوتاه می‌باشد در حالی که در تمرین اجباری گام‌ها آهسته‌تر، همسان‌تر، و دارای زمان طولانی‌تری است. این اختلاف اساسی بین دو نوع تمرین ممکن است موجب اثرات متفاوت این تمرینات بر مغز و رفتار شود(24).

برای ایجاد پاسخ‌های استرس چندین مدل استرس زای حیوانی، جسمانی یا روان‌شناختی، ابداع شده است. که در میان آنها استرس از نوع محدودیت حرکتی به عنوان یک مدل آزمایشی در جوندگان پذیرفته شده است، که پاسخ‌های غیر شرطی و اجتناب‌ناپذیر نروآندوکراین را بر می‌انگیزد. این پاسخ‌ها به وسیله افزایش معنی‌دار در میزان کورتیکوسترون پلازما مشخص می‌شود(25). تحقیقات نشان داده‌اند که مدل استرس محدودیت حرکتی می‌تواند باعث اختلال یادگیری و حافظه شود(9). با این حال همان‌طور که پیش‌تر گفته شد تأثیر استرس بر یادگیری و حافظه تحت تأثیر مدت، شدت و سن، قرار دارد. که این امر می‌تواند به عنوان دلیلی برای پژوهش‌های بیشتر در این زمینه باشد. در تحقیق حاضر از دو مدل استرس و ورزش برای آزمون این فرضیه استفاده شد که استرس، یادگیری و حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اثرات استرس در طول زمان باقی می‌ماند. به عبارت دیگر، فرض بر این است که اعمال استرس و سپس قطع آن می‌تواند یادگیری و حافظه را در

شرایط حذف استرس نیز دست‌خوش تغییراتی نماند. هم‌چنین، ورزش اجباری پیش از اعمال استرس می‌تواند اثرات استرس را تعدیل نماید. از این رو، هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر استرس مزمن بر یادگیری و حافظه، و نیز نقش مداخله تمرین ورزشی در تعدیل تغییرات ناشی از استرس است.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به شیوه مداخله‌ای انجام شده است. رت‌های نر بالغ از نژاد آلبینو - ویستار با وزن 200-250 گرم (3 ماهه) از انستیتو پاستور ایران تهیه شده و به صورت تصادفی در گروه‌های آزمایشی جایگزین شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی - تاریکی 12 ساعته (شروع تاریکی 7 بعد از ظهر) و دمایی  $25 \pm 2$  سانتی‌گراد بود. آب و غذا به مقدار کافی در اختیار حیوانات قرار داشت. کلیه آزمایشات مطابق با قوانین نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی(NIH) شماره 23-85 سال 1996، انجام شد. قبل از اعمال هر گونه دست‌کاری و اجرای پروتکل، حیوانات به منظور سازگاری با شرایط به مدت یک هفته در محل جدید نگهداری شده و پس از آن به 5 گروه تقسیم شدند: گروه کنترل ( $n=11$ )، شم ( $n=11$ )، استرس ( $n=11$ )، ورزش - استرس ( $n=11$ ) و گروه ورزش( $n=12$ ).

### ایجاد استرس بی حرکتی و اندازه‌گیری کورتیکوسترون

برای ایجاد استرس بی حرکتی (Immobilization stress)، حیوانات در محدود کننده‌های پلاستیکی به صورت وارونه قرار گرفتند. اعمال استرس روزی 2 ساعت (ساعت 11 تا 13) و به مدت 7 روز انجام شد. این نوع استرس (2 ساعت در روز  $7 \times$  روز) موجب فعال شدن محور HPA (Hypothalamus Pituitary Adrenal Axis) می‌گردد(9). برای تعیین میزان کورتیکوسترون سرم و نیز موثر بودن پروتکل استرس، در روز هفتم پس از استرس (ساعت 13)، بعد از بی‌هوشی خفیف به وسیله اتر، یک میلی‌لیتر خون از قلب حیوان گرفته شد. پس از سانتریفوژ

در بالای مرکز ماز قرار داشت، ردیابی و بررسی می‌شد. با استفاده از این سیستم امکان ثبت دقیق مدت زمان رسیدن به سکو، مسافت طی شده و سرعت شای موش فراهم می‌شود.

پروتکل آموزش (Acquisition) شامل یک بلاک 4 کوششی در روز، به مدت 4 روز بود. در هر کوشش، رت به صورت تصادفی از یکی از چهار منطقه به داخل آب رها می‌شد. پس از دست‌یابی به سکو، به رت اجازه داده می‌شد که به مدت 20 ثانیه روی آن باقی بماند. این زمان، به رت این امکان را می‌دهد که با توجه به نشانه‌های فضایی خارج از ماز، محل سکو را به خاطر بسپارد. در صورتی که موش پس از گذشت 60 ثانیه قادر به پیدا کردن سکو نباشد، توسط آزمون‌گر به سمت سکو هدایت شده، به مدت 20 ثانیه روی آن استراحت می‌کند. پس از پایان مرحله اکتساب، حیوانات به مدت 4 روز در قفس نگهداری شدند. سپس برای اندازه‌گیری حافظه فضایی (Recall) آزمون MWM مجدداً تکرار شد.

### آزمایشات

آزمایش اول: هدف این آزمایش سنجش تأثیر استرس بر میزان کورتیکوسترون سرم بود. به علاوه، این موضوع نیز بررسی شد که آیا ورزش تأثیری بر میزان کورتیکوسترون سرم دارد؟ بدین منظور حیوانات به صورت تصادفی به 3 گروه تقسیم شدند: گروه ورزش - استرس، گروه استرس و گروه کنترل. دوییدن روی تردمیل، صبح از ساعت 7-10 و پیش از اعمال استرس (ساعت 11-13) انجام می‌شد. پس از پایان دوره 7 روزه پروتکل از تمامی گروه‌ها پس از بیهوشی سبک با اتر حدود یک میلی‌لیتر خون از بطن چپ گرفته شد. بعد از اتمام آزمون‌های رفتاری و هم‌زمان با قربانی کردن حیوانات نیز خون‌گیری انجام شد.

آزمایش دوم: هدف این آزمایش ارزیابی اثر استرس بر یادگیری و حافظه فضایی بود. 2 روز پس از دوره استرس و خون‌گیری، گروه‌های استرس و کنترل در ماز آبی موریس آموزش دیدند. زمان رسیدن به سکو و مسافت

نمونه‌ها با سرعت 5000 دور در دقیقه (به مدت 10 دقیقه در دمای 4 درجه سانتی‌گراد)، سرم جدا و در دمای 70- درجه نگهداری شد. برای اندازه‌گیری کورتیکوسترون از کیت (Corticosterone, ELISA, DRG, Marburg, Germany) استفاده شد.

### پروتکل ورزش

رت‌های گروه‌های ورزش، 30 دقیقه در روز و به مدت یک هفته بر روی تردمیل تمرین کردند. بار تمرینی شامل دوییدن در روی شیب صفر درجه در سه سرعت مختلف بود. ابتدا در 10 دقیقه اول سرعت 4 متر در دقیقه تنظیم می‌شد، در 10 دقیقه دوم سرعت به 7 متر در دقیقه افزایش یافته و در نهایت در 10 دقیقه سوم به 10 متر در دقیقه می‌رسید. این نوع دوییدن، تمرین از نوع سبک است و در این پژوهش به این دلیل از بار تمرینی با شدت پایین استفاده شد تا از هر گونه شرایط استرس‌زای دیگری که ممکن است تغییرات جسمانی و فیزیولوژیک را در حیوانات آزمایشگاهی موجب شود، جلوگیری کند (26). از سوی دیگر، در گروه شم، رت‌ها به مدت 30 دقیقه در روز برای یک هفته در روی تردمیل خاموش قرار گرفتند.

### آزمون‌های رفتاری

بعد از اتمام هفت روز اجرای پروتکل ورزش، استرس و خون‌گیری پایانی، در روز هشتم به منظور ریکاوری، رت‌ها در قفس باقی ماندند. از روز نهم آموزش حیوانات در ماز آبی موریس (Morris Water Maze) شروع شد (14، 18، 27). ماز آبی یک مخزن فلزی (MWM) با دیواره سیاه رنگ به قطر 136 سانتی‌متر و ارتفاع 60 سانتی‌متر است که تا ارتفاع 25 سانتی‌متری با آب  $20 \pm 1$  درجه پر شده، و به طور فرضی به 4 منطقه مساوی تقسیم می‌شود. یک سکو از جنس پلکسی گلاس (با قطر 15 سانتی‌متر) در ربع دایره شمال شرقی و  $1/5$  سانتی‌متری زیر سطح آب قرار داده می‌شود. اتافی که ماز در آن قرار داشت دارای اجسام و علائم تعبیه شده مانند پوستر، قفسه و پنجره بود. حرکت حیوان از طریق یک دوربین مجهز به اشعه مادون قرمز و نیز نرم افزار Etho-Vision نسخه 7، که

## یافته‌ها

## اثر استرس بر سطوح کورتیکوسترون

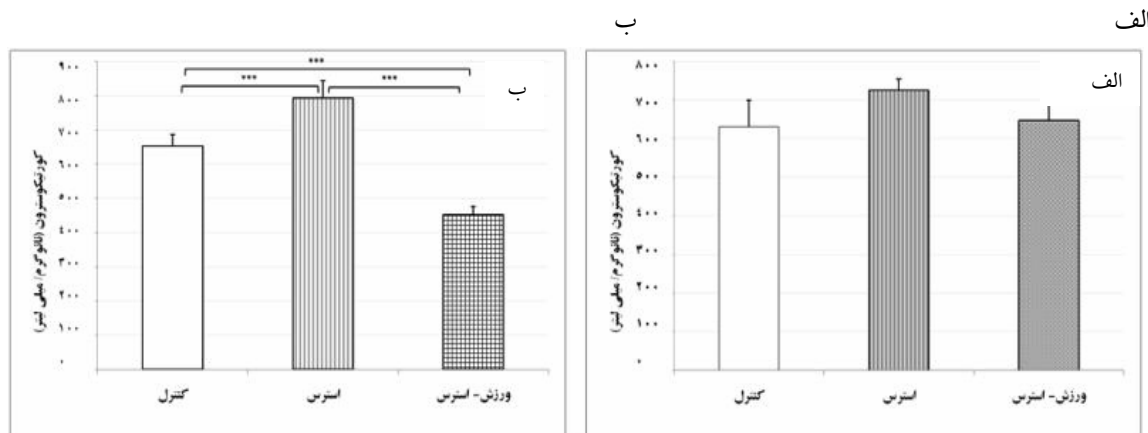
سطح کورتیکوسترون سرم، روز هفتم بلافاصله پس از پایان پروتکل (ساعت 13)، اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج، سطوح کورتیکوسترون در گروه استرس بالاتر از گروه کنترل بود ( $p < 0/001$ ). اندازه‌گیری سطوح کورتیکوسترون پس از پایان آزمون‌های رفتاری (پایان مرحله یادداری) تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌ها نشان نداد (شکل 1- الف). اما سطح کورتیکوسترون سرم گروه ورزش - استرس پایین‌تر از گروه کنترل بود ( $p < 0/001$ ). از سوی دیگر، در گروه ورزش - استرس میزان کورتیکوسترون به طور معنی‌داری کمتر از گروه استرس بود (شکل 1- ب). این یافته‌ها نشان می‌دهد که استرس محدودیت حرکتی موجب فعال شدن محور HPA در گروه‌های تحت استرس شده، و نیز یک هفته فعالیت بدنی سبک قبل از اعمال استرس، در کاهش فعالیت محور HPA بسیار موثر بوده است.

طی شده برای بررسی‌های بعدی ثبت شد. آزمون به خاطر آوری نیز 4 روز بعد اجرا گردید.

آزمایش سوم: هدف این آزمایش بررسی اثر ورزش در برابر تغییرات یادگیری و حافظه فضایی ناشی از استرس بود. گروه‌های ورزش - استرس، استرس و کنترل، در ماز آبی به تمرین پرداختند. تاخیر در زمان رسیدن به سکو و مسافت طی شده، در مراحل اکتساب و یادداری ثبت و بررسی شد.

آزمایش چهارم: هدف این آزمایش بررسی تاثیر ورزش بر یادگیری و حافظه در گروه‌های عادی بود. تاخیر در زمان رسیدن به سکو و نیز مسافت طی شده در گروه‌های ورزش و شم، ثبت و مقایسه شد. آزمون یادداری نیز 4 روز پس از مرحله اکتساب اجرا و متغیرهای زمان و مسافت ثبت شدند.

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون‌های تحلیل واریانس یک طرفه، تی مستقل و تی زوجی استفاده شده است. بررسی تاثیر 4 روز تمرین در ماز آبی نیز با روش تحلیل واریانس برای اندازه‌های تکراری انجام شد.



شکل 1. سطوح کورتیکوسترون سرم. (الف) بعد از پایان آزمون‌های رفتاری «پس از مرحله یادداری»، (ب) بلافاصله پس از اتمام پروتکل 7 روزه «پیش از مرحله اکتساب». مقادیر ارائه شده بر اساس  $M \pm SEM$  است. \*\*\* نشان دهنده  $p < 0/001$  می‌باشد.

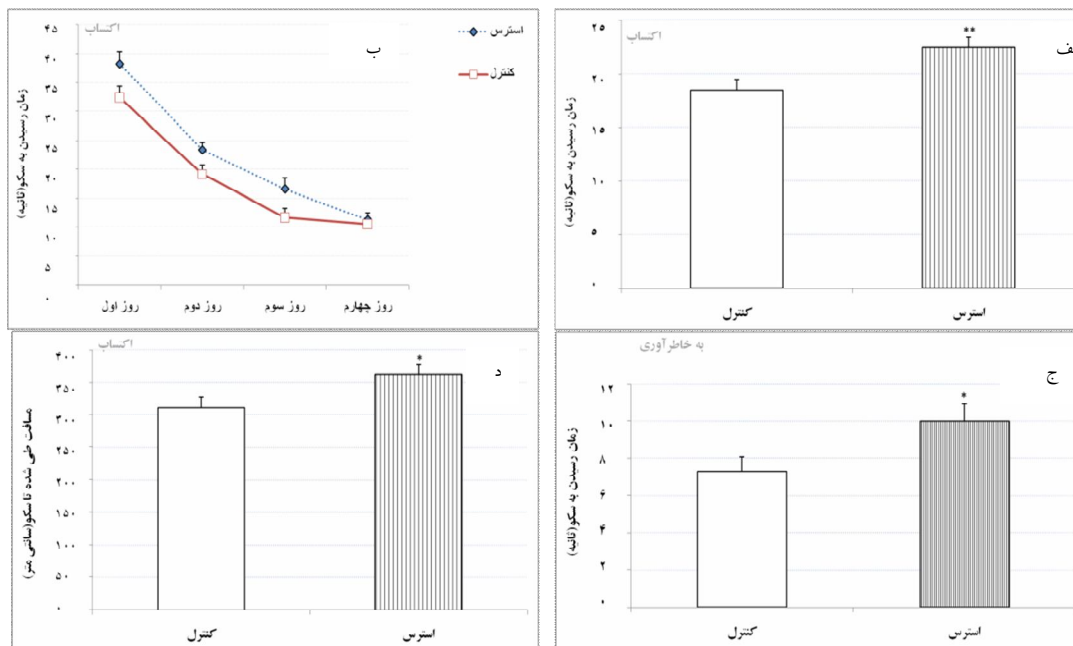
## اثر استرس بر یادگیری و حافظه

یک هفته استرس بی‌حرکتی به طور معنی‌دار زمان رسیدن به سکو ( $p = 0/007$ )، و مسافت طی شده ( $p = 0/026$ )

در مرحله اکتساب را نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد (شکل 2- الف، د). نتایج آزمون یادداری که با 4 روز وقفه پس از مرحله اکتساب انجام شد، در شکل (2-

در هیچ یک از مراحل اکتساب و یادداری در سرعت شنا بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

(ج) نشان داده شده است. در این مرحله نیز گروه کنترل عملکرد بهتری نسبت به گروه استرس داشتند ( $p=0/034$ ).



شکل 2. اثر استرس بر عملکرد شناختی. (الف) تأخیر زمانی در رسیدن به سکوی تثاب در مرحله اکتساب، (ب) منحنی یادگیری در طول 4 روز مرحله اکتساب، (ج) تأخیر زمانی در رسیدن به سکوی تثاب در مرحله یادداری، (د) مجموع مسافت طی شده تا سکوی تثاب در مرحله اکتساب. مقادیر ارائه شده بر اساس  $M \pm SEM$  است. \* و \*\* به ترتیب نشان دهنده ( $p \leq 0/05$ ) و ( $p \leq 0/01$ ) می‌باشند.

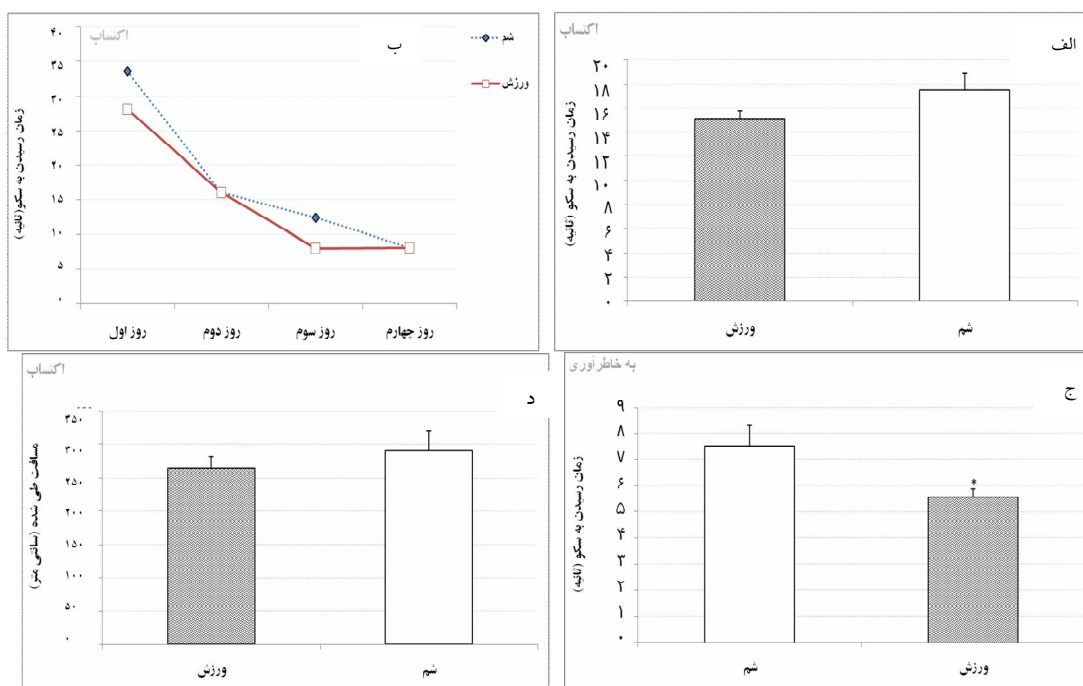
استرس، تفاوت معنی‌دار نبود. در سرعت شنای هیچ یک از گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

### اثر ورزش بر یادگیری و حافظه

یافته‌ها نشان داد که در مرحله اکتساب بین عملکرد گروه ورزش و گروه شم تفاوت معنی‌دار نبود (شکل 3). اما در آزمون یادداری، حیوانات ورزش کرده حافظه بهتری داشته و عملکرد مطلوب‌تری را نشان دادند، که این موضوع نشان دهنده اثرات مثبت دویدن اجباری بر فراخوانی اطلاعات می‌باشد. در تمامی گروه‌ها بین روز اول و چهارم، زمان دست‌یابی به سکوی تثاب در حیوانات کاهش یافت ( $p < 0/001$ ) که این امر نشان دهنده تأثیر تمرین در ماز آبی و توانایی یادگیری در رت‌ها است.

### اثر حفاظتی ورزش در برابر استرس

تأثیر ورزش در پیش‌گیری از اختلال یادگیری و حافظه فضایی در رت‌های تحت استرس سنجیده شد. نتایج حاصل از مطالعه، بین عملکرد شناختی گروه ورزش - استرس و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. ورزش اثرات تخریبی استرس بر یادگیری را (که در گروه استرس مشاهده شد)، خنثی نمود. هم‌چنین، حیواناتی که در معرض مداخله ورزش و استرس قرار داشتند، در یادگیری فضایی بهتر از گروه استرس عمل کردند، به دلیل این که زمان رسیدن به سکوی تثاب در این گروه کوتاه‌تر از گروه استرس بود ( $p < 0/01$ ). مسافت طی شده نیز در بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0/05$ ). در آزمون یادداری نیز بین عملکرد گروه کنترل، و گروه ورزش -



شکل 3. اثر ورزش بر یادگیری و حافظه. (الف) تأخیر زمانی در رسیدن به سکو، (ب) منحنی یادگیری در طول 4 روز مرحله اکتساب، (ج) تأخیر زمانی در رسیدن به سکو در مرحله یادداری، (د) مجموع مسافت طی شده تا سکو. مقادیر ارائه شده بر اساس  $M \pm SEM$  است. \* نشان دهنده  $p < 0/05$  می باشد.

## بحث

حیوانات به حالت عادی برگشته است. در این راستا، شواهد انسانی و حیوانی فرضیه ما را تایید می کنند. مطالعات نشان داده اند که در حالی که استرس موجب تغییراتی در هیپوکمپ می شود، بعد از حذف استرس، به تدریج این تغییرات به حالت اولیه بر می گردند (32). چندین مطالعه نیز نشان داده اند که اثرات رفتاری و ساختاری استرس موقتی هستند و بعد از حذف محرک های استرس زا، رویداد برگشت پذیر مهمی به وقوع می پیوندد. این رویداد در حیوانات جوان دیده می شود. در این حیوانات استرس موجب تغییر مورفولوژیکی نرون های هرمی پیش پیشانی می شود، که این تغییرات برگشت پذیر است. در این مورد رادلی و همکاران، و لیستون و همکاران (33) نشان دادند که حداقل در آزمودنی های جوان تر، تغییرات رفتاری و نرونی ناشی از استرس می توانند برگشت پذیر باشند. در نتیجه، از آنجا که در این تحقیق نیز آزمودنی ها رت های بالغ بودند، فاصله زمانی بیشتر آزمون یادداری از محرک های استرس زا، می تواند موجب حذف اثرات منفی ناشی از استرس شده، و

یافته ها نشان داد که استرس به طور معنی داری موجب تخریب یادگیری می شود. این نتیجه به وسیله افزایش در زمان و مسافت برای رسیدن به سکو در مرحله اکتساب، و نیز بالا بودن میزان کورتیکوسترون سرم در گروه استرس، تایید شد. در این راستا، شواهد حاکی است که استرس و قرار گرفتن در معرض گلوکوکورتیکوئیدها موجب آتروفی دندریتی و آسیب عصبی به همراه کاهش نورونز در هیپوکمپ شده (28) و در تغییرات شکل پذیری عصبی دخیل است (29). این قبیل تغییرات در هیپوکمپ به عنوان مکانیسم زیربنایی اختلالات شناختی ناشی از استرس معرفی شده و عموماً به تغییرات در کورتیکوسترون نسبت داده شده است. با این حال، در مرحله به یادآوری تاثیر تخریبی استرس مشاهده نشد. در توجیه تاثیر متفاوت استرس بر دو مرحله اکتساب و به یادآوری، لازم به ذکر است که در تحقیق حاضر، آزمون اکتساب به فاصله یک روز و آزمون یادداری 9 روز پس از پایان استرس اجرا شد (1، 30، 31). فرض ما بر این است که طی این دوره، احتمالاً عملکرد



بر خلاف مرحله اکتساب، در مرحله به یادآوری تخریب عملکرد مشاهده نشد.

همچنین، مشاهدات ما نشان داد که در عملکرد گروه‌های کنترل، و ورزش - استرس در مراحل اکتساب و یادداری تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. به عبارت دیگر، ورزش از اثرات منفی استرس بر یادگیری و حافظه پیش‌گیری کرده است. این یافته با نتایج رئیسی و همکاران و کیم و همکاران هم‌خوانی دارد (15، 18). بر اساس این گزارش‌ها، دویدن از طریق افزایش میزان نروژنز در شکنج دندان‌های (Dentate Gyrus-DG) هیپوکمپ، اختلال عملکرد شناختی، ناشی از استرس را تقلیل داده (14، 34) و با اثرات استرس مقابله می‌کند (35). بر اساس گزارش‌های موجود، استرس می‌تواند موجب افزایش گلوتامات و اثرات مسمومیت عصبی ناشی از آن شود (9). در حالی که ورزش می‌تواند موجب تنظیم افزایشی (Up Regulation) ناقل گلوتامات (EAAC1) شود. مسئولیت این ناقل حذف گلوتامات از شکاف سیناپسی است. به علاوه ورزش باعث تنظیم کاهش (Down Regulation) برخی از انواع گیرنده‌های گلوتامات، که واسطه اثرات مسمومیت عصبی گلوتامات هستند، می‌شود (18). در نتیجه، به نظر می‌رسد که تمرین اولیه ممکن است دارای ویژگی حفاظت عصبی در برابر استرس محدودیت حرکتی باشد.

از سوی دیگر، اندازه‌گیری سطوح کورتیکوسترون نشان داد که سطح کورتیکوسترون در گروه‌های تحت استرس مشابه یکدیگر نیست، و از این لحاظ بین دو گروه استرس، و ورزش - استرس تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. ورزش علاوه بر خنثی نمودن اثرات منفی استرس، موجب کاهش سطوح کورتیکوسترون سرم نیز شد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ورزش منظم از طریق سازگاری‌های فیزیولوژیکی مختلف مانند سرعت متابولیک، بیوژنز میتوکندریایی و تطابق محور HPA، امکان پاسخ به تغییرات محیطی را برای ارگانیسم فراهم می‌کند (36). برخلاف یافته ما، کیم و همکاران تفاوت معنی‌داری را بین کورتیکوسترون سرم گروه‌های استرس و استرس - ورزش مشاهده

نکردند (15). ولی نکته قابل تامل در کار کیم و همکاران این است که پروتکل ورزش آنها از لحاظ مدت (8 هفته دویدن روی تردمیل) و شدت، بالاتر از تحقیق حاضر بود. در این مورد تحقیقات نشان داده‌اند که در رت‌ها با افزایش دوره تمرین (از 9 روز به 24 روز)، فعالیت محور HPA به تدریج افزایش می‌یابد (37). از این رو، افزایش میزان کورتیکوسترون در کار کیم را می‌توان به طولانی بودن دوره تمرین نسبت داد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که عملکرد طبیعی یادگیری و حافظه فضایی (که در اثر استرس دچار اختلال می‌شود)، ممکن است وابسته به فعالیت جسمانی باشد. هم‌چنین در نقش حفاظتی ورزش در برابر اثرات تخریبی استرس، کورتیکوسترون واسطه اصلی است. عدم تفاوت معنی‌دار در سرعت حیوانات، نشان می‌دهد که مداخله استرس و یا ورزش، تأثیری بر رفتار انتقالی آزمودنی‌ها ندارد. در این تحقیق یک هفته برنامه تمرینی دویدن بر روی تردمیل بر یادگیری فضایی در مرحله اکتساب تأثیر نداشت. این یافته با نتایج پژوهش‌های اکالاتان (38)، و رئیسی (18) که نشان دادند یادگیری فضایی در ماز آبی تحت تأثیر دویدن قرار نمی‌گیرد، هم‌خوانی دارد. در مقابل، سایر تحقیقات گزارش داده‌اند که ورزش اختیاری و اجباری، شکل‌پذیری سیناپسی (synaptic plasticity) در هیپوکمپ (38) و یادگیری فضایی را بهبود می‌بخشد (39). این تناقض ممکن است به علت تفاوت در طول و شدت پروتکل ورزش باشد. نتیجه کار کیم و همکاران (38) نشان داد که تکثیر سلول در شکنج دندان‌های رت‌ها به وسیله شدت و مدت تمرین تنظیم می‌شود که بیان‌گر این واقعیت است که پروتکل‌های ورزش مختلف ممکن است به طور بارز، اثرات مختلفی بر عملکرد عصبی داشته باشند. با این حال، به دلیل استرس ذاتی نهفته در ورزش اجباری، فرض بر این است که این نوع ورزش ممکن است در مرحله اکتساب اثرات مفیدی را القا نکند. اما این فرضیه تا حدی چالش برانگیز است، به دلیل این که گزارشات حاکی است که تمرین تردمیل با شدت ملایم می‌تواند یادگیری فضایی را در رت‌های سالمند بهبود

بخشد (40)، به علاوه، افزایش عوامل تقویت عصبی به ویژه (Brain-Derived Neurotrophic Factor-BDNF) در اثر ورزش، از تخریب یادگیری فضایی و تقویت بلند مدت (Long-term potentiation-LTP) ناشی از استرس بی حرکتی، پیش گیری می کند (41). همان گونه که در قسمت های پیشین اشاره شد، در این تحقیق نیز ورزش از تخریب یادگیری فضایی ناشی از استرس بی حرکتی جلوگیری کرد. از این رو، پر واضح است که ورزش می تواند اثرات مثبتی بر عملکرد مغز داشته باشد. در نتیجه، به رغم عدم مشاهده تاثیر معنی دار ورزش بر اکتساب یادگیری، ممکن است بتوان چنین استدلال کرد که، در زمانی که تخریب قابل ملاحظه ای در یادگیری وجود داشته باشد، اثرات مثبت ورزش چشم گیرتر و معنی دار می باشد. مثلاً تحقیقات نشان می دهند که حیوانات سالمند یا حیواناتی که دست خوش آسیب مغزی در آزمایشگاه شده اند، دچار افت یادگیری فضایی می شوند، و تاثیر بالقوه ورزش در تخفیف این نوع افت عملکرد، نشان دهنده اثرات حفاظت عصبی ورزش می باشد. هم چنین تخریب یادگیری در ماز آبی در اثر تجویز کاینیک اسید و یا مرگ سلولی ناشی از کاینیک اسید و استرس محدودیت حرکتی، توسط ورزش اولیه سرکوب می شود (15).

اما از سوی دیگر، یافته ها نشان داد که بعد از 4 روز وقفه در مرحله به یادآوری، حیوانات گروه ورزش به طور معنی داری عملکرد بهتری نسبت به گروه کنترل داشتند. هر چند که، اثرات مفید ورزش در مرحله اکتساب معنی دار نبود. این یافته با نتایج تحقیقات رئیسی و همکاران (18)، اکالاقان و همکاران (38) و سعادت و همکاران (39)، که عدم تاثیر ورزش را بر روی حافظه گزارش کردند، مغایرت دارد. اما نکته قابل ملاحظه در اینجا است که در تحقیقات رئیسی و اکالاقان از آزمون یادداری کاوش یا پروب (Probe) استفاده شد. این آزمون 24 ساعت بعد از مرحله اکتساب اجرا می شود. در پژوهش سعادت نیز عملکرد شناختی در یادگیری اجتنابی سنجیده شده است. تفاوت در نوع آزمون مورد استفاده جهت بررسی اثرات ورزش بر حافظه می تواند

موجب تفاوت در نتایج شود (42). پروتکل های مختلف تمرین ورزشی با شدت های مختلف نیز می تواند موجب مشاهده اثرات متفاوتی بر عملکرد عصبی شود (43). به علاوه، با توجه به تعریف یادگیری، یکی از جنبه های یادگیری تغییرات نسبتاً پایدار در رفتار است و نظر به این که در تحقیق حاضر طول تأخیر زمانی بین مرحله اکتساب و به یادآوری (4 روز)، بسیار طولانی از دوره تأخیر در سایر تحقیقات (24 ساعت) بود، این امر قرابت بیشتری با مفهوم یادگیری داشته و بدیهی است که توانایی به خاطر آوردن تجربیات گذشته در درازمدت، منطبق با هدف و ماهیت یادگیری بوده، و به یاد آوردن تجربیات در بازه زمانی طولانی، دلیلی بر حافظه بهتر و کارآمدی بیشتر شناختی در مقایسه با دوره های یادداری کوتاه تر می باشد.

عدم تاثیر معنی دار ورزش بر مرحله اکتساب و تاثیر مثبت و معنی دار آن در مرحله یادداری از دیگر یافته های این پژوهش است و نشان می دهد که ورزش در یادآوری تجربیات نقش بیشتری دارد تا در اکتساب آنها. آزمون یادداری، 10 روز پس از پایان پروتکل ورزش اجرا شد، یعنی بین توقف ورزش و اجرای آزمون یادداری 10 روز تأخیر زمانی وجود داشت. این نتیجه با یافته های برچتلد و همکاران هم خوانی دارد. آنها نشان دادند که اثرات مفید ورزش بر عملکرد شناختی حتی پس از توقف تمرین نیز ادامه می یابد. این پژوهشگران کمترین زمان رسیدن به سکو را در حیواناتی مشاهده کردند که بین پایان پروتکل ورزش و آزمون شناختی آنها، 1 یا 2 هفته فاصله (تأخیر) زمانی وجود داشت (44). بهبود یکسان عملکرد در هر دو مرحله اکتساب و یادداری در همه تحقیقات دیده نمی شود. اثرات ورزش بر مراحل مختلف شناختی، ممکن است وابسته به عواملی از قبیل طول دوره، نوع ورزش (مثلاً اجباری یا اختیاری)، پیچیدگی تکلیف، یا سایر عواملی باشد، که تاکنون شناخته نشده اند. این امکان نیز وجود دارد که ورزش، هم زمان یا با فاصله کوتاهی از دوره آزمون شناختی بتواند برخی از اثرات حاد را بر عملکرد شناختی ایجاد کند، که اکتساب تکلیف را آهسته کرده اما موجب عملکرد

شدن محور HPA موجب سازگاری عصبی می‌شود. بر این اساس، ورزش می‌تواند به عنوان یک ابزار پیش‌گیری در رویدادهای آسیب‌زای عصبی عمل کرده و موجب بهبود عملکرد افراد شود. هم‌چنین، نتایج نشان داد که فواید شناختی ورزش، حتی پس از قطع تمرینات ورزشی نیز به مدت چند هفته تداوم خواهد یافت. این یافته نیز در مواقع بیماری و یا شرایط محیطی خاص که ممکن است شرکت در فعالیت جسمانی با محدودیت مواجه شده و یا متوقف شود، کاربرد زیادی دارد و می‌تواند در ارائه راه‌کار برای پیش‌گیری از افت عملکرد افراد در مواقع خاص راه‌گشا باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری دانشگاه تهران با عنوان «تأثیر ورزش و انسولین بر تغییرات یادگیری متعاقب استرس» می‌باشد. محققین مراتب تشکر خود را از گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی انسیتیتو پاستور ایران و نیز گروه رفتار حرکتی دانشگاه تهران، به دلیل کمک در فراهم نمودن امکان لازم برای اجرای پژوهش، ابراز می‌دارند. هم‌چنین از اساتید و کارکنان انسیتیتو پاستور به ویژه سرکار خانم چوپانی به دلیل مساعدت‌های فراوان ایشان کمال تشکر و قدردانی می‌شود.

### منابع

1. Fan YX, Wang W, Li S, Tang YY. Effects of acute restraint stress on different components of memory as assessed by object-recognition and object-location tasks in mice. *Behavioural Brain Research*. 2011;227(1):199-207.
2. Li S, Wang C, Wang W, Dong H, Hou P, Tang Y. Chronic mild stress impairs cognition in mice: from brain homeostasis to behavior. *Life sciences*. 2008;82(17):934-42.
3. Czakoff BN, Johnson KJ, Howland JG. Converging effects of acute stress on spatial and recognition memory in rodents: A review of recent behavioural and pharmacological findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(5):733-41.
4. Wolf OT. The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for

قوی‌تر در حافظه حیوانات شود(44). استرس متناوبی که به دلیل اعمال شوک الکتریکی برای وادار کردن به دویدن روی تردمیل به حیوان وارد می‌شود، می‌تواند با تأثیر بر انتقال سیناپسی موجب اختلال یادگیری شود(45). از سوی دیگر، الگوهای زمانی متفاوت در القاء ژن و مسیرهای سیگنال دهی را نیز می‌توان از علل احتمالی این یافته ذکر کرد. بررسی پاسخ ژن‌های مربوط به شکل‌پذیری در هیپوکمپ نشان داده است که القاء ژن در پاسخ به تمرین دارای الگوهای زمانی متفاوتی است. به عنوان مثال، فعال شدن (cAMP response element-binding CREB protein) در هیپوکمپ به وسیله ورزش سریع است، در حالی که فسفوریلاسیون و فعال شدن (Mitogen-activated protein kinase) MAPK در CREB دیرتر روی می‌دهد، اما مدت زمان طولانی‌تری (حتی یک ماه پس از ورزش) باقی می‌ماند(44).

همانند الگوی زمانی القای ژن در پاسخ به ورزش، که به آن اشاره شد، یک الگوی زمانی پاسخ مولکولی نیز بعد از توقف ورزش وجود دارد. پروتئین BDNF در پایان دوره ورزش افزایش زیادی دارد، سپس قدری کاهش می‌یابد، اما میزان آن برای چند هفته (نسبت به سطح غیر فعال) بالا باقی می‌ماند و در نهایت 3-4 هفته پس از توقف تمرین به سطح پایه باز می‌گردد. این یافته با یافته‌های قبلی برچندل که پروتئین BDNF حتی پس از توقف تمرین نیز در سطح بالا باقی ماند، هم‌خوانی دارد(44). بنابراین، چنین به نظر می‌رسد که یک الگوی پاسخ مولکولی بعد از توقف تمرین حضور دارد، که موجب بروز اثرات مثبت ورزش با تأخیر زمانی می‌شود. به صورت بالقوه، میزان تحرک رت‌ها در قفس با یکدیگر متفاوت است که در این پژوهش مقدار آن قابل ثبت نبود. این امر می‌تواند به عنوان یک محدودیت مطرح شود.

### نتیجه‌گیری

استرس از نوع بی‌حرکتی می‌تواند موجب اثرات فیزیکی، فیزیولوژیکی و شناختی شود، و نیز ورزش منظم با شدت ملایم با اثرات استرس مقابله کرده و به رغم فعال

- psychopathology. *Acta psychologica*. 2008;127(3):513-31.
5. Wright RL, Conrad CD. Enriched environment prevents chronic stress-induced spatial learning and memory deficits. *Behavioural Brain Research*. 2008;187(1):41-7.
  6. Christian KM, Miracle AD, Wellman CL, Nakazawa K. Chronic stress-induced hippocampal dendritic retraction requires CA3 NMDA receptors. *Neuroscience*. 2011;174:26-36.
  7. Wang XD, Chen Y, Wolf M, Wagner KV, Liebl C, Scharf SH, et al. Forebrain CRHR1 deficiency attenuates chronic stress-induced cognitive deficits and dendritic remodeling. *Neurobiology of disease*. 2011;42(3):300-10.
  8. McLaughlin K, Baran S, Wright R, Conrad C. Chronic stress enhances spatial memory in ovariectomized female rats despite CA3 dendritic retraction: possible involvement of CA1 neurons. *Neuroscience*. 2005;135(4):1045-54.
  9. Moosavi M, Naghdi N, Maghsoudi N, Zahedi Asl S. Insulin protects against stress-induced impairments in water maze performance. *Behavioural Brain Research*. 2007;176(2):230-6.
  10. Gobeske KT, Das S, Bonaguidi MA, Weiss C, Radulovic J, Disterhoft JF, et al. BMP signaling mediates effects of exercise on hippocampal neurogenesis and cognition in mice. *PLoS One*. 2009;4(10):e7506-7.
  11. Ang ET, Dawe GS, Wong PTH, Moochhala S, Ng YK. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain research*. 2006;1113(1):186-93.
  12. Haack D, Luu H, Cho J, Chen MJ, Russo-Neustadt A. Exercise reverses chronic stress-induced Bax oligomer formation in the cerebral cortex. *Neuroscience letters*. 2008;438(3):290-4.
  13. Cechetti F, Worm PV, Elsner VR, Bertoldi K, Sanches E, Ben J, et al. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Neurobiology of learning and memory*. 2011;97(1):90-6.
  14. 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. *Behavioural Brain Research*. 2010;211(2):178-84.
  15. 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.
  16. Zhang F, Wu Y, Jia J. Exercise preconditioning and brain ischemic tolerance. *Neuroscience*. 2011;177:170-6.
  17. Kim SE, Ko IG, Kim BK, Shin MS, Cho S, Kim CJ, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Experimental gerontology*. 2010;45(5):357-65.
  18. Reisi P, Alaei H, Babri S, Sharifi MR, Mohaddes G. Effects of treadmill running on spatial learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience letters*. 2009;455(2):79-83.
  19. Llorens-Martin M, Rueda N, Tejada G, Florez J, Trejo J, Martinez-Cue C. Effects of voluntary physical exercise on adult hippocampal neurogenesis and behavior of Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Neuroscience*. 2010;171(4):1228-40.
  20. Kannangara TS, Lucero MJ, Gil-Mohapel J, Drapala RJ, Simpson JM, Christie BR, et al. Running reduces stress and enhances cell genesis in aged mice. *Neurobiology of aging*. 2011;32(12):2279-86.
  21. Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2008;80(2):301-9.
  22. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochemistry international*. 2006;49(4):387-92.
  23. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and*

- Comparative Physiology. 2000;279(4):R1321-R9.
24. Leasure J, Jones M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience*. 2008;156(3):456-65.
25. Howland JG, Cazakoff BN. Effects of acute stress and GluN2B-containing NMDA receptor antagonism on object and object-place recognition memory. *Neurobiology of learning and memory*. 2010;93(2):261-7.
26. Kim SH, Kim HB, Jang MH, Lim BV, Kim YJ, Kim YP, et al. Treadmill exercise increases cell proliferation without altering of apoptosis in dentate gyrus of Sprague-Dawley rats. *Life sciences*. 2002;71(11):1331-40.
27. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 1984;11(1):47-60.
28. 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. *European Journal of Neuroscience*. 2003;17(4):879-86.
29. Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochemical research*. 2003;28(11):1735-42.
30. Smith C, Rose GM. Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Physiology & behavior*. 1996;59(1):93-7.
31. Tahmasebi Boroujeni S, Naghdi N, Shahbazi M, Farrokhi A, Bagherzadeh F, Kazemnejad A, et al. The effect of severe zinc deficiency and zinc supplement on spatial learning and memory. *Biological trace element research*. 2009;130(1):48-61.
32. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2007;33(1):88-109.
33. Bloss EB, Janssen WG, McEwen BS, Morrison JH. Interactive effects of stress and aging on structural plasticity in the prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience*. 2010;30(19):6726-31.
34. Yau SY, Lau BWM, So KF. Adult hippocampal neurogenesis: a possible way how physical exercise counteracts stress. *Cell transplantation*. 2011;20(1):99-111.
35. Luger A, Deuster PA, Gold PW, Loriaux D, Chrousos G. Hormonal responses to the stress of exercise. *Advances in experimental medicine and biology*. 1988;245:273-4.
36. 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. *Journal of neurophysiology*. 2005;93(5):2406-14.
37. 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. *Behavioural Brain Research*. 2007;176(2):362-6.
38. Babri S, Ahmadiasl N, Mashhadi M. Effects of exercise on memory consolidation and retrieval of passive avoidance learning in young male rats. *Asian journal of sports medicine*. 2010;1(3) 137-42.[persian]
39. Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behavioural Brain Research*. 2006;168(2):345-8.
40. Radecki DT, Brown LM, Martinez J, Teyler TJ. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. *Hippocampus*. 2004;15(2):246-53.
41. Saadati H. Effects of Exercise on Memory Retrieval in Passive Avoidance Learning in Young Male Wistar Rats. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2012;3(1) :36-41.[persian]
42. Kim YP, Kim HB, Jang MH, Lim BV, Kim YJ, Kim H, et al. Magnitude and time-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *International journal of sports medicine*. 2003;24(02):114-7.
43. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*. 2010;167(3):588-97.
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. *Physiology and Pharmacology*. 2008;12(1):39-45.