



Research Article

Superiority of Combined Endurance-Resistance Exercise for Increasing the Molecular and Pyramidal Layers Thickness of Hippocampal Tissue in Alzheimer's Laboratory Large White Rats

Maryam Keshvari¹, Ali Heidarianpour^{1,*}, Farzaneh Chehelcheraghi²

¹ Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran.

² Medical Ethics and Law Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Ali Heidarianpour, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran. Email: a.heidarianpour@basu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.?????

How to Cite this Article:

Keshvari M, Heidarianpour A, Chehelcheraghi F. Superiority of Combined Endurance-Resistance Exercise for Increasing the Molecular and Pyramidal Layers Thickness of Hippocampal Tissue in Alzheimer's Laboratory Large White Rats. *J Arak Uni Med Sci.* 2024;27(5): 263-70. DOI: 10.61186/?????

Received: 08.08.2024

Accepted: 15.10.2024

Keywords:

Alzheimer's;
Hippocampus;
Exercise training;
Pyramidal layer;
Molecular layer;
Thickness of hippocampal layers

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: The thickness of the molecular and pyramidal layers in the hippocampus represents a pivotal aspect of Alzheimer's research. This study was conducted to investigate the effect of swimming endurance, resistance, and combined exercises on the molecular and pyramidal layers of the hippocampus tissue thickness of Alzheimer's rats.

Methods: In this experimental study, 40 large white Wistar laboratory rats (6 weeks old; Weight 180-200 g) were randomly and equally divided into five groups: healthy control, Alzheimer's control, endurance, resistance, and combined. Alzheimer's disease was induced by intraperitoneal injection of trimethyltin chloride (8 mg/kg). Two weeks after the injection and confirmation of Alzheimer's induction, the training protocols of endurance (5-sessions/week, the first to the fourth week incrementally from 5-15-min to 45-min of swimming, the fifth to the twelfth week 60-min of swimming), resistance (5-sessions/week, The first week of familiarization with the exercise, week 2; 30%, week3-5; 70-90%, week6-8; 100-110%, week9-10; 120-130%, and week11-12; 140-150% of body weight), combined (2 resistance sessions/week and three endurance sessions/week) was performed for 12 weeks. Forty-eight hours post-intervention, animals were dissected, and hippocampus tissue was harvested. Finally, the data were analyzed at the significance level of $P < 0.05$.

Results: The thickness of the molecular and pyramidal layers of the hippocampal tissue of Alzheimer's animals decreased compared to healthy animals, and all three endurance, resistance, and combined exercise protocols increased layers ($P < 0.001$). However, the increase in the molecular and pyramidal layers thickness of the hippocampal tissue of combined group rats compared to the endurance and resistance group had a greater increase ($P < 0.01$).

Conclusions: These findings highlight the changes in the thickness of the hippocampal tissue layers concerning Alzheimer's pathology and the effect of combined exercises on this parameter. While exercise may have positively affected hippocampal volume and synaptic plasticity, more research is needed to fully understand the impact of exercise on hippocampal layer thickness in Alzheimer's.

برتری تمرین ترکیبی استقامتی - مقاومتی برای افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال بافت هیپوکامپ در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی آلزایمر

مریم کشوری^۱ ID، علی حیدریان‌پور^{۱*} ID، فرزانه چهلمچراغی^۲ ID

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات اخلاق و حقوق پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: علی حیدریان‌پور، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران.

ایمیل: a.heidarianpour@basu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.?????

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۵/۱۸
<p>مقدمه: ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال در هیپوکامپ نشان‌دهنده یک جنبه محوری در تحقیقات آلزایمر است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات شنای استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بر ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری انجام شد.</p> <p>روش کار: در مطالعه تجربی حاضر، ۴۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (شش هفته‌ای، وزن ۱۸۰-۲۰۰ گرم) بطور تصادفی و مساوی به ۵ گروه کنترل سالم، کنترل آلزایمر، استقامتی، مقاومتی و ترکیبی تقسیم شدند. آلزایمر با تزریق داخل صفاقی کلرید تری‌متیل‌تین (۸ میلی‌گرم/کیلوگرم) ایجاد شد. دو هفته پس از تزریق و تأیید القای آلزایمر، پروتکل‌های استقامتی (۵ جلسه/هفته، هفته اول تا چهارم به صورت تدریجی از ۵-۱۵ دقیقه به ۴۵ دقیقه شنا، هفته پنجم تا دوازدهم ۶۰ دقیقه شنا)، مقاومتی (۵ جلسه/هفته، هفته اول آشنایی با ورزش، هفته ۲، ۳۰ درصد، هفته ۳-۵، ۷۰ تا ۹۰ درصد، هفته ۶-۸، ۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد، هفته ۹-۱۰، ۱۰۰-۱۲۰ درصد و هفته ۱۱-۱۲، ۱۴۰-۱۵۰ درصد وزن بدن)، و ترکیبی (۲ جلسه/هفته مقاومتی و ۳ جلسه/هفته استقامتی) برای ۱۲ هفته اجرا شد. ۴۸ ساعت پس از مداخلات، حیوانات تشریح و بافت هیپوکامپ استخراج شد. در نهایت، داده‌ها در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ تحلیل شدند.</p> <p>یافته‌ها: ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال بافت هیپوکامپ حیوانات آلزایمری نسبت به حیوانات سالم کاهش یافت و هر سه پروتکل تمرینی استقامتی، مقاومتی و ترکیبی باعث افزایش لایه‌ها شدند ($P < 0.001$). اما افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال بافت هیپوکامپ موش‌های گروه ترکیبی نسبت به گروه استقامتی و مقاومتی افزایش بیشتری داشت ($P < 0.01$).</p> <p>نتیجه‌گیری: این یافته‌ها تغییرات ضخامت لایه‌های بافت هیپوکامپ را در رابطه با آسیب‌شناسی آلزایمر و همچنین تأثیر تمرینات ترکیبی بر این پارامتر را برجسته می‌کند. در حالی که ورزش ممکن است اثرات مثبتی بر حجم هیپوکامپ و انعطاف‌پذیری سیناپسی داشته باشد، اما تحقیقات بیشتری برای درک کامل تأثیر ورزش بر ضخامت لایه‌های هیپوکامپ در آلزایمر مورد نیاز است.</p>	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۷/۲۴
	واژگان کلیدی:
	آلزایمر؛ هیپوکامپ؛ تمرین ورزشی؛ لایه پیرامیدال؛ لایه مولکولار؛ ضخامت لایه‌های هیپوکامپ
	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

ارجاع: کشوری مریم، حیدریان‌پور علی، چهلمچراغی فرزانه. برتری تمرین ترکیبی استقامتی-مقاومتی برای افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال بافت هیپوکامپ در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی آلزایمر. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۲۷ (۵): ۲۶۳-۲۷۰. ۱۴۰۳.

مقدمه

نهایت مرگ سلولی می‌شود (۲). بعلاوه، با پیشرفت بیماری، از بین رفتن تدریجی نورون‌ها در هیپوکامپ وجود دارد، که در نهایت به زوال شناختی و اختلال حافظه مشاهده شده در AD کمک می‌کند (۳). در AD، آتروفی هیپوکامپ یک ویژگی برجسته است که با نازک شدن لایه‌های خاصی مانند لایه‌های مولکولار و پیرامیدال مشخص می‌شود، که احتمالاً به از دست دادن سلول‌های عصبی و سیناپس‌ها نسبت داده می‌شود (۴، ۵). با پیشرفت بیماری، سلول‌های گلیال، به‌ویژه آستروسیت‌ها و میکروگلیا، در پاسخ‌های التهابی و محافظت عصبی در

بیماری آلزایمر (AD) (Alzheimer's Disease)، یک اختلال عصبی است که با کاهش پیشرونده شناختی و از دست دادن حافظه مشخص می‌شود. هیپوکامپ، یکی از نواحی کلیدی مغز است که تحت تأثیر این بیماری قرار می‌گیرد و نقش مهمی در شکل‌گیری و تثبیت حافظه ایفاء می‌کند (۱). یکی از علائم پاتولوژیک اولیه AD، تجمع غیرطبیعی پلاک‌های آمیلوئید-بتا (A β) (Amyloid beta) و گره‌های نوروفیبریلاری است. وجود این تجمعات غیرطبیعی، منجر به اختلال عملکرد عصبی و در

استقامتی بیش از حد می‌تواند منجر به خستگی، استرس و التهاب شود و به طور بالقوه تخریب عصبی را تشدید کند. همچنین ورزش استقامتی با شدت بالا ممکن است سطح کورتیزول را افزایش دهد، که در افزایش مزمن می‌تواند بر عملکرد و ساختار هیپوکامپ تأثیر منفی بگذارد. دوره‌های طولانی ورزش هوازی شدید ممکن است پاسخ‌های التهابی را تحریک کند و منجر به آسیب عصبی شود (۱۷).

بعلاوه، تمرینات مقاومتی با شدت بالا نیز ممکن است باعث واکنش استرسی شود که می‌تواند سطوح هورمون‌های استرسی را افزایش دهد و بر سلامت هیپوکامپ تأثیر منفی بگذارد. به طور کلی، اگر تمرین مقاومتی بیش از حد شدید و بدون ریکاوری کافی باشد، ممکن است منجر به کاهش عملکرد شناختی و یکپارچگی ساختاری هیپوکامپ شود (۱۸). در صورت عدم مدیریت صحیح ممکن است ترکیبی از تمرینات استقامتی و مقاومتی، منجر به تمرین بیش از حد شود و در نتیجه باعث خستگی شود که می‌تواند عملکرد شناختی را مختل کند (۱۹). در حالی که برخی از مطالعات نشان می‌دهد که تمرین ترکیبی می‌تواند مفید باشد (۲۰، ۲۱)، اما اگر به درستی متعادل نشود، ممکن است منجر به پاسخ‌های فیزیولوژیکی متناقض شود که به طور بالقوه به ساختار هیپوکامپ آسیب می‌رساند. همچنین پیچیدگی تمرین ترکیبی ممکن است خطر آسیب را افزایش دهد که می‌تواند منجر به استرس و التهاب شود و بر سلامت مغز تأثیر منفی بگذارد (۲۰). در حالی که ورزش برای حفظ سلامت مغز، به ویژه در بیماری آلزایمر، حیاتی است، بررسی انواع تمرین که اثرات منفی بالقوه را بر سیستم مرکزی بخصوص هیپوکامپ نگذارند، ضروری است. تاکنون در زمینه اثرات انواع تمرینات ورزشی طولانی‌مدت با شدت بالا بر تغییرات بافتی هیپوکامپ در AD اطلاعات کمی گزارش شده است. به همین دلیل این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه اثر ۱۲ هفته تمرینات پیشرونده استقامتی، مقاومتی و ترکیبی بر ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال هیپوکامپ موش‌های آلزایمری طراحی شد.

روش کار

فراپندهای تجربی: چهل سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار ۶ هفته‌ای با وزن ۱۸۰-۲۰۰ گرم در این مطالعه استفاده شد. حیوانات از دانشگاه علوم پزشکی همدان خریداری و در شرایط استاندارد آزمایشگاه با دمای 1 ± 23 درجه سانتی‌گراد، شرایط نور کنترل شده (۱۲:۱۲ ساعت چرخه روشنایی تا تاریکی) و دسترسی آزادانه به آب و غذا به صورت سه‌تایی در قفسه‌های شفاف پلی‌کربنات نگهداری شدند. یک هفته پس از آشنایی حیوانات با محیط آزمایشگاه و اجرای تمرینات ورزشی، به‌روش تصادفی به پنج گروه (n = ۸) سالم کنترل (HC)، آلزایمر (Alzh)، تمرین‌شنای استقامتی (Ex)، تمرین مقاومتی (Rx) و تمرین ترکیبی (Cx) تقسیم شدند. معیار خروج حیوانات در این مطالعه، القای ناموفق آلزایمر و عدم همکاری حیوانات در اجرای تمرینات ورزشی بود.

القاء آلزایمر: برای القای آلزایمر تری‌متیل‌تین کلراید (Trimethyltin chloride) TMT با دوز ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم به روش درون صفاقی به حیوانات مشخص شده در گروه‌های آلزایمری، تزریق شد. ۱۰ روز پس از تزریق TMT، برای تأیید القای AD، از بررسی نشانه‌های

هیپوکامپ نقش بسزایی دارند (۵). مطالعات بر اهمیت درک فعل و انفعالات بین سلول‌های گلیال و اختلال در تنظیم هومئوستاز کلسیم در پاتوژنز AD، و بر فرایندهای التهابی واسطه سلول‌های گلیال و تأثیر آنها بر عملکرد عصبی تأکید می‌کنند (۶).

علاوه بر این، نشان داده شده است که وجود پروتئین‌های A β و تاو در قشر مغز، که مشخصه‌های اصلی AD هستند، می‌تواند بر ضخامت قشر مغز تأثیر بگذارد. در نهایت اثرات هم‌افزایی تعامل پیچیده بین A β و تاو که منجر به نازک شدن قشر مغز می‌شود، سبب پیشرفت AD می‌شود (۷). به‌طور کلی، این تغییرات مختلف در بافت هیپوکامپ به کاهش شناختی مشاهده شده در AD کمک می‌کند. درک این تغییرات می‌تواند به محققان کمک کند تا به دنبال درمان‌های هدفمندی با حفظ عملکرد هیپوکامپ و کاهش سرعت پیشرفت بیماری باشند.

تمرین ورزشی به عنوان یک مداخله امیدوارکننده برای رسیدگی به ناهنجاری‌های عملکردی و ساختاری در هیپوکامپ مرتبط با AD ظاهر شده است. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند نوروتروفیک‌ها را تقویت کند، عملکرد شناختی را بهبود بخشد، استرس اکسیداتیو را کاهش دهد و پاسخ‌های التهابی را در بیماران مبتلا به AD تعدیل کند (۸-۱۰). علاوه بر این، ورزش با تنظیم مثبت ژن‌های دخیل در التهاب عصبی و کاهش مسیرهای مرتبط با تجمع A β و آسیب عصبی در قشر موش‌های AD مرتبط است (۱۱). این یافته‌ها در مجموع نشان می‌دهد که تمرین ورزشی نوید قابل توجهی در کاهش اثرات مضر AD بر بافت هیپوکامپ با ارتقای مکانیسم‌های محافظت‌کننده عصبی و بهبود نتایج شناختی دارد.

ثابت شده است که ورزش استقامتی منظم، مانند دویدن یا شنا، اثرات مثبتی بر ساختار و عملکرد هیپوکامپ دارد و در نهایت باعث بهبود حافظه و عملکرد شناختی می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش استقامتی می‌تواند اندازه هیپوکامپ را افزایش دهد، یادگیری و حافظه فضایی را تقویت کند و سلامت نورون‌ها را با افزایش بیان عوامل نوروتروفیک مانند BDNF و IGF-1 افزایش دهد (۱۲، ۱۳). همچنین، ورزش هوازی با بهبود اتصال هیپوکامپ-قشر مغز، به طور بالقوه از طریق مدولاسیون در رویادهای همزمان عصبی مانند امواج، که برای فرایندهای یادگیری و حافظه بسیار مهم هستند، مرتبط شده است (۱۴).

از سوی دیگر، ورزش مقاومتی شکل ارزشمندی از فعالیت بدنی است که نه تنها با هدف افزایش قدرت و توده عضلانی انجام می‌شود، بلکه فواید قابل توجهی فراتر از سیستم اسکلتی عضلانی را نیز نشان می‌دهد. تحقیقات نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی با تقویت اثرات محافظتی عصبی، کاهش بار آمیلوئید و کاهش التهاب عصبی، نقش مهمی در بهبود عملکرد شناختی و کاهش خطر بیماری‌های عصبی مانند AD ایفاء می‌کند (۱۵، ۱۶). به‌طور کلی، با توجه مزایای بالقوه هر دو ورزش استقامتی و مقاومتی برای حفظ یا بهبود ساختار و عملکرد هیپوکامپ، این احتمال وجود دارد که گنجاندن ترکیبی از هر دو نوع ورزش سبب افزایش مزایای بهینه‌ای برای سلامت مغز ایجاد کند.

با این حال، علاوه بر مزایای بالقوه ورزش بر سلامت مغز، نشان داده شده است که شدت و انواع خاصی از ورزش ممکن است اثرات نامطلوبی به ویژه در زمینه بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر داشته باشد. تمرین

استقامتی و مقاومتی توسط حیوانات گروه ترکیبی اجرا شد.

تشریح: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه مداخلات، تمامی حیوانات با استنشاق ۲ درصد هالوتان در مخلوطی از ۳۰ درصد O_2 و ۷۰ درصد N_2O بیهوش شدند و با ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین و به دنبال آن ۲۵۰ میلی‌لیتر پارافمالدئید ۴ درصد در بافر فسفات ۰/۱ میلی‌گرم (pH 7.4) پرفیوژن شدند (۲۶). برای تجزیه و تحلیل مطالعات بافتی، مجسمه حیوان برداشته و هیپوکامپ از مغز حیوان خارج و در داخل ظرف محتوی فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد.

مطالعه مورفومتریک لایه‌های هیپوکامپ: برای انجام مطالعات بافت‌شناسی در بافت هیپوکامپ موش‌های آلزایمری، بعد از ۲۴ ساعت تثبیت نمونه‌ها در فرمالین، مراحل تهیه بافتی؛ از جمله آب‌گیری، شفاف‌سازی و آغشتگی با پارافین انجام شد. سپس مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه گردید و بعد از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و اتوزین (H&E)، ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال بافت هیپوکامپ در منطقه CA1 بررسی شد. اندازه‌گیری‌های مورفومتریک با سیستم کامپیوتری تحلیلگر تصویر و میکروسکوپ نوری (Olympus) انجام شد. هر پارامترها توسط دو محقق بصورت کور با استفاده از ۲۰ میدان دید غیرهمپوشانی از هر حیوان در گروه‌های مختلف اندازه‌گیری شد. سپس با کمک نرم‌افزار IMAGE J، ضخامت لایه‌های مولکولار (ML) و پیرامیدال (PL) با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ میکرومتر اندازه‌گیری شد (شکل ۱). پس از جمع‌آوری داده‌ها از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. برای نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد. سپس با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون واریانس یک طرفه جهت بررسی اختلاف میانگین‌های بین گروه‌ها استفاده شد. همه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده است و مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد. کلیه تجزیه و تحلیل داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته مراقبت و استفاده از حیوانات دانشگاه بوعلی سینا همدان (کد: IR.BASU.REC.1401.019) تأیید شد.

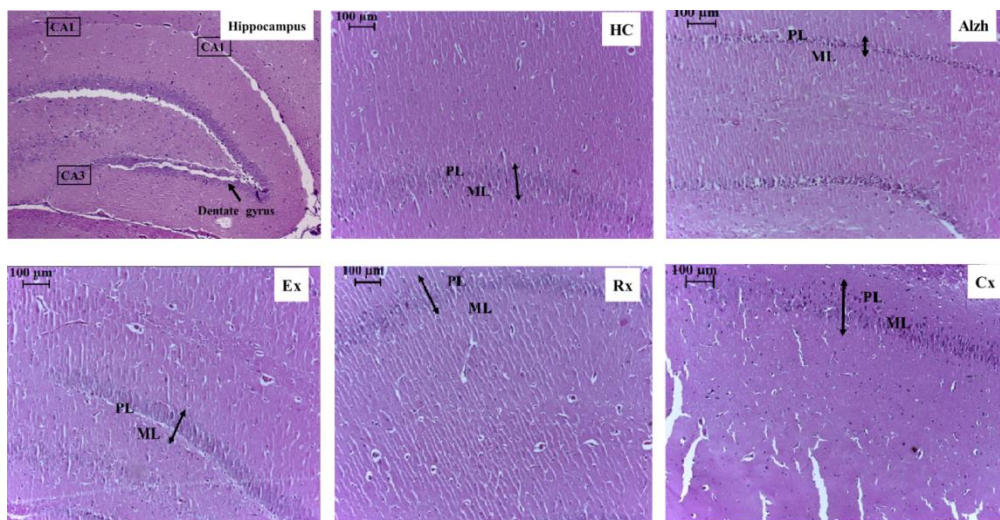
رفتاری حیوانات استفاده شد. بر اساس مطالعات انجام شده لرزش عضلات، بالا رفتن درجه حرارت بدن، حالت تهوع، تشنج، پیچش دم، رفتار پرخاشگرانه، خودگاز گرفتن از نشانه‌های کلینیکی القای آلزایمر بودند (۲۲، ۲۳).

در مطالعه ما نیز موش‌ها دچار این رفتارها شدند، که در همه موش‌ها حداقل یک رفتار قابل مشاهده بود و اکثر موش‌ها، چندین رفتار از جمله لرزش عضلات، حالت تهوع، پیچش دم، رفتار پرخاشگرانه و خودگاز گرفتن از خود نشان دادند. برخلاف انتظار دو سر موش رفتارهای کلینیکی مشهودی را نشان ندادند به همین دلیل از مطالعه خارج شدند.

پروتکل‌های ورزشی: تمرین استقامتی: تمرین استقامتی به صورت شنا، به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته بود. در هفته اول جهت سازگاری با آب ۵ تا ۱۵ دقیقه، هفته دوم ۲۰ دقیقه، هفته سوم ۳۰ دقیقه، هفته چهارم ۴۵ دقیقه و هفته پنجم تا دوازدهم نیز ۶۰ دقیقه در داخل استخر ویژه موش سفید بزرگ آزمایشگاهی، که دارای موج‌ساز آب بود، در آب با دمای ۳۰ تا ۳۳ درجه سانتی‌گراد شنا کردند. تعداد جلسات تمرینی در هفته‌های اول تا نهم یک بار در روز بود و در هفته دهم دو بار در روز با فاصله استراحتی چهار ساعت، هفته یازدهم ۳ بار در روز با فاصله استراحتی سه ساعت و در هفته دوازدهم چهار بار در روز با فاصله استراحتی دو ساعت بود (۲۴).

تمرین مقاومتی: تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته و به صورت بالا رفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم حیوانات، از نردبانی به طول یک متر با ۲۶ پله، و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، انجام شد. در هفته اول حیوانات بدون وزنه از نردبان بالا رفتند، و در هفته دوم با ۳۰ درصد، هفته سوم تا پنجم با ۷۰ تا ۹۰ درصد، هفته ششم تا هشتم با ۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد، هفته نهم و دهم با ۱۲۰ تا ۱۳۰ درصد، و هفته یازدهم و دوازدهم با ۱۴۰ تا ۱۵۰ درصد وزن بدن از نردبان بالا رفتند. هر جلسه تمرینی شامل ۳ مجموعه ۴ تکراری با استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه، و بین هر مجموعه ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه بود (۲۵).

تمرین ترکیبی: برنامه ترکیبی به صورت ۲ روز در هفته تمرین مقاومتی، و ۳ روز در هفته تمرین استقامتی طبق برنامه‌های تمرین

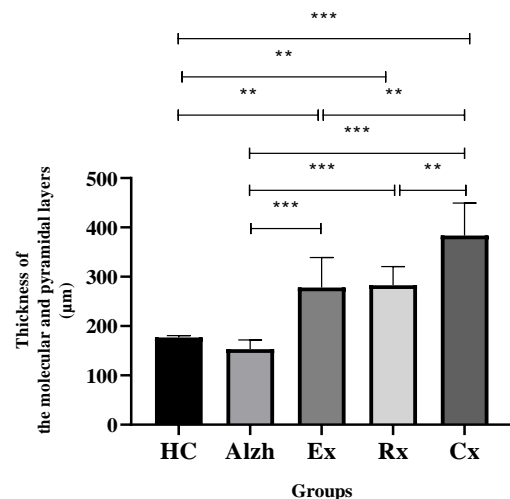


شکل ۱. تصاویر بافتی رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین در ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه‌های سالم کنترل (HC)، آلزایمر کنترل (Alzh)، استقامتی (Ex)، مقاومتی (Rx) و ترکیبی (Cx). ضخامت لایه‌های مولکولار (ML) و پیرامیدال (PL) با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ میکرومتر اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها

برتری تمرین ترکیبی نسبت به تمرینات استقامتی و مقاومتی در افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های آلزایمری: نتایج آزمون واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مورد مطالعه در ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ وجود دارد ($P = 0/001$). $F = 26/202$, $t^2 = 0/807$. شکل ۱، تصاویر بافت هیپوکامپ گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد.

مقایسه گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون تعقیبی Tukey نشان داد که کاهش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه آلزایمر-کنترل در مقایسه با گروه سالم-کنترل، معنی‌دار نبود ($P = 0/879$). ۱۲ هفته اجرای تمرین استقامتی، مقاومتی و ترکیبی سبب افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ حیوانات این گروه‌ها نسبت به گروه آلزایمر-کنترل شد ($P = 0/001$). از نتایج جالب این مطالعه افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه ترکیبی به نسبت گروه‌های استقامتی ($P = 0/003$)، مقاومتی ($P = 0/005$) و گروه سالم کنترل ($P = 0/001$) بود. به طوری که میانگین ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه ترکیبی ($383/50 \pm 65/99$)، استقامتی ($278/33 \pm 60/58$)، مقاومتی ($282/66 \pm 37/77$)، آلزایمر کنترل ($181/80 \pm 153$) و سالم کنترل ($177 \pm 3/68$) میکرومتر بود (شکل ۲).



شکل ۲. میانگین و انحراف معیار ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه سالم کنترل (HC)، آلزایمر کنترل (Alzh)، استقامتی (EX)، مقاومتی (RX) و ترکیبی (CX). علائم‌های * سطح $P < 0/05$ ، ** سطح $P < 0/01$ و *** سطح $P < 0/001$ تفاوت‌های آماری را نشان می‌دهند.

هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شدند. به طوری که اثرگذاری تمرین ورزشی بر تغییرات ضخامت لایه‌های پیرامیدال و مولکولار ۸۰/۷ درصد بود. نکته قابل توجه در نتایج این مطالعه، برتری تمرین ترکیبی نسبت به تمرینات استقامتی و مقاومتی در این پارامتر بود، که سبب افزایش قابل توجه ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال هیپوکامپ حیوانات این گروه نسبت به گروه‌های تمرین استقامتی و مقاومتی شد. مطالعات اندکی به بررسی تغییرات ضخامت لایه‌های بافت هیپوکامپ به دنبال ورزش پرداخته است. همسوی با نتایج این مطالعه، به طور خاص، مطالعه‌ای بر روی موش‌های ماده نشان داد که موش‌های ورزش‌کننده ضخامت قابل توجهی در لایه دوم قشر آنتورینال در مقایسه با موش‌های کم‌تحرك داشتند (۲۷). علاوه بر این، یک متاآنالیز تأثیر مثبت ورزش را بر حجم کل هیپوکامپ، به ویژه در جمعیت‌های مسن‌تر و مداخلاتی که بیش از ۲۴ هفته طول می‌کشید با مقادیر ورزش متوسط نشان داد (۲۸). مطالعه دیگری نشان داد که شرکت در سطوح بالاتر ورزش با حجم هیپوکامپ، غلظت N-استیل آسپاراتات و جداسازی الگو در بزرگسالان جوان تا میانسال ارتباط مثبتی دارد که نشان‌دهنده فوایدی برای یکپارچگی و عملکرد هیپوکامپ است (۲۹). این یافته‌ها در مجموع نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند بر ضخامت لایه‌های هیپوکامپ تأثیر بگذارد و به طور بالقوه به بهبود سلامت مغز و عملکرد شناختی کمک کند.

هیپوکامپ، یک ناحیه حیاتی مغز است که در حافظه و عملکرد شناختی نقش دارد. در AD، هیپوکامپ یکی از اولین مناطقی است که تحت تأثیر قرار می‌گیرد و منجر به اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود (۳). لایه مولکولار، به عنوان خارجی‌ترین لایه هیپوکامپ، نقش مهمی در دریافت ورودی از مناطق مختلف مغز ایفاء می‌کند (۴). تحقیقات نشان داده‌اند که تغییرات در ضخامت لایه مولکولار می‌تواند بر انعطاف‌پذیری عصبی و عملکرد سیناپسی تأثیر بگذارد و به طور بالقوه بر فرایندهای شناختی تأثیر بگذارد (۳۰). در مدل‌های AD، افزایش ضخامت لایه مولکولار با افزایش یادگیری فضایی، حافظه و عملکرد کلی شناختی مرتبط است که یک هدف درمانی بالقوه برای نقص‌های شناختی مرتبط با این بیماری را پیشنهاد می‌کند (۳۲). این اهمیت درک تغییرات ساختاری در هیپوکامپ، مانند ضخامت لایه مولکولار، در زمینه شرایط عصبی مانند AD برای توسعه مداخلات هدفمند برای بهبود نتایج شناختی را نشان می‌دهد (۳۲، ۳۳).

علاوه، لایه پیرامیدال در هیپوکامپ نیز حاوی نورون‌های تحریک‌کننده اصلی است که برای شکل‌گیری حافظه و یادآوری حیاتی هستند (۴). تحقیقات نشان می‌دهد که افزایش ضخامت لایه پیرامیدال باعث افزایش اتصال عصبی، تراکم سیناپسی و عملکرد کلی هیپوکامپ می‌شود (۳۰). در مدل‌های موش آلزایمر، ضخیم شدن لایه پیرامیدال با بهبود عملکرد در وظایف مربوط به حافظه فضایی، تشخیص اشیا و یادگیری معکوس مرتبط است (۱۷). این ضخیم شدن لایه پیرامیدال با پیامدهای شناختی بهتر مرتبط است و ممکن است در کاهش اثرات بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر نقش داشته باشد و اهمیت درک و به‌طور بالقوه دستکاری ساختار هیپوکامپ برای تقویت شناختی و مدیریت بیماری را برجسته کند.

در این مطالعه، ترکیب تمرینات استقامتی و مقاومتی توانست مزایای

بحث

نتایج ما نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی سبب افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1

تحقیقات بیشتری با تمرکز بر متغیرهای شناختی و پرفیوژن برای روشن شدن این رابطه مورد نیاز است (۴۱). نشان داده شده است که ورزش مقاومتی، به ویژه ورزش مقاومتی سنگین، خودتنظیمی دینامیک مغز را به شدت تغییر می‌دهد، که نشان دهنده تغییرات در تنظیم سمپاتیک جریان خون مغزی است که پس از ورزش بهبود می‌یابد (۴۲). علاوه بر این، تمرینات ورزشی با بهبود عملکرد عروق مغزی همراه است، با تغییراتی در جریان خون منطقه ای مغز که در نواحی مانند قشر کمر بندی قدامی و هیپوکامپ مشاهده می‌شود و به‌طور بالقوه بر عملکرد شناختی تأثیر می‌گذارد (۴۳).

بعلاوه، تمرینات استقامتی و مقاومتی به دلیل خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌تواند با التهاب عصبی و استرس‌آکسیداتیو در آلزایمر مقابله کند (۴۴، ۱۶). مشخص شده است که این تمرینات باعث کاهش بار آمیلوئید بتا، ارتقای حافظه و بهبود شناختی و محافظت در برابر انحطاط هیپوکامپ در مدل‌های آلزایمر می‌شوند (۴۵).

توجه به این نکته مهم است که مکانیسم‌های خاص زیربنای اثرات ترکیبی تمرینات استقامتی و مقاومتی بر روی هیپوکامپ در موش‌های آلزایمری هنوز در حال بررسی است و تحقیقات بیشتری برای روشن کردن کامل تعامل پیچیده بین این روش‌های ورزشی و نتایج عصبی مورد نیاز است. این مطالعه مکانیسم‌های مولکولی زیربنای تغییرات مشاهده شده در ضخامت بافت هیپوکامپ را مورد بررسی قرار نداد، که می‌تواند بینش‌های ارزشمندی را در مورد اثرات محافظت عصبی تمرین‌های مختلف ورزشی ارائه دهد. تحقیقات آینده باید بر روی تعیین پروتکل‌های ورزشی بهینه تمرکز کند که منافع را به حداکثر برساند و در عین حال خطرات را برای افراد مبتلا به بیماری‌های عصبی همچون آلزایمر به حداقل برساند. مفاهیم درک تأثیرات منفی ورزش می‌تواند به توسعه مداخلات ورزشی ایمن‌تر و مؤثرتر برای بیماران آلزایمر کمک کند و اطمینان حاصل کند که فعالیت بدنی به سلامت شناختی کمک می‌کند. بعلاوه اهمیت متعادل کردن شدت ورزش را برای جلوگیری از اثرات مضر بر سلامت مغز، به‌ویژه در افرادی که در معرض خطر بیماری‌های عصبی هستند، برجسته می‌کند.

نتیجه‌گیری

این یافته‌ها نشان می‌دهد که یک برنامه تمرینی جامع شامل اجزای استقامتی و مقاومتی باشد، ممکن است یک رویکرد غیردارویی مؤثر برای کمک به بهبود تغییرات ساختاری هیپوکامپ مرتبط با بیماری آلزایمر باشد. تحقیقات بیشتر برای روشن کردن مکانیسم‌های سلولی و مولکولی زمینه‌ای که این سازگاری‌های عصبی-آناتومیکی ناشی از ورزش را هدایت می‌کنند، ضروری است.

تشکر و قدردانی

بنیاد ملی علوم ایران (INSF) این پژوهش را با کد تأیید ۴۰۰۳۷۷۵ پشتیبانی کرده است، به این وسیله نویسندگان مراتب سپاس خود را از حمایت ارزشمند INSF در زمینه پیشبرد اجرای این مطالعه را تقدیم می‌داریم.

بهینه‌ای برای افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های آلزایمری ایجاد کند. تحقیقات نشان می‌دهد که ورزش مقاومتی می‌تواند از علائم شبه افسردگی - اضطرابی و التهاب عصبی محافظت کند، در حالی که عملکرد شناختی را نیز افزایش می‌دهد (۳۴). علاوه بر این، نشان داده شده است که تمرینات استقامتی از دست دادن حافظه در مدل‌های AD را کاهش می‌دهد و یادگیری فضایی و حافظه را بهبود می‌بخشد (۱۶). علاوه بر این، ورزش مقاومتی با فوایدی در حافظه، عملکرد شناختی و محافظت عصبی مرتبط است که برای کاهش خطر بیماری‌های عصبی مانند AD بسیار مهم است (۳۵). هنگام در نظر گرفتن اثرات هم‌افزایی بالقوه هر دو نوع تمرین، قابل قبول است که ترکیبی از تمرینات استقامتی و مقاومتی می‌تواند حمایت جامعی از سلامت مغز و رویکردی جامع برای بهزیستی شناختی و به‌طور بالقوه به حداکثر رساندن فواید برای سلامت و عملکرد هیپوکامپ ارائه دهد.

از جمله مکانیسم‌های احتمالی که ممکن است تأثیر ترکیبی این تمرینات را بر ضخامت لایه‌های مولکولی و هرمی هیپوکامپ توضیح دهد، می‌توان به اثربخشی تمرینات استقامتی و مقاومتی بر نوروزن و نوروپلاستیسیته بافت هیپوکامپ اشاره کرد. تمرینات استقامتی، مانند دویدن، با تحریک نوروزن در هیپوکامپ مرتبط است، در حالی که تمرینات مقاومتی، مانند تمرین با وزنه، می‌تواند با ترویج سازماندهی مجدد و تقویت اتصالات عصبی، انعطاف‌پذیری عصبی را افزایش دهند (۳۶، ۳۷). تأثیر ورزش بر انعطاف‌پذیری مغز و عملکرد شناختی بسته به روش تمرین متفاوت است. تمرینات هوازی و بی‌هوازی عمدتاً با تغییرات در فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و سایر پروتئین‌ها واسطه می‌شوند، در حالی که ورزش مقاومتی بر نوروزن از طریق میوکین‌هایی مانند میوکین‌هایی مانند آیریزین و فاکتور رشد انسولین-۱ (IGF1) تأثیر می‌گذارد (۳۷). علاوه بر این، نوروزن به‌عنوان یک تنظیم‌کننده در شبکه‌های هیپوکامپ عمل می‌کند، و باعث تعمیم در افزایش وظایف یادگیری می‌شود و به‌طور بالقوه تصمیم‌گیری مبتنی بر حافظه را بهبود می‌بخشد (۳۹). بنابراین، ترکیبی از تمرینات استقامتی و مقاومتی ممکن است به‌طور هم‌افزایی باعث رشد نورون‌های جدید و تقویت اتصالات عصبی موجود در هیپوکامپ شود که به‌طور بالقوه منجر به افزایش ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال می‌شود، بنابراین بر عملکرد شناختی و حافظه تأثیر مثبت می‌گذارد (۳۹).

یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی در بهبود ضخامت لایه‌های مولکولار و پیرامیدال بافت هیپوکامپ موش‌های آلزایمری پس از اجرای تمرینات ورزشی می‌توان به بهبود پرفیوژن مغز و اکسیژن‌رسانی اشاره کرد. نشان داده شده است که تمرینات بدنی، هم تمرینات استقامتی و هم تمرینات مقاومتی تأثیر مثبتی بر پرفیوژن مغز و اکسیژن‌رسانی دارند و به‌طور بالقوه برای عملکرد شناختی و سلامت مغز مفید هستند. تمرین استقامتی در بزرگسالان کم تحرک جوان با افزایش پرفیوژن مغز به ویژه در مناطقی مانند شکنج گیجگاهی فوقانی و جسم مخطط شکمی با افزایش حداکثر جذب اکسیژن مرتبط است (۴۰).

علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که افزایش پرفیوژن مغز ناشی از ورزش ممکن است مستقیماً با عملکرد شناختی ارتباط نداشته باشد، اما

سهم نویسندگان

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تضاد منافی در رابطه با نویسندگی و یا انتشار این مقاله ندارند.

همه نویسندگان در طراحی مطالعه، تحلیل و تفسیر داده‌ها، تهیه پیش‌نویس مقاله و اصلاح نمودن آن، تأیید نهایی نسخه آماده شده برای ارسال به مجله، مشارکت داشتند.

References

- Kaushik M, Kaushik P, Parvez S. Memory related molecular signatures: the pivots for memory consolidation and Alzheimer's related memory decline. *Ageing Research Reviews*. 2022;76:101577. doi: 10.1016/j.arr.2022.101577
- Ashrafian H, Zadeh EH, Khan RH. Review on Alzheimer's disease :inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *International journal of biological macromolecules*. 2021;167:382-94. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.192
- Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju B, Joy T, Krishnamurthy A, Agrawal A. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*. 2022;12(2):55. pmid: 35116217 doi: 10.1007/s13205-022-03123-4
- Siddique M, Yousif M, Camicioli R, Khan A, Steve T. E4 Hippocampal subfield thickness measurements evaluated using HippUnfold in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2023;50(s2):S54-S5. doi: 10.1017/cjn.2023.98
- Berron D, Baumeister H, Diers K, Reuter M, Xie L, Olsson E, et al. Hippocampal subregional thinning related to tau pathology in early stages of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;18:e067057. doi: 10.1002/alz.067057
- Di Benedetto G, Burgaletto C, Bellanca CM, Munafò A, Bernardini R, Cantarella G. Role of Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: From neuroinflammation to Ca2+ homeostasis dysregulation. *Cells*. 2022;11(17):2728. pmid: 36078138 doi: 10.3390/cells11172728
- Hojjati SH, Butler TA, Chiang GC, Habeck C, RoyChoudhury A, Feiz F, et al. Distinct and joint effects of low and high levels of A β and tau deposition on cortical thickness. *Neuroimage Clin*. 2023;38:103409. pmid: 37104927 doi: 10.1016/j.nicl.2023.103409
- Freberg E, Tagliatalata G. Exercise as a potential therapeutic strategy to target the clinical link between depression and Alzheimer's disease: A narrative review. *J Alzheimers Dis*. 2022;89(3):759-67. pmid: 35964173 doi: 10.3233/JAD-210632
- de Farias JM, dos Santos Tramontin N, Pereira EV, de Moraes GL, Furtado BG, Tietbohl LTW, et al. Physical exercise training improves judgment and problem-solving and modulates serum biomarkers in patients with Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2021;58(9):4217-25. pmid: 33963521 doi: 10.1007/s12035-021-02411-z
- Zarezaehmehrizi A, Hong J, Lee J, Rajabi H, Gharakhanlu R, Naghdi N, et al. Exercise training ameliorates cognitive dysfunction in amyloid beta-injected rat model: possible mechanisms of Angiostatin/VEGF signaling. *Metab Brain Dis*. 2021;36(8):2263-71. pmid: 34003412 doi: 10.1007/s11011-021-00751-2
- Widjaya MA, Cheng Y-J, Kuo Y-M, Liu C-H, Cheng W-C, Lee S-D. Transcriptomic Analyses of Exercise Training in Alzheimer's Disease Cerebral Cortex. *J Alzheimers Dis*. 2023;93(1):349-363. pmid: 36970901 doi: 10.3233/JAD-221139
- Taghipour M, Joukar S, Sadat Alavi S, Mohammadi F, Asadi-Shekari M, Alibolandi Z. Endurance exercise training attenuates the waterpipe smoke inhaling-induced learning and memory impairment in Rats: Role of neurotrophic factors and apoptotic system. *Nicotine Tob Res*. 2023;25(12):1865-74. pmid: 37349147 doi: 10.1093/ntr/ntad101
- Cardenas AR, Ramirez-Villegas JF, Kovach CK, Gander PE, Cole RC, Grossbach AJ, et al. Exercise modulates human hippocampal-cortical ripple dynamics. *bioRxiv*. 2023:2023.05.19.541461. doi: doi.org/10.1101/2023.05.19.541461
- Reitlo LS, Mihailovic JM, Stensvold D, Wisløff U, Hyder F, Håberg AK. Hippocampal neurochemicals are associated with exercise group and intensity, psychological health, and general cognition in older adults. *Geroscience*. 2023;45(3):1667-85. pmid: 36626020 doi: 10.1007/s11357-022-00719-9
- Tyler J, Thanos P. Raising the bar for public health: resistance training and health benefits. *International Journal of Strength and Conditioning*. 2023;3(1):1-8. doi: 10.47206/ijsc.v3i1.195
- Azevedo CV, Hashiguchi D, Campos HC, Figueiredo EV, Otaviano SFS, Penitente AR, et al. The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2023;17:1131214. pmid: 36937673 doi: 10.3389/fnins.2023.1131214
- Adedayo L, Ojo G, Umanah S, Aitokhuehi G, Emmanuel I-O, Bamidele O. Hippocampus: Its Role in Relational Memory. London: IntechOpen; 2023. doi: 10.5772/intechopen.111478
- Bermejo J-L, Valldecabres R, Villarrasa-Sapiña I, Monfort-Torres G, Marco-Ahulló A, Do Couto BR. Increased cortisol levels caused by acute resistance physical exercise impair memory and learning ability. *PeerJ*. 2022;10:e13000. pmid: 35345590 doi: 10.7717/peerj.13000
- Haghighat N, Stull T. Up-to-date understanding of overtraining syndrome and overlap with related disorders. *Sports Psychiatry*. 2024;(1):31-8. doi: 10.1024/2674-0052/a000072
- Pašnik J, Sendekca G, Kistela N, Hądzlik I, Durowicz M, Piotrowski J. Impact of physical activity on the development of Alzheimer's disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;71:51112. doi: 10.12775/JEHS.2024.71.51112
- Andrade-Guerrero J, Rodríguez-Arellano P, Barron-Leon N, Orta-Salazar E, Ledesma-Alonso C, Diaz-Cintra S, et al. Advancing Alzheimer's therapeutics: Exploring the impact of physical exercise in animal models and patients. *Cells*. 2023;12(21):2531. pmid: 37947609 doi: 10.3390/cells12212531
- Malekzadeh S, Edalatmanesh MA, Mehrabani D, Shariati M. Drugs induced Alzheimer's disease in animal model. *Galen Medical Journal*. 2017;6(3):e820-e. doi: 10.31661/gmj.v6i3.820
- Noura M, Arshadi S, Zafari A, Banaeifar A. The effect of running on positive and negative slopes on TNF- α and INF- γ gene expression in the muscle tissue of rats with Alzheimer's disease. *J Bas Res Med Sci*. 2020;7(1):35-42.
- Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudzic N, Zivkovic V, Srejovic I, Ilic KP, et al. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Physiol Res*. 2016;65(1):81-90. pmid: 26596327 doi: 10.33549/physiolres.933058
- Saremi A. Comparison of the effects of endurance, resistance and concurrent training on insulin resistance and adiponectin-leptin ratio in diabetic rat. *J Inflamm Dis*. 2017;21(3):e156026.

26. Sharifi AM, Baniasadi S, Jorjani M, Rahimi F, Bakhshayesh M. Investigation of acute lead poisoning on apoptosis in rat hippocampus in vivo. *Neurosci Lett*. 2002;329(1):45-8. **pmid:** 12161259 **doi:** 10.1016/s0304-3940(02)00576-1
27. Woodward M, Ker A, Barr A, Beasley C, Hercher C, Boyda H, et al. Decreased medial entorhinal cortical thickness in olanzapine exposed female rats is not ameliorated by exercise. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;188:172834. **pmid:** 31785244 **doi:** 10.1016/j.pbb.2019.172834
28. Wilckens KA, Stillman CM, Waiwood AM, Kang C, Leckie RL, Peven JC, et al. Exercise interventions preserve hippocampal volume: A meta-analysis. *Hippocampus*. 2021;31(3):335-47. **pmid:** 33315276 **doi:** 10.1002/hipo.23292
29. Hendrikse J, Chye Y, Thompson S, Rogasch NC, Suo C, Coxon J, et al. The effects of regular aerobic exercise on hippocampal structure and function. *bioRxiv*. 2020. **doi:** 10.1101/2020.08.14.250688
30. Diers K, Baumeister H, Jessen F, Düzel E, Berron D, Reuter M. An automated, geometry-based method for the analysis of hippocampal thickness. *NeuroImage*. 2023;120182. **pmid:** 37230208 **doi:** 10.1016/j.neuroimage.2023.120182
31. Wang C, Lee H, Rao G, Doreswamy Y, Savelli F, Knierim JJ. Superficial-layer versus deep-layer lateral entorhinal cortex: Coding of allocentric space, egocentric space, speed, boundaries, and corners. *Hippocampus*. 2023;33(5):448-64. **pmid:** 36965194 **doi:** 10.1002/hipo.23528
32. Craig MT, Witton J. A cellular switchboard in memory circuits. *Science*. 2022;377(6603):262-3. **pmid:** 35857601 **doi:** 10.1126/science.add2681
33. Tennant VR, Rajagopalan P, Thomopoulos SI, Thompson PM. Independent and interactive effects of APOEε4 and β-amyloid on cortical thickness in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;18:e066183. **doi:** 10.1002/alz.066183
34. Ghadiri N, Esfarjani F, Marandi SM, Banitalebi E, Saghae E. Combined ursolic acid and resistance/endurance training improve type 3 diabetes biomarkers-related memory deficits in hippocampus of aged male wistar rats. *Int J Prev Med*. 2023;14:65. **pmid:** 37351031 **doi:** 10.4103/ijpvm.ijpvm_317_21
35. Jung JTK, Marques LS, Zborowski VA, Silva GL, Nogueira CW, Zeni G. Resistance training modulates hippocampal neuroinflammation and protects anxiety-depression-like dyad induced by an emotional single prolonged stress model. *Mol Neurobiol*. 2023;60(1):264-76. **pmid:** 36261694 **doi:** 10.1007/s12035-022-03069-x
- Hwang E, Portillo B, Grose K, Fujikawa T, Williams KW. Exercise-induced hypothalamic neuroplasticity: Implications for energy and glucose metabolism. *Mol Metab*. 2023;101745. **pmid:** 37268247 **doi:** 10.1016/j.molmet.2023.101745
36. Ben-Zeev T, Shoenfeld Y, Hoffman JR. The effect of exercise on neurogenesis in the brain. *Isr Med Assoc J*. 2022;24(8):533-8. **PMID:** 35971998
37. Tran LM, Santoro A, Liu L, Josselyn SA, Richards BA, Frankland PW. Adult neurogenesis acts as a neural regularizer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(45):e2206704119.
38. Hwang D, Kyun S, Jang I, Park HY, Kim J, Lim K. The effects of exercise training with oral intake of lactate on hippocampal neurogenesis and neurotrophic factors in mice. *The FASEB Journal*. 2022;36(s1). **doi:** 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3310
39. Upadhyay N, Schörkmaier T, Maurer A, Claus J, Scheef L, Daamen M, et al. Regional cortical perfusion increases induced by a 6-month endurance training in young sedentary adults. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:951022. **pmid:** 36034125 **doi:** 10.3389/fnagi.2022.951022
40. Renke MB, Marcinkowska AB, Kujach S, Winklewski PJ. A systematic review of the impact of physical exercise-induced increased resting cerebral blood flow on cognitive functions. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:803332. **pmid:** 35237146 **doi:** 10.3389/fnagi.2022.803332
41. Smail OJ, Clarke DJ, Al-Alem Q, Wallis W, Barker AR, Smirl JD, et al. Resistance exercise acutely elevates dynamic cerebral autoregulation gain. *Physiol Rep*. 2023;11(8):e15676. **pmid:** 37100594 **doi:** 10.14814/phy2.15676
42. Kleinloog JP, Nijssen KM, Mensink RP, Joris PJ. Effects of physical exercise training on cerebral blood flow measurements: a systematic review of human intervention studies. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2022;33(1):47-59. **pmid:** 36170974 **doi:** 10.1123/ijsnem.2022-0085
43. Campos HC, Ribeiro DE, Hashiguchi D, Glaser T, Milanis MdS, Gimenes C, et al. Neuroprotective effects of resistance physical exercise on the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1132825. **doi:** 10.3389/fnins.2023.1132825
44. Hao Z, Liu K, Zhou L, Chen P. Precious but convenient means of prevention and treatment: Physiological molecular mechanisms of interaction between exercise and motor factors and Alzheimer's disease. *Front Physiol*. 2023;14:1193031. **pmid:** 37362440 **doi:** 10.3389/fphys.2023.1193031