



The effect of twelve weeks of simple and complex optional exercises on hippocampal NG2 levels and depression in Alzheimer's disease model rats.

Vahid Talebi¹, Karim Azali Alamdari^{2*}

- 1- Postdoc Student, Department of Sports Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
- 2- Associate Professor at Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

Abstract

Background and Aim: Oligodendroglia in the brain strongly responds to exercise. However, innate immunity is vital to maintain normal brain function. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of simple and complex voluntary exercises on Neural/Glial Antigen two changes and depression in rats with Alzheimer's disease. **Materials and Methods:** For this purpose, 60 male Wistar rats (4-6 weeks old) were randomly divided into six groups including control-healthy, control-Alzheimer, simple training-healthy, complex training-healthy, simple training-Alzheimer, complex training-Alzheimer. After induction of Alzheimer's disease by Streptozotocin injection into the ventricles of the brain, the animals experienced simple and complex voluntary activity using a wheel running for twelve weeks. At the end, depression was checked by food deprivation test, and after slaughter, NG2 levels of hippocampus and motor cortex were checked by ELISA method. The data were compared using one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test at a significance level of $P \leq 0.05$. **Results:** Compared to simple spinning wheel training, complex wheel running training increased hippocampus NG2 ($P=0.001$), motor cortex NG2 levels ($P=0.001$) and reduced depression ($P=0.001$). **Conclusion:** It seems that performing exercises that are associated with mental challenge have a higher effectiveness in improving depression and NG2 levels.

Keywords: Voluntary Training, Wheel Running, Neural/glial antigen two, Depression, Alzheimer's Disease.



تأثیر دوازده هفته تمرینات اختیاری ساده و پیچیده بر سطوح NG2 هیپوکامپ و افسردگی

در رت‌های مدل بیماری آلزایمر

وحید طالبی^۱، کریم آزالی علمداری^{۲*}

^۱ دانشجوی پسادکتری، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
^۲ دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: الیگوندروگلیا در مغز به شدت به فعالیت ورزشی پاسخ می‌دهد. از این رو، هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرینات اختیاری ساده و پیچیده بر تغییرات آنتی ژن عصبی/گلیال دو و افسردگی در رت‌های مبتلا به بیماری آلزایمر بود. **روش تحقیق:** بدین منظور، ۶۰ موش ویستار نر (چهار تا شش هفته‌ای) به طور تصادفی در شش گروه شامل کنترل - سالم، کنترل - آلزایمر، تمرین ساده - سالم، تمرین پیچیده - سالم، تمرین ساده - آلزایمر، و تمرین پیچیده - آلزایمر تقسیم شدند. پس از القای آلزایمر از طریق تزریق استریپتوزوتوسین به بطن مغز، حیوانات به مدت دوازده هفته فعالیت اختیاری ساده و پیچی^۱ ده را با استفاده از چرخ دوار تجربه کردند. افسردگی با آزمون محرومیت غذایی بررسی شد و پس از کشتار، بررسی سطوح NG2 هیپوکامپ و قشر حرکتی به روش الیزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از روش تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $p \leq 0/05$ مقایسه شدند. **یافته‌ها:** تمرین چرخ دوار پیچیده در مقابل تمرین چرخ دوار ساده، سطوح NG2 هیپوکامپ ($p=0/001$) و قشر حرکتی ($p=0/001$) را افزایش و میزان افسردگی ($p=0/001$) را کاهش داد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد اجرای تمریناتی که با چالش ذهنی همراه باشند، از اثر بخشی بالاتری در بهبود افسردگی و سطوح NG2 برخوردار باشند.

واژه‌های کلیدی: تمرین اختیاری، چرخ دوار، آنتی ژن عصبی/گلیال دو، افسردگی، آلزایمر

* نویسنده مسئول، استان آذربایجان شرقی - تبریز - ۳۵ کیلومتری جاده تبریز- مراغه - دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، رایانامه : azalof@yahoo.com



هموستاز ایمنی در سیستم عصبی مرکزی^۱ (CNS) برای عملکرد طبیعی عصب حیاتی است. همانند اندامها و بافت‌های محیطی، التهاب عصبی در CNS یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های محافظتی است، که توسط ارگانسیم برای از بین بردن محرک‌های مضر مانند پاتوژن‌ها و بافت‌های آسیب دیده استفاده می‌شود (بات و استینمن^۲، ۲۰۰۹). یک فرآیند التهابی بیش از حد به طور اجتناب‌ناپذیری باعث آسیب‌های بافت طبیعی و اختلالات عملکردی برای میزبان می‌شود (پاتانی^۳ و دیگران، ۲۰۲۳)، این عمل نشان دهنده اهمیت حفظ عملکرد CNS از طریق هموستاز ایمنی است، که به تعادل بین عوامل پیش التهابی و ضد التهابی وابسته است. در بافت‌های محیطی، پیشرفت التهاب حاد به شدت کنترل می‌شود، از پاکسازی پاتوژن‌ها یا بقایای بافت، برنامه تفکیک^۴ به سرعت توسط واکنش‌های مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های التهابی راه‌اندازی می‌شود (وارد^۵، ۲۰۰۸). با این حال، در CNS بزرگسالان، تنظیم رفع التهاب مبهم باقی مانده است. بنابراین، درک اساس مکانیسم‌های مولکولی و سلولی رفع التهاب عصبی برای پیشبرد درک هموستاز ایمنی مغز و بیماری‌های مغزی مرتبط حیاتی است. شواهد موجود نشان داده است که تعادل ظریف هموستاز ایمنی در CNS به گفتگوی متقابل پیچیده بین گروه‌های مختلف سلول‌ها در مغز بستگی دارد، مانند تعاملات میکروگلیال عصبی - میکروگلیال و آستروسیت - که نقش اساسی در حفظ میکروگلیا در حالت استراحت دارند. سلول‌های عصبی در تعدیل پاسخ‌های التهابی CNS بسیار مهم هستند (کرشنشتاینر^۶ و دیگران، ۲۰۰۹، مولر^۷، ۲۰۲۱؛ وزیچ^۸ و دیگران، ۲۰۲۳). گلیاهای NG2 علاوه بر آستروسیت‌ها، میکروگلیاها و الیگودندروسیت‌ها^۹ (OLS) یکی از چهار جمعیت سلول گلیال بزرگ در CNS هستند (هو^{۱۰} و دیگران، ۲۰۲۳؛ نیشیاما^{۱۱} و دیگران، ۲۰۰۹). شواهد نشان می‌دهد که آنتی ژن عصبی/گلیال^{۱۲} (NG2) گلیا NG2 نه تنها در طول توسعه OLS که غلاف میلین را در اطراف آکسون‌ها تولید می‌کنند، به عنوان پیش‌ساز OLS میلین کننده عمل می‌کند، بلکه در سایر فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند شناخت کنترل وزن بدن و تنظیم پاسخ ایمنی نیز نقش دارد (فالكائو^{۱۳} و دیگران، ۲۰۱۸؛ گراکتی^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۹؛ هو و دیگران، ۲۰۲۳؛ کربی^{۱۵} و دیگران، ۲۰۱۹). گلیاهای NG2 در مغز بزرگسالان دارای ظرفیت تکثیر و تمایز به OLS بالغ و میلین کننده در طول زندگی هستند (هیوز^{۱۶} و دیگران، ۲۰۱۳). همچنین اکثریت گلیاهای NG2 بزرگ در مغز بزرگسالان در شرایط فیزیولوژیکی در حالت ساکن باقی می‌مانند، اگرچه همه سلول‌های NG2+ دارای ظرفیت تقسیم هستند (هیوز و دیگران، ۲۰۱۳). گلیا NG2 به آسیب‌های

1 Central nervous system

2 Bhat & Steinman

3 Patani

4 Resolution program

5 Ward

6 Kerschensteiner

7 Müller

8 Vesic

9 Oligodendrocyte

10 Hu

11 Nishiyama

12 Nerve/glial antigen 2

13 Falcão

14 Geraghty

15 Kirby

16 Hughes



مختلف CNS پاسخ می‌دهد و با تکثیر و تجمع در محل‌های آسیب در تشکیل اسکار گلیال شرکت می‌کند (آلونسو^۱، ۲۰۰۵). گلیاهای NG2 نیز به میلین شدن مجدد پس از آسیب کمک می‌کنند (هیل و نیشیما^۲، ۲۰۱۴). علاوه بر این، نشان داده شده است که طیف وسیعی از مولکول‌های تعدیل‌کننده ایمنی، از جمله سیتوکین‌های مختلف، کموکاین‌ها، مکمل‌ها و مولکول‌های گیرنده کمپلمان بر روی گلیا NG2 بیان می‌شوند (فالکو^۳ و دیگران، ۲۰۱۸؛ کربی^۴ و دیگران، ۲۰۱۹). این در حالی است که در نمونه‌های مغز پس از مرگ بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر^۵ (AD)، کاهش در رنگ‌پذیری NG2 وجود دارد، که ارتباط منفی با رنگ‌پذیری میکروگلیال دارد (نیلسن^۶ و دیگران، ۲۰۱۳). این داده‌ها حاکی از نقش بالقوه گلیای NG2 در تعدیل التهاب عصبی است (اکامورا^۷ و دیگران، ۲۰۰۷). با این حال، اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های گلیال ممکن است در پاتوژنز افسردگی نیز شرکت کنند به عنوان مثال، آستروسیت‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله واسطه‌گری در التهاب عصبی و اختلال متابولیک و ایجاد انفجار عصبی ناشی از کانال پتاسیم، در افسردگی شرکت می‌کنند (کارارد^۸ و دیگران، ۲۰۱۸؛ کوی^۹ و دیگران، ۲۰۱۸؛ ژو^{۱۰} و دیگران، ۲۰۲۱). OLS نیز در پاتوژنز افسردگی نقش دارند (ژو^{۱۱} و دیگران، ۲۰۲۱). اکثر فرضیه‌های تجربی در مورد پاتوفیزیولوژی افسردگی متحصراً بر روی نورون‌ها از جمله فرضیه‌های مونوآمین، نوروپلاستیسته و نوروژنز و همچنین فرضیه تغییرات محور هیپوفیز غده فوق کلیوی هیپوتالاموس^{۱۲} (HPA) متمرکز شده‌اند. این در حالی است که عمدتاً به این دلیل ناشناخته بودن مکانیسم‌های افسردگی، توسعه داروهای جدید برای درمان آن برای دهه‌ها متوقف شده است (ژو و دیگران، ۲۰۲۱). راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی تأکید بیشتری بر خلق و خوی افسردگی یا از دست دادن علاقه به عنوان علائم اصلی افسردگی دارد (انجمن و انجمن روانپزشکی آمریکا^{۱۳}، ۲۰۱۳). به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی همراه با روان‌درمانی حتی نتایج بهتری نسبت به فعالیت ورزشی تنها ایجاد می‌کند (ریمر^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۲). دسلندز و دیگران گزارش کردند که بیماران افسرده بالینی می‌توانند به طور قابل توجهی دوز دارو را هنگام فعالیت ورزشی کاهش دهند (دسلندز^{۱۵} و دیگران، ۲۰۰۹). اما یافته‌ها نشان می‌دهد که افسردگی اغلب با مشکلات دیگری مانند سطح پایین فعالیت بدنی همراه است (استروهله^{۱۶}، ۲۰۰۹). اگرچه برخی از مطالعات نشان می‌دهند فعالیت ورزشی در کاهش علائم افسردگی با درمان سنتی (داروهای ضد افسردگی یا روان‌درمانی) تفاوتی ندارد (مید^{۱۷} و دیگران، ۲۰۰۸؛ ریمر^{۱۸} و دیگران، ۲۰۱۳).

1 Alonso

2 Hill & Nishiyama

3 Falcão

4 Kirby

5 Alzheimer's disease

6 Nielsen

7 Okamura

8 Carrard

9 Cui

10 Zhou

11 Zhou

12 Hypothalamic pituitary aAdrenal

13 American psychiatric association & association

14 Rimer

15 Deslandes

16 Ströhle

17 Mead

18 Rimer



در افراد مسن تر، اقدامات بهداشتی می‌تواند بر مغز تاثیر بگذارد که شامل تغذیه سالم، خواب کافی، مدیریت استرس و فعالیت بدنی است. پزشکان در حال حاضر معمولاً به افراد مسن توصیه می‌کنند که به عنوان راهی برای کاهش خطر ابتلا به زوال عقل در فعالیت‌های تحریک کننده ذهنی شرکت کنند. در واقع، این توصیه اغلب با اذعان به این موضوع دنبال می‌شود که هنوز شواهدی مبنی بر سود وجود ندارد، اما «نمی‌تواند صدمه‌ای وارد کند»^۱ (گاتز، ۲۰۰۵). تمرینات اختیاری از جمله تمریناتی هستند که به صورت اختیاری بر روی چرخ‌های دایره‌ای شکل با میله‌هایی منظم با الگوی راه رفتن روی نردبان تنظیم و طراحی شده‌اند (یوشیکاوا^۲ و دیگران، ۲۰۱۱). ورزش اختیاری توانایی شناختی را بهبود می‌بخشد، عملکرد ضد آپوپتوز را تقویت می‌کند و اثر محافظت کننده عصبی دارد (مختاری زائر^۳ و دیگران، ۲۰۱۳). در مقایسه با فعالیت ورزشی تدریجی که یک فعالیت ورزشی اجباری است، دویدن اختیاری با چرخ دوار به عنوان ایمن از استرس سیستمیک شناخته شده است، و اثر محافظت عصبی را کاهش نمی‌دهد (ژانگ^۴ و دیگران، ۲۰۱۹).

برخی از مطالعات نشان دادند اجرای تمرینات شنا (آسیایی^۵ و دیگران، ۲۰۲۳) و تمرینات هوازی (تاملینسون^۶ و دیگران، ۲۰۱۸) می‌تواند تنظیم مثبتی و برخی دیگر تنظیم منفی (اهنینگر^۷ و دیگران، ۲۰۱۱، بانو^۸ و دیگران، ۲۰۲۱) بر سطوح NG2 در مغز داشته باشد. بنابراین مطالعه حاضر به دنبال بررسی تاثیر تمرینات اختیاری بر تغییرات NG2 در هیپوکامپ و قشر حرکتی موش‌ها مدل شبه آلزایمری است. آیا تمرینات اختیاری بدون چالش و با تحریک ذهنی (چرخ اختیاری پیچیده) تفاوتی بر سطوح NG2 ایجاد می‌کند؟ آیا این تمرینات می‌توانند موجب تغییرات میزان افسردگی رت‌های شبه آلزایمری شود؟ از این رو هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرینات اختیاری ساده و پیچیده بر تغییرات NG2 و افسردگی در رت‌های مبتلا به بیماری آلزایمر است.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی، ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (چهار تا شش هفته‌ای، $16/43 \pm 213/63$ گرم) از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه و به آزمایشگاه جانوری دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران منتقل شد. موش‌ها به مدت یک هفته جهت تطابق با محیط جدید، در قفسه‌های پلی کربنات شفاف در شرایط استاندارد نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش، حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

حیوانات به طور تصادفی در شش گروه شامل کنترل - سالم، کنترل - آلزایمر، تمرین ساده - سالم، تمرین پیچیده - سالم، تمرین ساده - آلزایمر، تمرین پیچیده - آلزایمر تقسیم شدند. طول دوره تمرینات ۱۲ هفته با دسترسی ۲۴ ساعته بود. رت‌ها بر اساس گروه‌بندی‌های انجام شده در چرخ‌های دوار ساده، پیچیده یا در قفس ساده قرار داده شدند. گروه‌های تمرین با دسترسی ۲۴ ساعته به چرخ دوار که دورهای طی شده توسط دورسنج دستگاه ثبت می‌شد (هر دور کامل برابر با یک متر بود). مسافت

1 It can't hurt

2 Kitsukawa

3 Mokhtari-Zaer

4 Zhang

5 Asiaei

6 Tomlinson

7 Ehninger

8 Bao



طی شده هر دو روز یکبار توسط محقق ثبت شد. تعداد میله‌ها چرخ دوار ساده (میله های نردبانی) با فاصله های منظم ۳۸ عدد بود که این فواصل در چرخ دوار پیچیده به صورت نامنظم توزیع شده بود به نحوی که از یک الگوی منظم شامل یک جای خالی در برابر سه میله، یک جای خالی در برابر دو میله، یکی جای خالی در برابر سه میله چیدمان شده بود (مک کنزی^۱ و دیگران، ۲۰۱۴). به دلیل عادت نکردن به الگوی طراحی شده، این ترتیب در هر دو هفته تغییر کرد تا حیوانات با الگوی منظم مواجه نباشند. سپس برای القای آلزایمر از سه میلی گرم بر کیلوگرم استرپتوزوسین^۲ (STZ) در ناحیه بطن جانبی مغز با قرار گیری در دستگاه استریوتاکسی تزریق شد (تیواری^۳ و دیگران، ۲۰۲۱). در این روش، حیوانات بوسیله ترکیبی از کتامین و زایلازین (۶۰ و هشت میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب) بیهوش شدند. سپس درون دستگاه استریوتاکسی جهت انجام جراحی مغز قرار گرفتند. سپس مقدار ۳ میلی گرم بر کیلوگرم STZ در حجم پنج میکرولیتر آب مقطر استریل در ناحیه بطن مغز تزریق شد. جهت اطمینان از تزریق درست به بطن، ماده آبی متیلین به بطن جانبی تزریق و بعد از جراحی با اطلس واتسون و پاکسینوس صحت تزریق تایید شد. برای اطمینان از صحت القای آلزایمر از طریق مقایسه عملکرد گروه‌های مورد تزریق و سالم در آزمون شاتل باکس بررسی و تایید شد.

آزمون شاتل باکس به وسیله دستگاهی به ابعاد ۲۰*۸۰*۲۰ سانتی متر که دارای یک قسمت محفظه‌ی روشن (ناحیه امن) و یک قسمت محفظه‌ی تاریک (ناحیه نامن) با دیوارهای سیاه رنگ است، اجرا گردید. کف محفظه قسمت تاریک، میله‌هایی تعبیه شده که جریان الکتریسته را با شدت یک میلی آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز به مدت سه ثانیه به بدن حیوان انتقال می‌دهد. روش اجتنابی مهارتی برای بررسی حافظه در موش‌های آزمایشگاهی در دو روز پشت سر هم انجام گرفت. آزمون شاتل باکس دارای دو جلسه خو گرفتن و جلسه اکتساب حافظه بود. هر موش به آرامی در محفظه روشن قرار داده می‌شد و بعد از ۵ ثانیه درب کشویی باز و به حیوان اجازه داده می‌شد وارد محفظه تاریک شود. زمان تأخیر اولیه (یعنی زمانی که طول می‌کشید تا حیوان از محفظه روشن وارد محفظه تاریک شود) یادداشت می‌شد. ۳۰ دقیقه بعد، مجدداً موش در محفظه روشن قرار گرفت و بعد از ۵ ثانیه درب کشویی، باز شده و به محض اینکه حیوان وارد محفظه تاریک شد، درب بسته شده و از طریق میله‌های کف محفظه به حیوان شوک داده شد (۵۰ هرتز یک میلی آمپر، سه ثانیه). بعد از ۲۰ ثانیه حیوان به قفس بازگردانده می‌شد. ۲ دقیقه بعد، بار دیگر حیوان در محفظه روشن قرار داده شد. در صورتی که حیوان دوباره وارد محفظه سیاه می‌شد، مجدداً شوک دریافت می‌کرد، اما اگر یادگیری داشت و تا دو دقیقه وارد محفظه تاریک نمی‌شد، آزمون خاتمه داده می‌شد و موش به قفس بازگردانده می‌شد.

آزمون محرومیت غذایی^۴ (NSFT) در انتهای دوره، حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شدند. آزمون در یک جعبه سفید به ابعاد ۶۰×۶۰×۲۰ سانتی متر انجام شد. در روز آزمایش، هر رت در گوشه‌هایی از جعبه قرار گرفت و در وسط جعبه سه عدد غذای استاندارد جوندگان قرار گرفت. تأخیر در غذا خوردن به عنوان پارامتر اصلی افسردگی در طول ۱۰ دقیقه زمان آزمون ثبت شد (گیلک دالاسم، پیری، و آذربایجانی، ۲۰۲۱؛ نقیعی و دیگران، ۲۰۲۱). پس از پایان دوره ۱۲ هفته‌ای تمرینات، موش‌ها با تزریق کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از خارج‌سازی خون از

1 McKenzie

2 Streptozotocin

3 Tiwari

4 Novelty-Suppressed Feeding Test



مغز، ناحیه هیپوکامپ یک سمت استخراج و بلافاصله در دمای -80 درجه سانتیگراد منجمد شد (زراعتی، نجدی، مسافری و سالاری، ۲۰۱۱). بعد از هموژنایز کردن و سانتریفیوژ محلول، برای سنجش NG2 هیپوکامپ و قشر حرکتی بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت (لایف اسپین بیوساینس^۱) استفاده شد. درجه حساسیت این کیت ۲/۲۵ پیکوگرم بر میلی گرم، درون سنجش $CV < 8\%$ ، بین آزمون 10% $CV <$ بود.

پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها با آزمون کولموگروف - اسمیرنوف^۲، از آزمون t مستقل برای بررسی تفاوت نتایج گروه‌های سالم و AD در آزمون شاتل باکس؛ و از روش تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی^۳ برای مقایسه بین گروهی سایر متغیرهای وابسته (NG2 هیپوکامپ و قشر حرکتی، افسردگی) استفاده شد. کلیه آزمون‌های آماری در سطح معنی‌داری 0.05 $p <$ و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شدند.

یافته‌ها

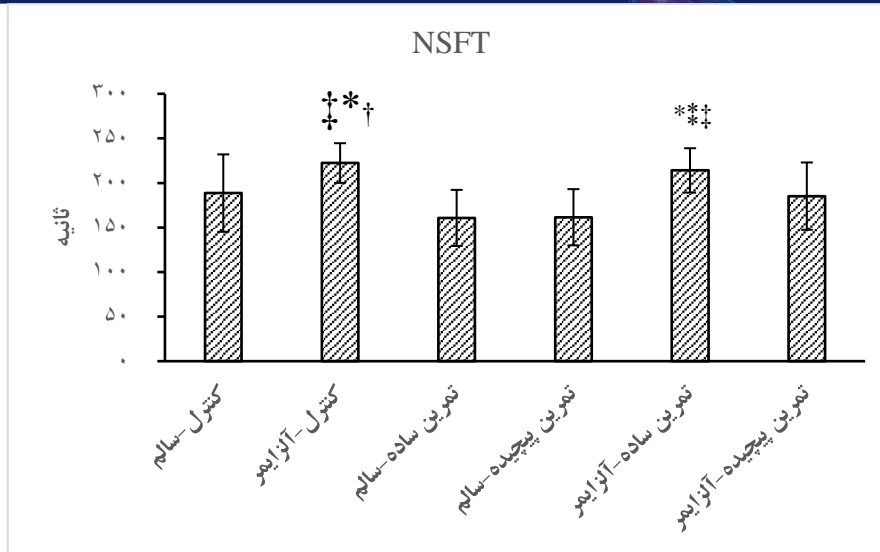
در این تحقیق قبل از آغاز مداخله، برای کسب اطمینان کلی از القای صحیح AD در اثر تزریق STZ، نتایج عملکرد موش‌های سالم و تحت تزریق STZ در آزمون شاتل باکس با استفاده از آزمون t مستقل مقایسه شد که نشان داد زمان سپری شده در بخش تاریک ($t=12/79, p=0/001$) و تعداد ورود به بخش تاریک ($t=8/35, p=0/001$) در موش‌های تحت تزریق STZ بیشتر از هم‌تایان سالم آن‌ها بود و از این طریق صحت کلی القای آلزایمر تأیید شد.

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه بین میانگین امتیاز در آزمون NSFT موش‌ها در شش گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($F=8/250, p=0/001$). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان افسردگی در گروه تمرین ساده-آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل - سالم ($p=0/015$)، گروه تمرین ساده - سالم ($p=0/002$) و گروه تمرین پیچیده-آلزایمر ($p=0/003$) بیشتر بود. این سطح از افسردگی در گروه کنترل-آلزایمر در مقایسه با گروه تمرین ساده-سالم ($p=0/001$)، گروه تمرین پیچیده - سالم ($p=0/001$) و گروه تمرین پیچیده - آلزایمر ($p=0/001$) بیشتر بود (شکل ۱).

¹ LifeSpan BioSciences

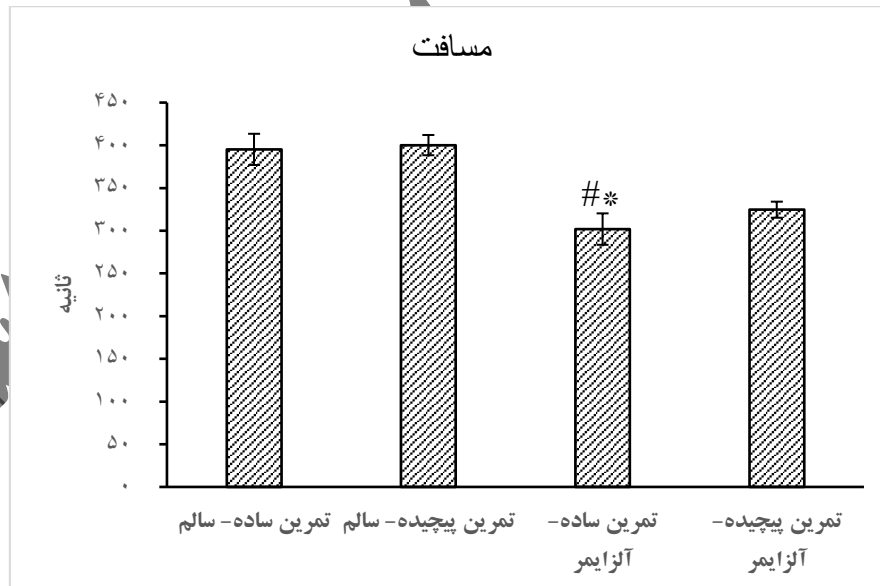
² Kolmogorov-Smirnov

³ Tukey



شکل ۱. امتیاز آزمون NSFT گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنی دار با گروه کنترل - سالم، ‡ تفاوت معنی دار با گروه تمرین ساده - سالم، † تفاوت معنی دار با گروه تمرین پیچیده - سالم، ‡ تفاوت معنی دار در سطح معنی داری $p < 0.05$.

همچنین میانگین مسافت طی شده در طول مطالعه نیز تفاوت معنی داری داشت ($p = 0.001$). به طوری که میزان فعالیت روی چرخ دوار در گروه تمرین ساده - آلزایمر در مقایسه با گروه تمرین پیچیده - آلزایمر ($p = 0.009$)، گروه تمرین ساده - سالم ($p = 0.001$) و گروه تمرین پیچیده - سالم ($p = 0.001$) کمتر بود (شکل ۲).



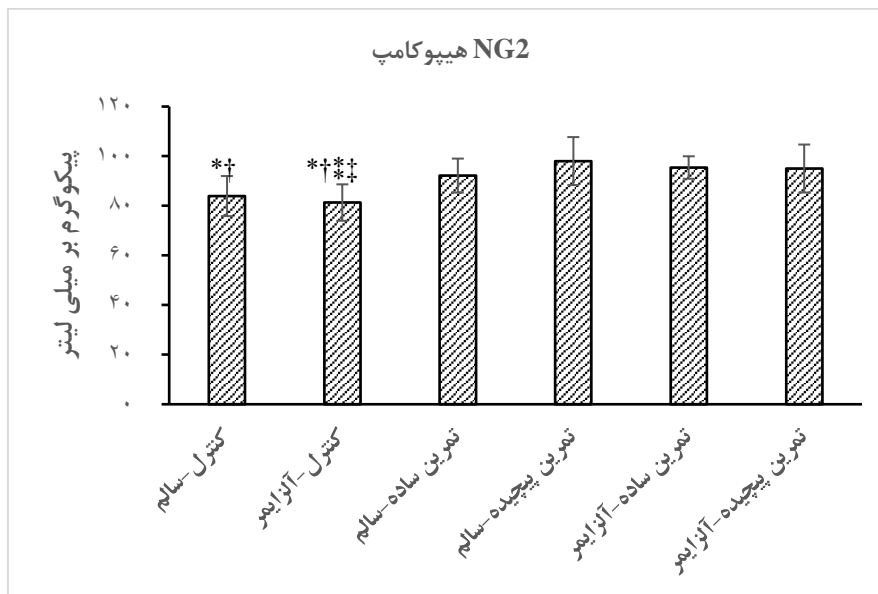
شکل ۲. مسافت طی شده توسط آزمودنی‌ها در گروه‌های پژوهش. # تفاوت معنی دار نسبت به گروه تمرین پیچیده-آلزایمر، *

تفاوت معنی دار نسبت به سایر گروه‌ها، در سطح معنی داری $p < 0.05$.

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه، بین میانگین سطوح NG2 هیپوکامپ ($F = 7.398$, $p = 0.001$) (شکل ۳)

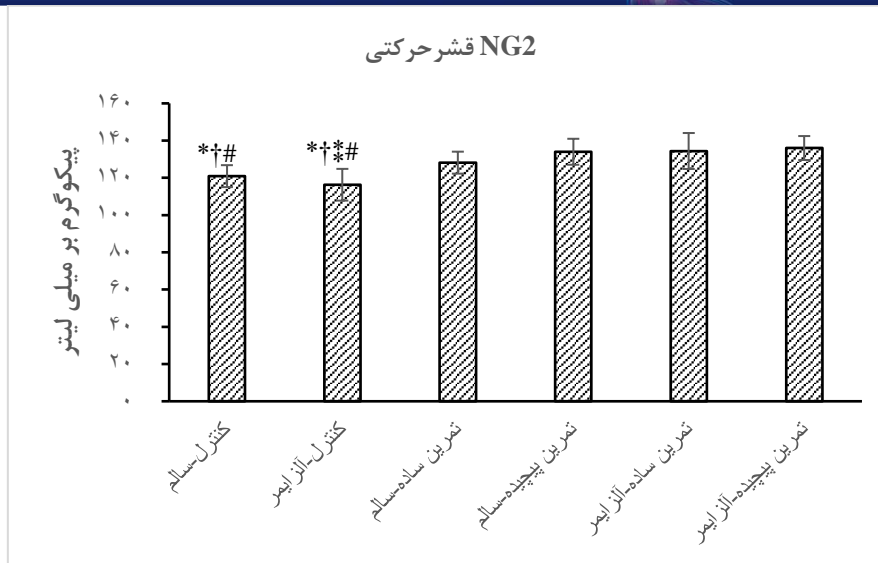


و NG2 قشر حرکتی ($F=12/100$, $p=0/001$) (شکل ۴) موش‌ها در شش گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری وجود دارد. نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح NG2 هیپوکامپ گروه کنترل - سالم در مقایسه با گروه تمرین پیچیده - سالم ($p=0/003$) و گروه تمرین ساده - آلیزایمر ($p=0/023$) کمتر بود. علاوه بر این، در گروه کنترل - آلیزایمر نیز در مقایسه با گروه تمرین ساده - سالم ($p=0/036$)، گروه تمرین پیچیده - سالم ($p=0/001$)، تمرین ساده - آلیزایمر ($P=0/003$) و گروه تمرین پیچیده - آلیزایمر ($p=0/004$) مقدار NG2 هیپوکامپ کاهش داشت (شکل ۳).



شکل ۳. NG2 هیپوکامپ در گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنی دار با گروه تمرین پیچیده-سالم، † تفاوت معنی دار با گروه تمرین ساده-آلیزایمر، ‡ تفاوت معنی دار با گروه تمرین ساده-سالم، # تفاوت معنی دار با گروه تمرین پیچیده-آلیزایمر؛ در سطح معنی داری $p < 0/05$.

نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح NG2 قشر حرکتی گروه کنترل - سالم در مقایسه با گروه تمرین پیچیده - سالم ($p=0/003$)، گروه تمرین ساده - آلیزایمر ($p=0/002$) و گروه تمرین پیچیده - آلیزایمر ($p=0/001$) کمتر بود. علاوه بر این، در گروه کنترل - آلیزایمر نیز در مقایسه با گروه تمرین ساده - سالم ($p=0/009$)، گروه تمرین پیچیده - سالم ($p=0/001$)، تمرین ساده - آلیزایمر ($p=0/001$)، و گروه تمرین پیچیده - آلیزایمر ($p=0/001$) مقدار NG2 قشر حرکتی کاهش داشت (شکل ۴).



شکل ۴. NG2 قشر حرکتی در گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنی دار با گروه تمرین پیچیده-سالم، † تفاوت معنی دار با گروه تمرین ساده-آزایمر، ‡ تفاوت معنی دار با گروه تمرین ساده-سالم، # تفاوت معنی دار با گروه تمرین پیچیده-آزایمر؛ در سطح معنی داری $p < 0.05$.

بحث

در مطالعه حاضر نشان داده شد که سطوح NG2 هیپوکامپ در گروه تمرینات اختیاری ساده و پیچیده در مقایسه با گروه کنترل و گروه کنترل آزایمر بیشتر بود. این درحالی است که سطوح NG2 در گروه کنترل آزایمر کاهش پیدا کرده است که با یافته‌های سایر مطالعات همسو است (برونستروم و انگلوند^۱، ۲۰۱۱؛ زیگلر-والدکیرش و مایر-لوهمان^۲، ۲۰۱۸). تشکیل سیناپس عصبی بر اساس تعامل بین نورون‌ها و سلول‌های گلیال است. میکروگلیا، سلول‌های ایمنی پارانشیم مغز، تشکیل سیناپس را تنظیم می‌کند (پارکورست^۳ و دیگران، ۲۰۱۳) و سیناپس را از طریق سیستم مکمل، که بخشی از سیستم ایمنی ذاتی است، تنظیم می‌کند (وو^۴ و دیگران، ۲۰۱۵). در هیپوکامپ انتقال سیناپسی بین NG2-گلیا و آکسون اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، NG2-گلیا می‌تواند ورودی سیناپسی تحریکی و مهاری مستقیم را از نورون‌ها دریافت کند، که توسط انتقال دهنده‌های عصبی گلوامات و GABA انجام می‌شود (زیگلر-والدکیرش و مایر-لوهمان^۲، ۲۰۱۸).

همزیستی میکروگلیاهای فعال و سلول‌های NG2 فعال در هر دو مطالعات بالینی و پیش بالینی توصیف شده است (نیشیاما^۵ و دیگران، ۱۹۹۷؛ استاگایتیس و تراپ^۶، ۲۰۰۹) و سلول‌های NG2 اغلب به صورت مکانی نزدیک به میکروگلیا یافت می‌شوند (نیشامو^۷ و دیگران، ۱۹۹۷). علاوه بر این، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که سلول‌های NG2 به شدت به عوامل ترشح

1 Brunnström & Englund

2 Ziegler-Waldkirch & Meyer-Luehmann

3 Parkhurst

4 Wu

5 Nishiyama, Yu, Drazba, & Tuohy

6 Staugaitis & Trapp

7 Nishiyama



شده توسط میکروگلیای فعال شده پاسخ می‌دهند (پینتلیا^۱ و دیگران، ۲۰۰۸؛ پانگ^۲ و دیگران، ۲۰۱۰) و پیشنهاد شده است که فعال‌سازی NG2، ناشی از فعالیت میکروگلیال، به قیمت تمایز سلول‌های NG2 به OLS بالغ اتفاق می‌افتد (دیفوکس^۳ و دیگران، ۲۰۱۱). بنابراین، ممکن است که مورفولوژی سلول NG2 منعکس‌کننده تغییر در فعال‌سازی سلولی مربوط به التهاب عصبی ناشی از آسیب شناسی AD و فعال‌سازی میکروگلیال باشد (نیلسن و دیگران، ۲۰۱۳). ژانگ و دیگران در این رابطه نشان دادند گلیا NG2 نقش مهمی در تعدیل التهاب عصبی دارد (ژانگ و دیگران، ۲۰۱۹).

این واسطه با مهار فعال شدن میکروگلیاها همراه است. بنابراین یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد اجرای تمرینات اختیاری ساده و پیچیده که با افزایش سطوح NG2 هیپوکامپ و بخش قشر حرکتی همراه بود می‌تواند با فعال کردن سطوح NG2 در دو بخش حیاتی هیپوکامپ و قشر حرکتی از گسترش التهاب سیستماتیک جلوگیری کند. ونستروم و دیگران در تایید این نتیجه‌گیری، گزارش کردند در التهاب سیستماتیک میکروگلیا اثر منفی بر فعالیت NG2 گلیال دارد که در نهایت پاسخ التهابی ایجاد می‌شود (ونستروم^۴ و دیگران، ۲۰۱۴). شواهد فعلی نشان می‌دهد که نگهداری میکروگلیا در حالت ساکن از طریق مجموعه‌ی از ژن‌های غنی شده با میکروگلیال تنظیم می‌شود برخی از این ژن‌های شناسایی شده عبارتند از Olfm13^۵، Tmem119^۶، Sall1^۶ و Cx3cr1^۷ (ژانگ و دیگران، ۲۰۱۹). اما در مطالعه حاضر با توجه به محدودیت‌هایی آزمایشگاهی که وجود داشت نتوانستیم بیان این ژن‌ها را اندازه‌گیری کنیم. ژانگ و دیگران (۲۰۲۲) گزارش کردند NG2-گلیا می‌تواند التهاب عصبی را از طریق سیگنال دهی گیرنده $TGF-\beta$ - $TGF-\beta$ نوع II-CX3C گیرنده کموکاین^۸ واسطه کند (ژانگ، لی، ژو و ژو^۹، ۲۰۲۲). یک مطالعه اخیر نشان داد که سیگنالینگ $TGF-\beta$ برای رشد میکروگلیا در شرایط آزمایشگاهی مورد نیاز است. $TGF-\beta$ ۱ برای بقای میکروگلیا ضروری است، زیرا میکروگلیا در CNS موش‌های دارای کمبود $TGF-\beta$ ۱ وجود نداشت (بوتوفسکی^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۴). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که توانایی تکثیر گلیای NG2 با افزایش سن کاهش می‌یابد (بیری و آگویرر^{۱۱}، ۲۰۱۵؛ ژو^{۱۲} و دیگران، ۲۰۱۱) و گلیای NG2 با پاتوژنز بیماری آلزایمر مرتبط است (نیلسن و دیگران، ۲۰۱۳). این احتمال وجود دارد که اختلال عملکرد گلیا NG2 ارتباط گلیا-میکروگلیا NG2 را به خطر بیندازد و ظرفیت سرکوب التهاب عصبی را تضعیف کند. در نتیجه، میکروگلیا وارد حالت نیمه واکنشی می‌شود. این پیشرفت ممکن است دلیل مستعد بودن مغز افراد سالمند در ابتلا به بیماری‌های عصبی را توضیح دهد.

یکی دیگر از یافته‌های مطالعه حاضر بهبود شرایط افسردگی در گروه‌های مداخله‌ای تمرینات اختیاری ساده و پیچیده بود. در

¹ Paintlia

² Pang

³ Defaux

⁴ Wennström

^۵ Transmembrane Protein 119

^۶ Spalt Like Transcription Factor 1

^۷ CX3C motif chemokine receptor 1

^۸ TGF- β 2-TGF- β type II receptor-CX3C chemokine receptor 1

⁹ Zhang, Li, Zhou, & Zhou

¹⁰ Butovsky

¹¹ Birey & Aguirre

¹² Zhu



بین این دو گروه نیز، گروه CWAD در مقایسه با گروه SWAD اثر بخشی معنی دارتری داشت. التهاب یا پاسخ التهابی نتیجه فعال شدن سیستم ایمنی است که اغلب به صورت یک واکنش موضعی ناشی از تحریک، آسیب یا عفونت ظاهر می‌شود. بسیاری از انواع سلول‌های ایمنی و مکانیسم‌ها برای حفظ هموستاز وجود دارند، اما بی‌نظمی در اعمال آن‌ها اغلب به بیماری‌ها کمک می‌کند، با شواهد فزاینده‌ای مبنی بر اینکه این امر در اختلالات روانپزشکی، از جمله افسردگی رخ می‌دهد (بورل^۱ و دیگران، ۲۰۲۰). واگر و دیگران نشان دادند افسردگی با افزایش سطوح سایتوکین‌های پیش التهابی مرتبط است (واکر^۲ و دیگران، ۲۰۲۱). همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، مطالعات نشان دادند افسردگی در بیماران آلزایمر افزایش می‌یابد (بوتو^۳ و دیگران، ۲۰۲۲؛ دولوتوف^۴ و دیگران، ۲۰۲۲). در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد سطوح افسردگی در گروه CAD سطوح افسردگی در مقایسه با گروه CH افزایش داشت. این در حالی است که اجرای تمرینات اختیاری پیچیده توانست سطوح افسردگی را در مقایسه با گروه CAD کمتر بود. تحلیل عصبی نواحی و مدارهای عصبی که با احساسات سروکار دارند، می‌تواند بیش فعالی و عدم مهار محور HPA را تعیین کند، که می‌تواند علائم افسردگی را ایجاد کند. در این رابطه، این فرضیه وجود دارد که پرفیوژن و آتروفی نواحی مغزی - یعنی قشر سینگولیت قدامی، پرکونئوس و قشر حرکتی - اما همچنین تغییرات گیرنده - یعنی گیرنده NMDA - می‌تواند با علائم افسردگی مرتبط باشد. شواهد تجربی نشان می‌دهد که ورزش در درمان افراد مبتلا به افسردگی موثر است. با این حال، مکانیسم‌هایی که توسط آن ورزش اثرات ضد افسردگی ایجاد می‌کند به طور کامل شناخته نشده است. نشان داده شده است که دوره‌های حاد ورزش به طور موقت سطوح گردشی سروتونین و نوراپی نفرین، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و انواع مکانیسم‌های التهابی ایمنی را در گروه‌های بالینی مبتلا به افسردگی تعدیل می‌کند (راس^۵ و دیگران، ۲۰۲۳). یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم بررسی پروتئین‌های التهابی مرتبط با افسردگی است. شش ماه تمرین هوازی با شدت متوسط به طور قابل توجهی باعث افزایش حجم ماده خاکستری قشر پیشانی مغز در بیماران مبتلا به افسردگی شد (کاهش حجم ماده خاکستری یک علامت فیزیولوژیکی کلیدی افسردگی است (پن^۶ و دیگران، ۲۰۱۶)، که با مقدار ورزش نسبت مستقیم داشت (ماتورا^۷ و دیگران، ۲۰۱۷). علاوه بر این، ورزش در میان بیماران مبتلا به افسردگی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۸ (BDNF) را تنظیم می‌کند، که نورون‌ها را تحریک و واسطه می‌کند، و رفتار افسردگی را تنظیم می‌کند (لوی^۹ و دیگران، ۲۰۱۸)، در هیپوکامپ و قشر مغز، نورون‌ها هیپوکامپ را ارتقا داد، و انعطاف‌پذیری سیناپسی را به طور قابل توجهی افزایش داد (هیمی^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۶). علاوه بر این، ورزش با تعدیل سطح کورتیزول و IL-6، موانع تنظیم بازخورد هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را کاهش داد و در نتیجه افسردگی را بهبود بخشید (میهایلووا^{۱۱} و دیگران، ۲۰۱۶).

نتیجه گیری: طبق نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد که تمرینات اختیاری پیچیده از اثر بخشی بالاتری در مقایسه با تمرینات

1 Beurel

2 Walker

3 Botto

4 Dolotov

5 Ross

6 Peng

7 Matura

8 Brain-derived neurotrophic factor

9 Levy

10 Himi

11 Mihailova



اختیاری ساده بر تغییرات سطوح NG2 هیپوکامپ، قشر حرکتی و سطوح افسردگی داشت. این مطالعه با استفاده از دو نوع پروتکل ورزشی که نمودی از تمرینات واقعی افراد مبتلا به آلزایمر هست، اجرای تمرینات پیچیده که نیازمند تفکر یا چالش ذهنی‌اند در مقابل تمرینات ساده ورزشی از مزیت بیشتری برخوردار هستند؛ که از نقاط قوت این مطالعه می‌باشد. همچنین ارزیابی افسردگی به عنوان یکی از علائم رایج بیماری آلزایمر از دیگر نقاط قوت این مطالعه است. از این رو، پیشنهاد می‌شود در اجرای تمرینات توسط افراد درگیر با مشکلات افسردگی و آلزایمر فعالیت‌هایی که با چالش ذهنی همراه باشند از مزیت بالاتری برخوردار هستند. عدم اندازه‌گیری سطوح عوامل التهابی و GABA از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر بود که توصیه می‌شود در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد. اما با این حال، هنوز مطالعات بیشتری برای آشکار کردن تعدیل، مکانیسم‌های مسیره‌های مولکولی و سیگنالینگ و پیامدهای اختلال در تعامل بین NG2-گلیا و میکروگلیا مورد نیاز است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی گزارش نکرده‌اند.

قدردانی و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح پسادکتری با حمایت صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور^۱ (INSF) و دانشگاه شهید مدنی آذربایجان با کد طرح ۴۰۰۰۱۹۴ می‌باشد. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از کلیه عوامل حوزه معاونت پژوهشی شهید مدنی آذربایجان و دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران را اعلام می‌دارند.

منابع

Alonso, G. (2005). Ng2 proteoglycan-expressing cells of the adult rat brain: Possible involvement in the formation of glial scar astrocytes following stab wound. *Glia*, 49(3), 318-338. <https://doi.org/10.1002/glia.20121>

American Psychiatric Association, D., & Association, A.P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Dsm-5 (Vol. 5): American Psychiatric Association Washington, DC.* <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Asiaei, S., N. Nasiri, M. P. Ravari, D. Shahmoradi, M. Mohamadbagher, F. Jarrahi, S. K. Jafari and M. A. Azarbayjani (2023). Exercise regulates NG2-expressing cells in a cuprizone-induced demyelination rat model of multiple sclerosis. *Sport Sciences for Health: 1-11.* <https://doi.org/10.1007/s11332-023-01116-1>

Bao, C., C. He, B. Shu, T. Meng, Q. Cai, B. Li, G. Wu, B. Wu and H. Li (2021). Aerobic exercise training decreases cognitive impairment caused by demyelination by regulating ROCK signaling pathway in aging mice. *Brain Research Bulletin*, 168: 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.12.010>

Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The bidirectional relationship

¹ Iran national science foundation



of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*, 107(2), 234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>

Bhat, R., & Steinman, L. (2009). Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron*, 64(1), 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.015>

Birey, F., & Aguirre, A. (2015). Age-dependent netrin-1 signaling regulates ng2+ glial cell spatial homeostasis in normal adult gray matter. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6946-6951. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0356-15.2015>

Botto, R., Callai, N., Cermelli, A., Causarano, L., & Rainero, I. (2022). Anxiety and depression in alzheimer's disease: A systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurological Sciences*, 43(7), 4107-4124. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06068-x>

Brunnström, H., & Englund, E. (2011). Comparison of four neuropathological scales for alzheimer's disease. *Clinical Neuropathology*, 30(2), 56. <https://doi.org/10.5414/npp30056>

Butovsky, O., Jedrychowski, M. P., Moore, C. S., Cialic, R., Lanser, A. J., Gabriely, G., . . . & Doykan, C. E. (2014). Identification of a unique tgf- β -dependent molecular and functional signature in microglia. *Nature Neuroscience*, 17(1), 131-143. <https://doi.org/10.1038/nn.3599>

Carrard, A., Elsayed, M., Margineanu, M., Boury-Jamot, B., Fragnière, L., Meylan, E., . . . & Martin, J. (2018). Peripheral administration of lactate produces antidepressant-like effects. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 392-399. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.179>

Cui, Y., Yang, Y., Ni, Z., Dong, Y., Cai, G., Foncelle, A., . . . & Li, Y. (2018). Astroglial kir4. 1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature*, 554(7692), 323-327. <https://doi.org/10.1038/nature25752>

Defaux, A., Zurich, M.-G., Honegger, P., & Monnet-Tschudi, F. (2011). Minocycline promotes remyelination in aggregating rat brain cell cultures after interferon- γ plus lipopolysaccharide-induced demyelination. *Neuroscience*, 187, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.053>

Deslandes, A., Moraes, H., Ferreira, C., Veiga, H., Silveira, H., Mouta, R., . . . & Laks, J. (2009). Exercise and mental health: Many reasons to move. *Neuropsychobiology*, 59(4), 191-198. <https://doi.org/10.1159/000223730>

Dolotov, O. V., Inozemtseva, L. S., Myasoedov, N. F., & Grivennikov, I. A. (2022). Stress-induced depression and alzheimer's disease: Focus on



astrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4999. <https://doi.org/10.3390/ijms23094999>

Ehninger, D., L.-P. Wang, F. Klempin, B. Römer, H. Kettenmann and G. Kempermann (2011). Enriched environment and physical activity reduce microglia and influence the fate of NG2 cells in the amygdala of adult mice. *Cell and Tissue Research*, 345(1): 69-86. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1200-z>

Falcão, A. M., van Bruggen, D., Marques, S., Meijer, M., Jäkel, S., Agirre, E., . . . & Ffrench-Constant, C. (2018). Disease-specific oligodendrocyte lineage cells arise in multiple sclerosis. *Nature Medicine*, 24(12), 1837-1844. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0236-y>

Gatz, M. (2005). Educating the brain to avoid dementia: Can mental exercise prevent alzheimer disease? *PLoS Medicine*, 2(1), e7. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020007>

Geraghty, A. C., Gibson, E. M., Ghanem, R. A., Greene, J. J., Ocampo, A., Goldstein, A. K., . . . & Pasca, S. P. (2019). Loss of adaptive myelination contributes to methotrexate chemotherapy-related cognitive impairment. *Neuron*, 103(2), 250-265. e258. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.032>

Gilak-Dalasm, M., Peeri, M., & Azarbayjani, M. A. (2021). Swimming exercise decreases depression-like behaviour and inflammatory cytokines in a mouse model of type 2 diabetes. *Experimental Physiology*, 106(9), 1981-1991. <https://doi.org/10.1113/EP089501>

Hill, R. A., & Nishiyama, A. (2014). Ng2 cells (polydendrocytes): Listeners to the neural network with diverse properties. *Glia*, 62(8), 1195-1210. <https://doi.org/10.1002/glia.22664>

Himi, N., Takahashi, H., Okabe, N., Nakamura, E., Shiromoto, T., Narita, K., . . . & Miyamoto, O. (2016). Exercise in the early stage after stroke enhances hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and memory function recovery. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(12), 2987-2994. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.017>

Hu, X., Geng, P., Zhao, X., Wang, Q., Liu, C., Guo, C., . . . & Jin, X. (2023). The ng2-glia is a potential target to maintain the integrity of neurovascular unit after acute ischemic stroke. *Neurobiology of Disease*, 106076. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106076>

Hughes, E. G., Kang, S. H., Fukaya, M., & Bergles, D. E. (2013). Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nature Neuroscience*, 16(6), 668-676. <https://doi.org/10.1038/nn.3390>



Kerschensteiner, M., Meinl, E., & Hohlfeld, R. (2009). Neuro-immune crosstalk in CNS diseases. *Neuroscience*, 158(3), 1122-1132. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.09.009>

Kirby, L., Jin, J., Cardona, J. G., Smith, M. D., Martin, K. A., Wang, J., . . . & Karnell, J. (2019). Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nature Communications*, 10(1), 3887. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11638-3>

Kitsukawa, T., Nagata, M., Yanagihara, D., Tomioka, R., Utsumi, H., Kubota, Y., . . . & Yamamori, T. (2011). A novel instrumented multipeg running wheel system, step-wheel, for monitoring and controlling complex sequential stepping in mice. *Journal of Neurophysiology*, 106(1), 479-487. <https://doi.org/10.1152/jn.00139.2011>

Levy, M. J., Boulle, F., Steinbusch, H. W., van den Hove, D. L., Kenis, G., & Lanfumey, L. (2018). Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*, 235, 2195-2220. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4950-4>

Matura, S., Fleckenstein, J., Deichmann, R., Engeroff, T., Füzéki, E., Hattingen, E., . . . & Schwarz, S. (2017). Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: Results of the randomised controlled smart trial. *Translational Psychiatry*, 7(7), e1172-e1172. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.135>

McKenzie, I. A., Ohayon, D., Li, H., De Faria, J. P., Emery, B., Tohyama, K., & Richardson, W. D. (2014). Motor skill learning requires active central myelination. *Science*, 346(6207), 318-322. <https://doi.org/10.1126/science.1254960>

Mead, G. E., Morley, W., Campbell, P., Greig, C. A., McMurdo, M., & Lawlor, D. A. (2008). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004366.pub3>

Mihailova, S., Ivanova-Genova, E., Lukanov, T., Stoyanova, V., Milanova, V., & Naumova, E. (2016). A study of tnf- α , tgf- β , il-10, il-6, and ifn- γ gene polymorphisms in patients with depression. *Journal of Neuroimmunology*, 293, 123-128. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.03.005>

Mokhtari-Zaer, A., Ghodrati-Jaldbakhan, S., Vafaei, A. A., Miladi-Gorji, H., Akhavan, M. M., Bandegi, A. R., & Rashidy-Pour, A. (2014). Effects of voluntary and treadmill exercise on spontaneous withdrawal signs, cognitive deficits and alterations in apoptosis-associated proteins in morphine-dependent rats. *Behavioural Brain Research*, 271, 160-170.



<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.061>

Müller, N. (2021). Inflammation and immunity in schizophrenia. *Immuno-Psychiatry: Facts and Prospects*, 227-240. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9)

Naghibi, S., Shariatzadeh, M., Barzegari, A., Davoodabadi, A., Ebrahimi, A., Eghdami, E., . . . & Rostami, M. (2021). Treadmill exercise sex-dependently alters susceptibility to depression-like behaviour, cytokines and bdnf in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with sporadic alzheimer-like disease. *Physiology & Behavior*, 113595. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113595>

Nielsen, H. M., Ek, D., Avdic, U., Orbjörn, C., Hansson, O., ni, N. B. B. i. h. n. k., . . . & Minthon, L. (2013). Ng2 cells, a new trail for alzheimer's disease mechanisms? *Acta Neuropathologica Communications*, 1, 1-13. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-7>

Nishiyama, A., Komitova, M., Suzuki, R., & Zhu, X. (2009). Polydendrocytes (ng2 cells): Multifunctional cells with lineage plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 9-22. <https://doi.org/10.1038/nrn2495>

Nishiyama, A., Yu, M., Drazba, J. A., & Tuohy, V. K. (1997). Normal and reactive ng2+ glial cells are distinct from resting and activated microglia. *Journal of Neuroscience Research*, 48(4), 299-312. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19970515\)48:4<299::AID-JNR2>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19970515)48:4<299::AID-JNR2>3.0.CO;2-6)

Okamura, R. M., Lebkowski, J., Au, M., Priest, C. A., Denham, J., & Majumdar, A. S. (2007). Immunological properties of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cells. *Journal of Neuroimmunology*, 192(1-2), 134-144. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.09.030>

Paintlia, M. K., Paintlia, A. S., Khan, M., Singh, I., & Singh, A. K. (2008). Modulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α activity by n-acetyl cysteine attenuates inhibition of oligodendrocyte development in lipopolysaccharide stimulated mixed glial cultures. *Journal of Neurochemistry*, 105(3), 956-970. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05199.x>

Pang, Y., Campbell, L., Zheng, B., Fan, L., Cai, Z., & Rhodes, P. (2010). Lipopolysaccharide-activated microglia induce death of oligodendrocyte progenitor cells and impede their development. *Neuroscience*, 166(2), 464-475. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.040>

Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates, J. R., Lafaille, J. J., . . . & Gan, W.-B. (2013). Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 155(7), 1596-1609. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.030>



Patani, R., Hardingham, G. E., & Liddel, S. A. (2023). Functional roles of reactive astrocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. *Nature Reviews Neurology*, 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00822-1>

Peng, W., Chen, Z., Yin, L., Jia, Z., & Gong, Q. (2016). Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients. *Journal of Affective Disorders*, 199, 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.001>

Rimer, J., Dwan, K., Lawlor, D. A., Greig, C. A., McMurdo, M., Morley, W., & Mead, G. E. (2012). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004366.pub5>

Ross, R. E., VanDerwerker, C. J., Saladin, M. E., & Gregory, C. M. (2023). The role of exercise in the treatment of depression: Biological underpinnings and clinical outcomes. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 298-328. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01819-w>

Staugaitis, S. M., & Trapp, B. D. (2009). Ng2-positive glia in the human central nervous system. *Neuron Glia Biology*, 5(3-4), 35-44. <https://doi.org/10.1002/glia.22859>

Ströhle, A. (2009). Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, 116, 777-784. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0092-x>

Tiwari, V., Mishra, A., Singh, S., Mishra, S. K., Sahu, K. K., Kulkarni, M. J., . . . & Shukla, S. (2021). Protriptyline improves spatial memory and reduces oxidative damage by regulating nfkb-bdnf/creb signaling axis in streptozotocin-induced rat model of alzheimer's disease. *Brain Research*, 1754, 147261. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147261>

Tomlinson, L., P. H. Huang and H. Colognato (2018). Prefrontal cortex NG2 glia undergo a developmental switch in their responsiveness to exercise. *Developmental Neurobiology*, 78(7): 687-700. <https://doi.org/10.1002/dneu.22590>

Vesic, K., Gavrilovic, A., Mijailović, N. R., & Borovcanin, M. M. (2023). Neuroimmune, clinical and treatment challenges in multiple sclerosis-related psychoses. *World Journal of Psychiatry*, 13(4), 161. <https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i4.161>

Walker, J. L., Slavish, D. C., Dolan, M., Dietch, J. R., Wardle-Pinkston, S., Messman, B., . . . & Kelly, K. (2021). Age-dependent associations among insomnia, depression, and inflammation in nurses. *Psychology & Health*, 36(8), 967-984. <https://doi.org/10.1080/08870446.2020.1805450>



Ward, S. (2008). New drug targets in inflammation: Efforts to expand the anti-inflammatory armoury. *British Journal of Pharmacology*, 153(S1), S5-S6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707628>

Wennström, M., Janelidze, S., Bay-Richter, C., Minthon, L., & Brundin, L. (2014). Pro-inflammatory cytokines reduce the proliferation of ng2 cells and increase shedding of ng2 in vivo and in vitro. *PloS One*, 9(10), e109387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109387>

Wu, Y., Dissing-Olesen, L., MacVicar, B. A., & Stevens, B. (2015). Microglia: Dynamic mediators of synapse development and plasticity. *Trends in Immunology*, 36(10), 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.008>

Zeraati, M., Najdi, N., Mosafieri, B., & Salari, A.-A. (2021). Environmental enrichment alters neurobehavioral development following maternal immune activation in mice offspring with epilepsy. *Behavioural Brain Research*, 399, 112998. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112998>

Zhang, S.-z., Wang, Q.-q., Yang, Q.-q., Gu, H.-y., Yin, Y.-q., Li, Y.-d., . . . & Sun, Y.-f. (2019). Ng2 glia regulate brain innate immunity via $\text{tgf-}\beta\text{2/tgfb}r\text{2}$ axis. *BMC Medicine*, 17, 1-22. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1439-x>

Zhang, X., Yang, H., Zhang, K., Zhang, J., Lu, X., Guo, H., . . . & Shi, H. (2023). Effects of exercise or tai chi on internet addiction in college students and the potential role of gut microbiota: A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 327, 404-415. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.002>

Zhang, Z., Li, R., Zhang, X., Wei, Y., Ma, H., Zhu, L., & Yin, R. (2019). Voluntary exercise promotes neurotrophic factor and suppresses apoptosis in hippocampal ischemia. *Journal of Integrative Neuroscience*, 18(1), 65-70. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2019.01.118>

Zhang, Z., Li, X., Zhou, H., & Zhou, J. (2022). Ng2-glia crosstalk with microglia in health and disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 28(11), 1663-1674. <https://doi.org/10.1111/cns.13948>

Zhou, B., Zhu, Z., Ransom, B. R., & Tong, X. (2021). Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 103-117. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-0>

Zhu, X., Hill, R. A., Dietrich, D., Komitova, M., Suzuki, R., & Nishiyama, A. (2011). Age-dependent fate and lineage restriction of single ng2 cells. *Development*, 138(4), 745-753. <https://doi.org/10.1242/dev.047951>

Ziegler-Waldkirch, S., & Meyer-Luehmann, M. (2018). The role of glial cells and synapse loss in mouse models of alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular*



مطالعات کاربردی

علوم زیستی در ورزش



Neuroscience, 12, 473. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00473>

نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده