

Original Research

The Effect of Lifelong Aerobic Exercise on Memory and Interleukin-10 in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of Rats with Traumatic Brain Injury

Saeed Naghibi¹ , Vajieh Rafati Javanbakht¹ , Mohammad Shariatzadeh Joneydi^{2*} , Alireza Fattahian³ 

¹ Department of Exercise Physiology, Payam Noor University, Tehran, Iran. ² Department of Physical Activity and Health, Sport Sciences Research Institute, Tehran, Iran.

³ Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport and Health Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: In recent decades, exercise intervention has emerged as a crucial lifestyle factor for enhancing learning and memory functions. Therefore, this study aimed to investigate the effects of lifelong aerobic exercise on spatial memory and interleukin-10 levels in the hippocampus and prefrontal cortex of mice with traumatic brain injury.

Materials and Methods: For this study, 40 male NMRI laboratory mice, approximately 20 days old and weighing 8–9 grams, were obtained. After an initial acclimatization period, they were randomly divided into four groups of 10 each. The study included four groups: 1) inactive without brain injury, 2) exercising without brain injury, 3) inactive with induced mild brain injury, and 4) exercising with induced mild brain injury. Following the induction of brain trauma via free-fall impact to the head, behavioral memory tests were conducted using the Morris water maze, and interleukin-10 levels were measured using the ELISA technique. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test.

Results: The analysis revealed that aerobic exercise significantly affected memory, hippocampal interleukin-10, and prefrontal cortex interleukin-10 levels in mice with traumatic brain injury ($P < 0.05$).

Conclusion: Aerobic exercise appears to have a positive and significant impact on the hippocampus and prefrontal cortex, contributing to improved memory in mice with traumatic brain injury.

Keywords: Aerobic Exercise, Traumatic Brain Injury, Prefrontal Cortex, Memory, Interleukin 10 Cytokine, Hippocampus

* Corresponding Author: Mohammad Shariatzadeh Joneydi E-mail: shariatzade221@yahoo.com



Received 31 May 2025
Final Revision 28 Aug. 2025
Accepted 13 Oct. 2025
Published Online 21 Dec. 2025

Cite this article as: Saeed Naghibi S, Rafati Javanbakht V, Shariatzadeh Joneydi M, Fattahian A. The Effect of Lifelong Aerobic Exercise on Memory and Interleukin-10 in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of Rats with Traumatic Brain Injury. Daneshvar Medicine 2025; 33(2): 43-50. [Article in Persian]

 10.22070/daneshmed.2025.20550.1612



تأثیر تمرین هوازی در طول زندگی بر حافظه و اینترلوکین-۱۰ هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های مبتلا به ترومای مغزی

سعید نقیبی^۱، وجیه رافتی جوانبخت^۱، محمد شریعت‌زاده جنیدی^{۲*}، علیرضا فتاحیان^۳

۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران. ۲ گروه فعالیت بدنی و تندرستی پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران.

۳ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه و هدف: در دهه‌های اخیر، مداخله تمرینات ورزشی به عنوان یکی از عوامل مهم در سبک زندگی برای افزایش عملکرد یادگیری و حافظه افراد مطرح است. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر تمرین هوازی در طول زندگی بر حافظه فضایی و اینترلوکین-۱۰ هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های مبتلا به ترومای مغزی بود.

مواد و روش‌ها: بدین منظور، ۴۰ موش آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با سن تقریبی ۲۰ روز و وزن ۸ تا ۹ گرم تهیه و پس از گذراندن دوره سازگاری اولیه به طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ تایی ۱. گروه غیرفعال بدون آسیب مغزی، ۲. گروه تمرینی بدون آسیب مغزی، ۳. گروه غیرفعال با القاء آسیب مغزی خفیف و ۴. گروه تمرینی با القاء آسیب مغزی خفیف تقسیم شدند. پس از ایجاد ترومای مغزی از طریق سقوط آزاد وزنه‌ای بر سر نمونه‌ها، تست رفتاری حافظه با استفاده از مازآبی موریس و اینترلوکین-۱۰ با استفاده از تکنیک الایزا انجام شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: براساس تجزیه و تحلیل یافته‌ها، تمرین هوازی تأثیر معنی‌داری بر حافظه، اینترلوکین-۱۰ هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی در موش‌های دارای ترومای مغزی داشته است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی هوازی می‌تواند تأثیر مثبت و معنی‌داری بر بخش‌های هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی در مغز داشته و به بهبود حافظه در موش‌های دارای ترومای مغزی کمک کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، ترومای مغزی، قشر پیش پیشانی، حافظه، سایتوکاین اینترلوکین ۱۰، هیپوکامپ



* نویسنده مسؤول: محمد شریعت‌زاده جنیدی پست الکترونیکی: shariatzade221@yahoo.com

استناد به این مقاله: نقیبی س، رافتی جوانبخت و، شریعت‌زاده جنیدی م، فتاحیان ع. تأثیر تمرین هوازی در طول زندگی بر حافظه و اینترلوکین-۱۰ هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی موش‌های مبتلا به ترومای مغزی. دانشور پزشکی: نشریه پژوهشی پایه و بالینی ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۲): ۴۳-۵۰ [مقاله فارسی]

وصول
اصلاح نهایی
پذیرش
انتشار
۱۴۰۴/۰۳/۱۰
۱۴۰۴/۰۶/۰۶
۱۴۰۴/۰۷/۲۱
۱۴۰۴/۰۹/۳۰

مقدمه

آسیب مغزی تروماتیک^۱ یکی از مهم‌ترین علل ناتوانی و مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می‌شود که سالانه حدود ۶۹ میلیون نفر دچار این عارضه مغزی می‌شوند (۱). این عارضه در مردان بیشتر از زنان گزارش شده است و تقریباً ۷۵٪ از موارد را آسیب‌های خفیف تشکیل می‌دهند (۱) که در نهایت طیف گسترده‌ای از اختلالات عصبی-شناختی شامل اختلالات شناختی، حسی-حرکتی، عاطفی و رفتاری را به همراه دارد که موجب تغییرات پاتوفیزیولوژیک پیچیده‌ای در سطح سلولی و مولکولی با اختلال در عملکرد نورون‌ها، آسیب اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی شوند (۲، ۳). این فرایندها به نوبه خود می‌توانند منجر به تخریب بیشتر بافت مغزی، مرگ سلولی و اختلال در شبکه‌های عصبی شوند و که فرایندهای آسیب ثانویه ممکن است تا مدت‌ها پس از آسیب اولیه ادامه یابد (۴، ۵).

همچنین، این عارضه با تأثیر بر سایر دستگاه‌های بدن باعث اختلال در سیستم اتونومیک^۲، تغییرات هورمونی، اختلالات متابولیک و تضعیف سیستم ایمنی می‌شود (۶، ۷). در این میان، حافظه یکی از مهم‌ترین عملکردهای شناختی است که در اثر آسیب مغزی تروماتیک دچار اختلال می‌شود. اختلال در حافظه کاری، حافظه کوتاه‌مدت و حافظه بلندمدت پس از آسیب مغزی تروماتیک به طور گسترده‌ای گزارش شده است (۷) و حتی آسیب‌های مغزی خفیف نیز می‌توانند منجر به اختلالات پایدار در حافظه و عملکرد شناختی شوند (۸، ۹). این اختلالات می‌تواند ناشی از آسیب مستقیم به ساختارهای مغزی درگیر در پردازش حافظه، اختلال در مسیرهای عصبی و یا تغییرات نوروشیمیایی باشد. نشان داده شده است که پس از آسیب مغزی، تغییرات ساختاری و عملکردی در مناطق مختلف مغز از جمله هیپوکامپ^۳، قشر پیش‌پیشانی^۴ و آمیگدال^۵ با اختلالات حافظه و شناختی همراه است (۱۰).

علاوه بر این، افزایش سطح سایتوکین‌های پیش‌التهابی^۶ و استرس اکسیداتیو^۷ پس از آسیب مغزی نیز می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد حافظه شود (۱۰). حافظه فرایندی پیچیده است که به عملکرد هماهنگ چندین منطقه مغزی و مسیرهای عصبی وابسته است. هیپوکامپ، قشر انترینال^۸، آمیگدال و قشر پیش‌پیشانی از جمله مناطق کلیدی درگیر در فرایند حافظه هستند (۸، ۱۱). در کنار هیپوکامپ، قشر پیش‌پیشانی نیز در پردازش انواع مختلف حافظه به خصوص حافظه کاری و معنایی دخیل است و عملکردهای اجرایی مانند برنامه‌ریزی، تصمیم‌گیری، توجه و کنترل

مهارت‌های زیر نظر دارد که همگی می‌توانند بر فرایند حافظه تأثیر بگذارند (۱۱، ۱۲). ارتباطات دوطرفه و عصبی بین قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ برای عملکرد بهینه حافظه، بویژه در طول خواب و در فرایند تثبیت اطلاعات، ضروری می‌باشد (۱۳، ۱۴). همچنین، آسیب به قشر پیش‌پیشانی نیز می‌تواند باعث نقص در حافظه کاری، حافظه معنایی و عملکردهای اجرایی شود که این اختلالات می‌توانند به طور مستقیم بر توانایی یادگیری و بازیابی اطلاعات تأثیر بگذارند (۱۴).

از سوی دیگر، آسیب مغزی تروماتیک با پاسخ‌های التهابی گسترده در مغز همراه است که می‌تواند منجر به آسیب ثانویه و تشدید علائم شود. پس از آسیب اولیه، سلول‌های میکروگلیا^۹ و آستروسیت‌ها^{۱۰} فعال می‌شوند و شروع به تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی می‌کنند (۲). این سایتوکین‌ها می‌توانند منجر به افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی، افزایش ادم مغزی، استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلولی شوند. علاوه بر این، التهاب مزمن پس از آسیب مغزی می‌تواند باعث بیماری‌های نورودژنراتیو^{۱۱}، اختلالات خلقی و اختلالات شناختی طولانی‌مدت شود (۱۵). اینترلوکین-۱۰ یک سایتوکین ضدالتهابی است که نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های التهابی پس از آسیب مغزی دارد. این سایتوکین توسط سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های تی^{۱۳}، ماکروفاژها و سلول‌های میکروگلیا تولید می‌شود و دارای اثرات محافظت‌کننده عصبی است (۲) که با مهار تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی، کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم پاسخ‌های ایمنی، می‌تواند از آسیب بیشتر به بافت مغزی جلوگیری کند. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح آن پس از آسیب مغزی با کاهش حجم ضایعه، بهبود عملکرد نورولوژیک، عملکرد حافظه و کاهش مرگ و میر همراه است (۱۶، ۱۷، ۱۸).

در کنار درمان‌های دارویی، مداخلات غیردارویی نیز نقش مهمی در بهبود عملکرد شناختی و کاهش التهاب پس از آسیب مغزی دارند. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش منظم می‌تواند منجر به افزایش جریان خون مغزی، افزایش تولید فاکتورهای نوروتروفیک^{۱۴}، افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ و بهبود پلاستیسیته سیناپسی^{۱۵} و کاهش التهاب شود (۱۸، ۱۹). همچنین نتایج برخاسته از مطالعات نشان داده‌اند که ورزش هوازی منظم می‌تواند اثرات قابل توجهی در وضعیت هیپوکامپ (۲۰، ۲۱)، عملکرد شناختی، حافظه (۲۲، ۲۳)، اثرات ضدالتهابی (۲۴) و رگرایی (۲۵) داشته باشد.

در حالی که تحقیقات پیشین به طور کلی بر مزایای ورزش بر عملکرد شناختی، از جمله حافظه، تأکید کرده‌اند، اما هنوز ابهامات قابل توجهی در مورد تأثیرات طولانی‌مدت تمرینات هوازی که از سنین پایین آغاز می‌شوند

9. Microglia cells
10. Astrocytes
11. Neurodegenerative diseases
12. IL-10
13. T lymphocytes
14. Neurotrophic factors
15. Synaptic plasticity

1. Traumatic brain injury
2. Autonomic system
3. Hippocampus
4. Prefrontal cortex
5. Amygdala
6. Proinflammatory cytokines
7. Oxidative stress
8. Entornital cortex

تا موش‌ها به تدریج با شدت افزایشی تمرینات آشنا شوند. در هفته اول، موش‌ها با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و مدت زمان ۱۰ دقیقه در روز دویدند. در هفته دوم، شدت تمرین به ۱۲ متر در دقیقه و مدت زمان ۱۵ دقیقه در روز افزایش یافت. هفته سوم با سرعت ۱۴ متر در دقیقه و مدت زمان ۲۰ دقیقه در روز آغاز شد و در هفته چهارم، سرعت به ۱۵ متر در دقیقه و مدت زمان به ۳۰ دقیقه در روز رسید. از هفته پنجم تا هشتم، موش‌ها تحت برنامه تمرینی شدیدتری قرار گرفتند و سرعت حرکت به ۲۰ متر در دقیقه و مدت زمان به ۴۰ دقیقه در روز افزایش یافت. تمامی جلسات تمرینی به صورت روزانه و ۵ روز در هفته (دوشنبه تا جمعه) انجام شد و روزهای شنبه و یکشنبه به عنوان روزهای استراحت در نظر گرفته شدند تا فرصت کافی برای بازیابی و ترمیم بدنی فراهم شود.

القای آسیب مغزی تروماتیک

در انتهای هفته هشتم پس از اتمام پروتکل ورزشی القای ترومای مغزی انجام شد. روش اعمال ترومای مغزی براساس سقوط آزاد و هدایت شده یک وزنه جهت ایجاد آسیب مغزی کانونی می‌باشد که یکی از روش‌های بسیار ساده‌ی اعمال ترومای مغزی می‌باشد. به‌طور کلی ابتدا موش‌ها با کتاینم بیهوش می‌شوند و سپس به‌صورت انفرادی در زیر دستگاه سقوط وزنه روی سکوی مناسب قرار می‌گیرند. در این روش ناحیه تمپورال زیر محل برخورد تنظیم می‌شود. وزنه ۵۰ گرمی از ارتفاع ۸۰ سانتیمتری روی موضع مورد نظر سقوط می‌کند. پس از آن موش‌ها برای بازتوانی سریع به قفس‌ها منتقل می‌شوند (۱۰). لازم به ذکر است مام حیوانات پیش از ورود به پروتکل رفتاری مورد پایش روزانه قرار گرفتند. در طی این پایش‌ها توانایی حرکت آزاد در قفس و نیز شنا کردن در ماز آبی به‌صورت کیفی بررسی شد. هیچ حیوانی دچار اختلال آشکار حرکتی یا ناتوانی در اجرای تکلیف فضایی نبود.

ارزیابی

۱۸ روز پس از القای ترومای مغزی، موش‌ها مورد سنجش حافظه فضایی قرار گرفتند. روش کار بدین‌صورت بود که ۴ روز پس از آموزش حیوانات، در روز ۲۲ پس از القا تروما، حیوانات جهت تست پروب^۱ در دستگاه ماز آبی موریس قرار گرفتند. ابتدا موش در یک حوض دایره‌ای و بزرگ با قطر ۱۰۰ و عمق ۵۰ سانتی متر که تا نیمه پراز آب شده بود، قرار داده شد. در یک ناحیه از حوض یک سکوی نجات با قطر ۱۰ سانتی متر در یکی از ۴ ربع آن یک سانتی متر زیر سطح آب قرار گرفته که قابل مشاهده نبود. موش باید با توجه به علائمی که در اطراف حوض قرار دارد محل سکوی را یاد گرفته و هنگامی که در حوض رها می‌شد در مدت زمان مشخصی در

(ورزش در طول زندگی) بر حافظه و نشانگرهای نورویبولژیکی خاص پس از آسیب مغزی تروماتیک وجود دارد. بسیاری از مطالعات بر مداخلات ورزشی در حیوانات یا انسان‌های بالغ تمرکز کرده‌اند که اغلب دارای مدت زمان کوتاه‌تر یا شروع پس از آسیب بوده‌اند. علاوه بر این، مکانیسم‌های دقیق بهبودهای شناختی ناشی از ورزش پس از آسیب مغزی تروماتیک، به ویژه در مورد تعامل با سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10 در نواحی خاص مغز مانند هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی، به طور کامل روشن نشده‌اند. با توجه به شیوع بالای آسیب مغزی تروماتیک و عوارض طولانی مدت آن، یافتن روش‌های مؤثر برای بهبود عملکرد شناختی و کاهش التهاب پس از آسیب مغزی از اهمیت بالایی برخوردار است. بنابراین، این مطالعه به طور مستقیم به این ابهامات می‌پردازد و پتانسیل پیشگیرانه و درمانی ورزش هوازی مادام‌العمر را بر کمبودهای شناختی ناشی از آسیب مغزی تروماتیک بررسی می‌کند و دیدگاهی جامع‌تر درباره نقش ورزش به عنوان یک مداخله مهم سبک زندگی برای سلامت مغز در طول عمر ارائه می‌دهد. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر ورزش هوازی در طول عمر بر حافظه و سطح اینترلوکین-۱۰ در هیپوکامپ و قشر پروفرونال موش‌های مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک است.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش نر نژاد NMRI در سنین پایان دوره جنینی تا آغازین دوره نوجوانی (حدود ۲۰ روزگی) و با وزنی در محدوده ۸ تا ۹ گرم از موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری تهیه شدند. حیوانات پس از گذراندن دوره سازگاری اولیه به طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ عددی شامل ۱. گروه غیرفعال بدون آسیب مغزی، ۲. گروه تمرینی بدون آسیب مغزی، ۳. گروه غیرفعال با القاء آسیب مغزی خفیف و ۴. گروه تمرینی با القاء آسیب مغزی خفیف تقسیم شدند. همه موش‌ها در محیطی با دمای ثابت (23 ± 1 درجه سانتی گراد)، رطوبت مناسب و چرخه روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و به طور آزاد به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند.

شرایط نگهداری و تمامی مراحل انجام آزمایش‌ها شامل القاء آسیب مغزی، انجام تست حافظه و گرفتن نمونه‌های بافتی و سرم در تمامی گروه‌ها مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و با تصویب کمیته اخلاق دانشگاه IR.PNU.Rec.1401.016 انجام شد.

برنامه تمرینی

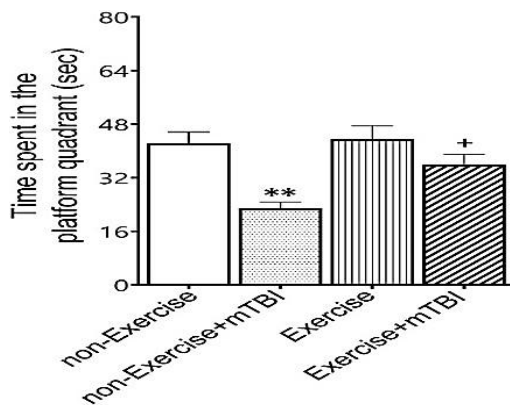
برنامه تمرینی این مطالعه شامل تمرینات هوازی روی نوارگردان بود که طی دوره‌ای ۸ هفته‌ای (معادل ۵۶ روز) برای موش‌های دو ماهه (سن ۲۸ تا ۸۰ روزگی) اجرا شد. اجرای برنامه تمرینی به صورت تدریجی آغاز شد

1. probe

بدین صورت که پس از برداشتن سکو^۱ حیوان از یکی از جهات درون ماز رها می‌شد. این آزمایش بر این اساس بود که با فرض این که حیوان محل سکو را به‌خاطر سپرده باید بیشترین زمان را در ربع محل قرارگیری سکو بماند. این مرحله برای هر حیوان یک بار تکرار می‌شود که مدت آن ۹۰ ثانیه بود. مدت زمان طی شده در ربع محل قرارگیری سکو معیار و میزان سنجش حافظه بود (۲۶). شکل ۱: دستگاه ماز آبی موریس را نشان می‌دهد.



مغزی (P=۰/۵۱۷) و فعال بدون آسیب مغزی (P=۰/۹۹۴) تفاوتی معنی داری وجود نداشت. از طرفی بین گروه‌های غیر فعال آسیب مغزی با گروه فعال (P=۰/۰۰۰۱) و فعال آسیب مغزی (P=۰/۰۳۸)، اختلاف معنی داری مشاهده شد. بین گروه فعال و آسیب مغزی فعال اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۳۶۸).



شکل ۲: نتایج آزمون حافظه فضایی گروه‌های مطالعه (بر حسب ثانیه)

** تفاوت معنادار با گروه non-exercise (P<۰/۰۱)
+ تفاوت معنادار با گروه non-Exercise+mtBI (P<۰/۰۵)

شکل ۳. نتایج مربوط به مقادیر اینترلوکین-۱۰ هیپوکامپ در گروه‌های مطالعه را نشان می‌دهد. نتایج تحلیلی واریانس یکطرفه برای اینترلوکین-۱۰ هیپوکامپ نشان داد که در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معناداری وجود دارد (F=۲۹/۷۶، P=۰/۰۰۰۱). نتایج آزمون توکی نشان داد که بین گروه‌های غیر فعال بدون تروما با گروه غیر فعال تروما (P=۰/۹۷۸)،

حدود ۹۰ ثانیه سکو را پیدا کرده و روی سکو برود. در صورتی که حیوان در طول این مدت سکو را پیدا نمی‌کرد با دست به سمت سکو هدایت می‌شد و به مدت ۲۰ ثانیه بر روی آن قرار می‌گرفت تا موقعیت سکو نسبت به علائم نصب شده در آزمایشگاه را به‌خاطر بسپارد. در این تحقیق آموزش حیوان بدین صورت بود که به مدت ۴ روز و هر روز ۴ بار با فاصله ۶۰ دقیقه تکرار شد. در روز ۵ پس از اتمام آموزش یک مرحله پروب انجام می‌شد؛

نمونه برداری و تجزیه تحلیل و ارزیابی اینترلوکین-۱۰ بافت‌ها

پس از تکمیل ارزیابی‌های رفتاری، موش‌ها با کتامین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس عمل پرفیوژن به منظور خارج سازی خون از مغز صورت گرفت و در ادامه مغز خارج و نواحی هیپوکامپ و پرفرونال جداسازی شدند. پس از جداسازی، نواحی مورد نظر در یخچال ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند تا مورد تحلیل و بررسی قرار گیرند. تمام مراحل سنجش سایتوکاین اینترلوکین-۱۰ بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت (R&D Co) با استفاده از تکنیک الایزا انجام شد (۲۷).

تجزیه تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری در این پژوهش از آزمون آنالیز واریانس (آنوا) یکطرفه و برای مقایسه‌های بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. معنی داری کلیه آزمون‌های آماری در سطح آلفای ۰/۰۵ تعیین شد. همین‌طور داده‌های به‌دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS26 تجزیه و تحلیل و آنالیز گردید.

نتایج

شکل ۲ نتایج مربوط به حافظه فضایی در گروه‌های مطالعه را را نشان می‌دهد. براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه بین میانگین امتیاز حافظه فضایی موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معناداری در سطح آلفای ۰/۰۵ وجود دارد (F=۸/۳۴، P=۰/۰۰۰۱). نتایج آزمون توکی نشان داد که بین گروه‌های غیر فعال بدون آسیب تروما با گروه غیر فعال با آسیب تروما اختلاف معنی دار (P=۰/۰۰۰۱)، وجود داشت اما بین گروه فعال آسیب

حافظه و مقادير اينترلوکين-۱۰ در هيپوکامپ و قشر پيش پيشانی موش‌های مبتلا به ترومای مغزی انجام شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی باعث بهبود حافظه فضایی و اينترلوکين-۱۰ در هيپوکامپ و قشر پيش پيشانی متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی شد. اين یافته‌ها با مطالعات پيشين درباره تأثیر تمرینات هوازی بر بهبود عملکرد شناختی و تعديل پاسخ‌های التهابی در مغز همسو می‌باشد.

مطالعات متعددی تأثیر مثبت تمرین هوازی بر بهبود حافظه و عملکردهای شناختی را تأیید کرده‌اند. ناصری و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که ۸ هفته تمرین شنا با شدت متوسط، باعث بهبود حافظه موش‌های مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک می‌شود (۱۶). جهانگیری و همکاران (۲۰۱۹) نیز در مطالعه‌ای نشان دادند که تمرین هوازی منظم می‌تواند اختلالات حافظه ناشی از لیپوپلی ساکارید را در موش‌های صحرایی بهبود بخشد (۲۸).

در مطالعه ای دیگر شکری و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که تمرین هوازی در طول زندگی باعث بهبود حافظه می‌شود (۲۹).

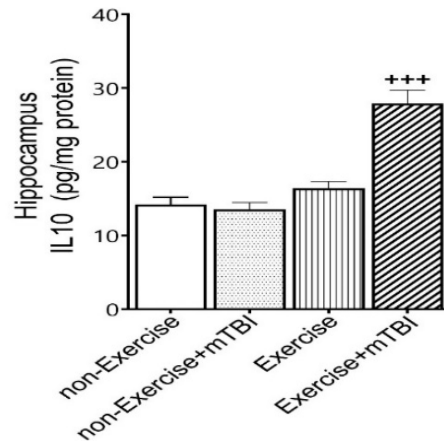
پژوهش‌های مختلفی همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، تأثیر تمرین هوازی بر افزایش سطح اينترلوکين-۱۰ به عنوان یک سایتوکاين ضدالتهابی را نشان داده‌اند. مطالعه جهانگیری و همکاران (۲۰۱۹) در سال ۲۰۱۹ نشان داد که تمرین هوازی می‌تواند سطح سایتوکاين‌های التهابی در هيپوکامپ موش‌های صحرایی را کاهش دهد و در مقابل، سطح سایتوکاين‌های ضدالتهابی مانند اينترلوکين-۱۰ را افزایش دهد (۲۸). تیلن و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که فعالیت هوازی در سالمندان سالم با پلاستیسیته بیشتر در ساختارهای مغزی مرتبط با حافظه و کاهش التهاب سیستمیک همراه است (۲۳). ناصری و همکاران (۲۰۲۲) نیز گزارش کردند که ۸ هفته تمرین شنا با شدت متوسط منجر به افزایش سطح اينترلوکين-۱۰ در هيپوکامپ و قشر پيش پيشانی موش‌های مبتلا به آسیب مغزی می‌شود (۱).

با این حال، برخی مطالعات نتایجی متفاوت با یافته‌های پژوهش حاضر در مورد تأثیر تمرین هوازی بر حافظه گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط شارما و همکاران (۲۰۲۰) انجام شد، محققان نتیجه‌گیری کردند که شواهد موجود برای تأیید قطعی اثربخشی تمرین در بهبود عملکرد شناختی پس از آسیب مغزی تروماتیک کافی نیست (۳۰). لوجوویچ (۲۰۱۴) در مطالعه خود نتایج متناقضی در مورد تأثیر تمرین هوازی بر عملکرد اجرایی و فعالیت مغز در افراد مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک گزارش کرد (۳۱).

در رابطه با فاکتورهای التهابی نیز، تیمرمن و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که در بیماران مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک، پاسخ اينترلوکين-۶ و اينترلوکين-۱۰ به تمرین هوازی کاهش یافته است، که با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو می‌باشد (۳۲).

نشان داده شده است که تمرین هوازی منظم می‌تواند پاسخ‌های التهابی

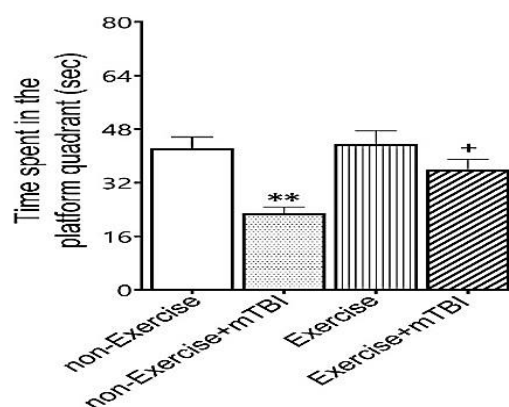
فعال بدون تروما ($P=0/591$) و فعال با تروما ($P=0/591$) تفاوت معنی داری وجود ندارد ندارد. از طرفی بین گروه‌های غیر فعال تروما با گروه فعال ($P=0/356$) بدون تروما و گروه فعال با تروما ($P=0/001$) تفاوت معنی داری مشاهده شد.



شکل ۳: مقادير اينترلوکين-۱۰ هيپوکامپ در گروه ای مطالعه

+++ تفاوت معنادار با گروه non-Exercise+mTBI ($P<0/05$)

شکل ۴ نتایج مربوط به اينترلوکين-۱۰ قشر پيش پيشانی در گروه‌های مربوطه را نشان می‌دهد. نتایج تحلیلی واریانس یکطرفه برای اينترلوکين-۱۰ قشر پيش پيشانی نشان داد که در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی داری وجود دارد ($F=4/61$, $P=0/008$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بین گروه‌های غیر فعال بدون تروما با گروه غیر فعال تروما ($P=0/211$)، و همچنین فعال بدون تروما ($P=0/998$) و فعال با تروما ($P=0/330$) نیز تفاوت معنی داری وجود ندارد. بین گروه‌های غیر فعال با ترومای مغزی با گروه فعال با تروما تفاوت معنی دار ($P=0/004$) مشاهده شد.



شکل ۴: مقادير اينترلوکين-۱۰ قشر پيش پيشانی

++ تفاوت معنادار نسبت به گروه non-Exercise+mTBI ($P<0/05$)

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی در طول زندگی بر

استفاده کرده‌اند که ممکن است نتایج متفاوتی داشته باشند (۴۰). همچنین، مدل‌های مختلف آسیب مغزی تروماتیک (خفیف، متوسط و شدید) و روش‌های ایجاد آسیب می‌توانند پاسخ‌های متفاوتی به مداخله تمرین هوازی داشته باشند (۴۱). عامل مهم دیگر، زمان شروع مداخله تمرینی پس از آسیب مغزی است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تمرین هوازی زودهنگام پس از آسیب مغزی ممکن است اثرات مضری داشته باشد، در حالی که تمرین با تأخیر می‌تواند اثرات مفیدی داشته باشد (۴۲). تفاوت‌های گونه‌ای، سنی و جنسیتی نیز می‌تواند نتایج متفاوتی را ایجاد کند (۱۰، ۲۶). به طور کلی، نتایج مطالعه حاضر با توجه به مکانیسم‌های ذکر شده قابل توجه است. تمرین هوازی می‌تواند با افزایش سطح اینترلوکین-۱۰ به عنوان یک سایتوکاین ضدالتهابی، پاسخ‌های التهابی ناشی از آسیب مغزی را تعدیل کند (۴۳). همچنین، نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تمرین هوازی در طول زندگی می‌تواند به عنوان یک رویکرد پیشگیرانه و درمانی برای آسیب مغزی تروماتیک مورد توجه قرار گیرد.

این مطالعه محدودیت‌هایی داشت که می‌تواند در تفسیر نتایج و تعمیم آن‌ها تأثیرگذار باشد. از جمله این محدودیت‌ها، عدم بررسی سایر سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی، عدم بررسی تغییرات ساختاری و مولکولی سیناپس‌ها و عدم ارزیابی سایر فاکتورهای نوروتروفیک بود. همچنین، بررسی تأثیر طولانی مدت تمرین هوازی پس از قطع آن می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در مورد پایداری اثرات این مداخله فراهم کند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج برخاسته از این مطالعه و شواهد موجود، می‌توان نتیجه گرفت که تمرین هوازی در طول زندگی احتمالاً با تعدیل پاسخ‌های التهابی، افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک، بهبود جریان خون مغزی و متابولیسم، کاهش استرس اکسیداتیو و تقویت نوروزن و ارتباطات سیناپسی، می‌تواند باعث بهبود حافظه فضایی و افزایش سطح اینترلوکین-۱۰ در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی موش‌های مبتلا به آسیب مغزی شود.

را در سیستم عصبی مرکزی تعدیل کند. شواهد نشان می‌دهد که آسیب مغزی تروماتیک منجر به فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیا و آستروسیت‌ها و در نتیجه تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند می‌شود (۳۳، ۳۴). این سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌توانند باعث آسیب نورونی و اختلال در عملکردهای شناختی شوند. تمرین هوازی منظم با افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰، این پاسخ‌های التهابی را متعادل می‌کند (۳۵، ۳۶). یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی تأثیر تمرین هوازی بر بهبود حافظه، افزایش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز است. مطالعات نشان داده‌اند که تمرین هوازی منظم باعث افزایش سطح نوروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی می‌شود (۱۳، ۳۷). از طرفی هم، تمرین هوازی منظم باعث افزایش جریان خون مغزی و بهبود متابولیسم مغز می‌شود. افزایش جریان خون و بهبود متابولیسم مغز می‌تواند دسترسی به اکسیژن و مواد مغذی را افزایش داده و در نتیجه عملکرد نورونی را بهبود بخشد (۳۸). استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های اصلی آسیب ثانویه پس از آسیب مغزی تروماتیک است. مطالعات نشان دادند که تمرین هوازی می‌تواند سطح نشانگرهای استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (۲۸). کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند به حفظ یکپارچگی نورونی و در نتیجه، بهبود عملکردهای شناختی کمک کند. تمرین هوازی منظم می‌تواند باعث افزایش نوروزن، به ویژه در ناحیه شکنج دندان‌های هیپوکامپ شود. این تغییرات شامل افزایش نوروزن، آنژیوزن و تغییرات در ارتباطات سیناپسی می‌باشد که می‌تواند به بهبود عملکردهای شناختی، از جمله حافظه، کمک کند (۳۹).

در رابطه با تفاوت در نتایج مطالعات مختلف، در زمینه تأثیر تمرین هوازی بر حافظه و سطح اینترلوکین-۱۰ در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی می‌تواند ناشی از عوامل متعددی باشد. یکی از مهم‌ترین عوامل، تفاوت در پروتکل‌های تمرینی است. شدت، مدت، تکرار و نوع تمرین هوازی می‌تواند تأثیرات متفاوتی بر پاسخ‌های التهابی و عملکردهای شناختی داشته باشد. به عنوان مثال، برخی مطالعات از تمرین اجباری روی تردمیل استفاده کرده‌اند، در حالی که مطالعات دیگر از تمرین داوطلبانه روی چرخ دوار

References

- [1] Huang X-F, Ma S-F, Jiang X-H, Song R-J, Li M, Zhang J, et al. Causes and global, regional, and national burdens of traumatic brain injury from 1990 to 2019. *Chinese journal of traumatology*. 2024;27(06):311-22. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2024.03.007>
- [2] Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Frontiers in neurology*. 2017;8:244. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00244>
- [3] Visser K, Koggel M, Blaauw J, van der Horn HJ, Jacobs B, van der Naalt J. Blood-based biomarkers of inflammation in mild traumatic brain injury: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;132:154-68. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.036>
- [4] Morganti-Kossmann MC, Semple BD, Hellewell SC, Bye N, Ziebell JM. The complexity of neuroinflammation consequent to traumatic brain injury: from research evidence to potential treatments. *Acta neuropathologica*. 2019;137:731-55. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1944-6>

- [5] Ma X, Aravind A, Pfister BJ, Chandra N, Haorah J. Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity. *Molecular neurobiology*. 2019;56(8):5332-45. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1454-5>
- [6] Sabet N, Soltani Z, Khaksari M. Multipotential and systemic effects of traumatic brain injury. *Journal of neuroimmunology*. 2021;357:577619. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577619>
- [7] Mirzayan M, Probst C, Krettek C, Samii M, Pape H, Van Griensven M, et al. Systemic effects of isolated brain injury: an experimental animal study. *Neurological research*. 2008;30(5):457-60. <https://doi.org/10.1179/174313208X276907>
- [8] Vartanian M, Hatami J, Khazaei A, Bahrami Ehsan H. The effect of cognitive rehabilitation group therapy on memory and executive functions of people with brain injuries. *Applied Psychological Research*. 2016;7(2):105-26.
- [9] Sharifi AA, Zare H, Hatami J. The Impact of Computerized Cognitive Rehabilitation on Working Memory Performance in Patients with Traumatic Brain Injury. *Advances in Cognitive Science*. 2016;17(4):71-8. <http://icssjournal.ir/article-1-377-en.html>
- [10] Shokouhi G, Kosari-Nasab M, Salari A-A. Silymarin sex-dependently improves cognitive functions and alters TNF- α , BDNF, and glutamate in the hippocampus of mice with mild traumatic brain injury. *Life Sciences*. 2020;257:118049. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118049>
- [11] Weinstein AM, Voss MW, Prakash RS, Chaddock L, Szabo A, White SM, et al. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(5):811-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.11.008>
- [12] Lowe CJ, Staines WR, Hall PA. Effects of moderate exercise on cortical resilience: a transcranial magnetic stimulation study targeting the dorsolateral prefrontal cortex. *Biopsychosocial Science and Medicine*. 2017;79(2):143-52. [https://DOI: 10.1097/PSY.0000000000000361](https://DOI:10.1097/PSY.0000000000000361)
- [13] Sadri I, Nikookheslat SD, Karimi P, Khani M, Nadimi S. Aerobic exercise training improves memory function through modulation of brain-derived neurotrophic factor and synaptic proteins in the hippocampus and prefrontal cortex of type 2 diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2024;23(1):849-58. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01360-9>
- [14] Hanna C, Hamilton J, Arnavut E, Blum K, Thanos PK. Brain mapping the effects of chronic aerobic exercise in the rat brain using FDG PET. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(6):860. <https://doi.org/10.3390/jpm12060860>
- [15] Mahnam K, Payab N. Proinflammatory cytokines and methods of inhibiting them. *Biosafety Quarterly*. 2017;9(2):74-87.
- [16] Naseri A, Shariatzadeh Joneydi M, Naseri A. The Effect of 8 Weeks of Moderate-intensity Swimming Exercise on the Memory and IL-10 Level in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of Mice with Traumatic Brain Injury. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2022;22(2):141-53. <https://jarums.arums.ac.ir/article-1-2216-fa.pdf>
- [17] Sahab Negah S, Eshaghabadi A, Mohammadzadeh E. The neuroprotective role of progesterone in traumatic brain injury; reduction of inflammatory cytokines. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2015;3(4):139-50. <http://jarums.arums.ac.ir/article-1-2216-en.html>
- [18] Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I. The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain plasticity*. 2018;4(1):17-52. <https://doi.org/10.3233/BPL-180069>
- [19] Alizaei Yousefabad H, Niyazi A, Alaei S, Fathi M, Mohammad Rahimi GR. Anti-inflammatory effects of exercise on metabolic syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Biological research for nursing*. 2021;23(2):280-92. <https://doi.org/10.1177/1099800420958068>
- [20] Aghjayan SL, Lesnovskaya A, Esteban-Cornejo I, Peven JC, Stillman CM, Erickson KI. Aerobic exercise, cardiorespiratory fitness, and the human hippocampus. *Hippocampus*. 2021;31(8):817-44. [doi/abs/10.1002/hipo.35102](https://doi.org/10.1002/hipo.35102)
- [21] Vivar C, Potter MC, van Praag H. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Neurogenesis and neural plasticity*. 2012;189-210. https://doi.org/10.1007/7854_2012_220
- [22] Ouyang A, Zhang C, Adra N, Tesh RA, Sun H, Lei D, et al. Effects of Aerobic Exercise on Brain Age and Health in Older Adults: A Single-Arm Clinical Trial. *medRxiv*. 2022:2022.06.13.22276337. <https://doi.org/10.1101/2022.06.13.22276337>
- [23] Thielen J-W, Kärger C, Müller BW, Rasche I, Genius J, Bus B, et al. Aerobic activity in the healthy elderly is associated with larger plasticity in memory related brain structures and lower systemic inflammation. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8:319. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00319>
- [24] Fatahian A, Kordi M, Ravasi AA, Gharakhanlou R. The effect of high-intensity interval training with a high-fat diet on the expression of m1 and m2 macrophages in the gastrocnemius muscle of male wistar rats. *Daneshvar Medicine*. 2024;32(3):80-94. <https://doi.org/10.22070/DANESHMED.2024.19291.1510>
- [25] Fatahian A, Joneydi MS, Gholipour M, Naghibi S. The Effect of Selected Training Methods on the Gene Expression of ANG-1 and ANG-2 in Subcutaneous Adipose Tissue of Male Wistar Rats. *Journal of*

- Sport Biosciences. 2022;14(2):103-17. <https://doi.org/2010.22059/JSB.2022.338290.1509>
- [26] Salari A-A, Samadi H, Homberg JR, Kosari-Nasab M. Small litter size impairs spatial memory and increases anxiety-like behavior in a strain-dependent manner in male mice. *Scientific reports*. 2018;8(1):11281. | <https://DOI:10.1038/s41598-018-29595-0>
- [27] Zeraati M, Najdi N, Mosaferi B, Salari A-A. Environmental enrichment alters neurobehavioral development following maternal immune activation in mice offspring with epilepsy. *Behavioural brain research*. 2021;399:112998. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112998>
- [28] Jahangiri Z, Gholamnezhad Z, Hosseini M. The effects of exercise on hippocampal inflammatory cytokine levels, brain oxidative stress markers and memory impairments induced by lipopolysaccharide in rats. *Metabolic brain disease*. 2019;34:1157-69. 9 <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00410-7>
- [29] Shokri Z, Naghibi S, Barzegari A. The effect of lifetime aerobic exercise training on memory and IL-1 β cytokine in the hippocampus and prefrontal cortex of NMRI mice with brain trauma. *Journal of Sport & Exercise Physiology (JSEP)/Fiziyuluzh-i Varzish va Faaliyyat-i Badani*. 2022;15(3). 5.1.15.joeppa/52547.10:
- [30] Sharma B, Allison D, Tucker P, Mabbott D, Timmons BW. Cognitive and neural effects of exercise following traumatic brain injury: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *Brain injury*. 2020;34(2):149-59. <https://doi/abs/10.1080/02699052.2019.1683892>
- [31] Lojovich JM. The Effect of Aerobic Exercise on Executive Function and Brain Activity in Traumatic Brain Injury: University of Minnesota; 2014. <https://www.proquest.com/openview/d01625ce819438a9000ff4ab2d0e74b7>
- [32] Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, Ansellini HA, Gleason EA, Rasmussen BB, et al. Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. *European journal of applied physiology*. 2015;115:111-8. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-2997-4>
- [33] Wei H, Chadman KK, McCloskey DP, Sheikh AM, Malik M, Brown WT, et al. Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(6):831-42. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2012.01.011>
- [34] Patterson ZR, Holahan MR. Understanding the neuroinflammatory response following concussion to develop treatment strategies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2012;6:58. <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00058>
- [35] Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta*. 2010; 411 (11-12): 785-93. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.02.069>
- [36] Guo Y, Yan M, Li L, Zhao L, Li Y. Treadmill exercise prevents cognitive impairments in adolescent intermittent ethanol rats by reducing the excessive activation of microglia cell in the Hippocampus. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(23):14701. <https://doi.org/10.3390/ijms232314701>
- [37] Mokhtari-Zaer A, Saadat S, Marefati N, Hosseini M, Boskabady MH. Treadmill exercise restores memory and hippocampal synaptic plasticity impairments in ovalbumin-sensitized juvenile rats: Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurochemistry international*. 2020;135:104691. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104691>
- [38] Grabowska K, Grabowski M, Burek M, Meybohm P, Przybyła M, Barski JJ, et al. Exercise Training Alters the Hippocampal Expression of Blood-Brain Barrier Components and Behavior of Western Diet-Fed Female Rats. *Molecular Neurobiology*. 2025:1-17. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-04873-x>
- [39] Augusto-Oliveira M, Arrifano GP, Leal-Nazaré CG, Santos-Sacramento L, Lopes-Araújo A, Royes LFF, et al. Exercise reshapes the brain: molecular, cellular, and structural changes associated with cognitive improvements. *Molecular Neurobiology*. 2023;60(12):6950-74. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03492-8>
- [40] Pervaiz Munir N. Effects of acute exercise and voluntary freewheel exercise in mice on pro-inflammatory cytokines and markers of apoptosis in the hippocampus: University of Waterloo; 2011.
- [41] Aligholi H, Safahani M. Experimental models of brain injury. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2015;3(2):69-76. 10.18869/acadpub.shefa.3.2.69
- [42] Fernando Freire Royes L, Cassol G. The effects of Creatine supplementation and physical exercise on traumatic brain injury. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2016;16(1):29-39. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/mrmc/2016/00000016/00000001/art00007>
- [43] Arkhipov VI, Pershina EV, Levin SG. The role of anti-inflammatory cytokines in memory processing in a healthy brain. *Behavioural Brain Research*. 2019;367:111-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.053>
