



## شش هفته تمرین هوازی تداومی باعث افزایش چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکمپ و بهبود عملکرد حافظه در رت‌های سالمند مدل AD می‌شود

آیلار فتحی<sup>۱</sup>، سیمین نامور آغداش<sup>۲</sup>، رقیه فخرپور<sup>۱\*</sup>

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۷/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۷

### چکیده

**هدف:** آلزایمر یک بیماری زوال عصبی است در این بیماری تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا در مغز، باعث کاهش در تراکم عصبی و حجم هیپوکمپ می‌شود. مطالعه انواع فعالیت ورزشی و یافتن بهترین نوع آن، به عنوان روشی برای کنترل آلزایمر مورد توجه قرار گرفته است. هدف تحقیق حاضر مطالعه اثر شش هفته تمرینات هوازی تداومی بر چگالی نورونی ناحیه CA1 هیپوکمپ و عملکرد حافظه بود.

**روش کار:** تحقیق حاضر به صورت تجربی به اجرا درآمد. جامعه آماری رت‌های نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم بودند. بدین منظور، تعداد ۴۰ سر رت نر یازده ماهه تهیه شدند و به طور تصادفی به چهار گروه ده تایی شامل گروه بیمار تمرین، بیمار کنترل، سالم تمرین و سالم کنترل تقسیم گردیدند. رت‌ها به مدت شش هفته با تکرار پنج جلسه در هر هفته، تمرین‌های مربوطه را انجام دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه، بافت برداری از مغز انجام و داده‌ها جمع‌آوری شد. چگالی نورونی به روش هیستولوژی و عملکرد حافظه با تست تشخیصی شی جدید اندازه‌گیری شدند. با استفاده از روش‌های آماری تحلیل واریانس دو راهه در سطح معنی‌داری  $p \leq 0.05$  نتایج استخراج گردید.

**یافته‌ها:** چگالی نورونی در هیپوکمپ در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل افزایش چشمگیری داشت. همچنین بهبود عملکرد حافظه در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل ( $p=0/004$ ) مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** اجرای تمرینات هوازی تداومی در طول شش هفته، باعث افزایش در چگالی نورونی در هیپوکمپ می‌شود و عملکرد حافظه در بیماری آلزایمر را بهبود می‌بخشد.

**واژگان کلیدی:** آلزایمر، چگالی نورونی هیپوکمپ، حافظه، تمرینات هوازی تداومی.

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان تبریز، ایران، ۲. گروه زیست‌شناسی،

دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

\* نشانی الکترونیک نویسنده مسئول [r.fakhrpour@yahoo.com](mailto:r.fakhrpour@yahoo.com)

## مقدمه

ایسکمی و فرآیندهای التهابی یا استرس اکسیداتی مرتبط است (۳). در واقع از دست دادن نورون یک مسیر رایج برای تعداد زیادی از فرآیندهای دژنراتیو در AD است. اعتقاد بر این است که برخی از مناطق مغز مانند قشر و هیپوکامپ، در برابر فرآیندهای دژنراتیو آسیب پذیرتر هستند و اولین آسیبها را در بیماری AD نشان می‌دهند به ویژه در برابر موارد فوق. همچنین این مناطق اختلال عملکرد عصبی را در اولین مراحل بیماری نشان می‌دهند.

هیپوکامپ یکی از اولین نواحی مغز است که تحت تاثیر مکانیسمهای بیماری زایی که در AD رخ می‌دهد، قرار می‌گیرد. و برجسته ترین کاهش در تراکم عصبی، در سطح منطقه CA1 هیپوکامپ اتفاق می‌افتد (۴). مطالعات تصویربرداری نشان داده‌اند که در افراد مبتلا به AD، حجم هیپوکامپ به دلیل از دست دادن نورون‌ها کاهش یافته است و انحطاط در عملکرد و ساختار نورون‌ها، مهم ترین تغییر پاتولوژیک در هیپوکامپ موش‌های مبتلا به AD می‌باشد. محققان مرگ نورون‌ها در نواحی مختلف هیپوکامپ در مغز بیماران AD را، ۲۵ تا ۷۰ درصد گزارش کردند. همچنین دریافتند که تعداد نورون‌ها در نواحی CA1/2 هیپوکامپ در بیماران AD

بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری زوال عصبی است که معمولاً به کندی آغاز می‌شود و به تدریج رو به وخامت می‌رود (۱). رایج ترین علامت ابتدایی این بیماری، اختلال در حافظه کوتاه مدت و مشکل در به یاد آوردن اتفاقات اخیر است. حافظه، به قابلیت مغز در ذخیره، نگهداری و یادآوری اطلاعات گفته می‌شود. در واقع حافظه با ثبت اطلاعات در ذهن، اساس و پایه یادگیری را تشکیل می‌دهد. و اختلالات حافظه به دنبال تخریب ساختارهای نورواناتومیکی رخ می‌دهد که مانع از ذخیره سازی، نگهداری و به یادآوری خاطرات می‌گردد (۲). با پیشرفت بیماری آلزایمر، علائم آن می‌تواند شامل مشکلات زبانی، مشکل در آگاهی از موقعیت (گم شدن)، نوسان خلقی، از دست دادن انگیزه، اهمال و بی‌توجهی نسبت به خود و مشکلات رفتاری باشد (۱). شدت اختلال شناختی در بیماران مبتلا به AD معمولاً با میزان ناهنجاری مشاهده شده نورون‌ها، از جمله تعداد درهم تنیدگی های نوروفیبریلاری، مقدار نورون‌هایی که در اثر آپوپتوز می‌میرند، کاهش تراکم سیناپسی، افزایش غلظت الیگومرهای آمیلوئید بتا ( $A\beta$ )، اختلال در تنظیم کلسیم، گلوتامات،

سنجش روش‌های گوناگون تمرینی، این احتمال وجود دارد که این تمرینات با بهره‌وری از زمان، بتواند روش‌های موثرتری را معرفی کند. آنچه ضرورت انجام پژوهش حاضر را تقویت می‌کند این است که، آیا تمرینات هوازی تداومی می‌تواند با افزایش چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ و بهبود عملکرد حافظه، فرایند ایجاد بیماری آلزایمر را کند کرده و یا این بیماری را بهبود بخشد.

درواقع شیوع و تأثیر AD ممکن است تا حدی به سطوح پایین فعالیت بدن و تمایل به سبک زندگی بی تحرک، نسبت داده شود (۷). ورزش بدنی به طور گسترده‌ای برای سبک زندگی سالم توصیه می‌شود. با این حال، اینکه آیا ورزش می‌تواند اختلالات عصبی در مدل AD و مکانیسم عصبی زیستی احتمالی را حفظ کند، هنوز نیازمند درک و مطالعه‌ی بیشتری است. تمرین ورزشی می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی کم هزینه برای مقابله با AD مورد استفاده قرار بگیرد (۸). البته لازم است که بهترین نوع ورزش، فرکانس مطلوب، شدت و مدت زمان برای بیماران مبتلا به AD انجام شود تا نتایج مطلوب حاصل شود (۹). لیو و همکاران (۲۰۱۳) طی مطالعه‌ای بیان کردند که تمرینات ورزشی، تخریب عصبی را به تأخیر

بیش از ۵۰ درصد کاهش می‌یابد (۵). به طور کلی، تعداد نورون‌ها، ظرفیت عملکردی مغز یا هر ساختار عصبی خاص را تعیین می‌کند (۴). در مطالعات قبلی وضعیت هیپوکامپ در سطح میکروسکوپ نوری در بیماران آلزایمری را به صورت (الف) سطح کوچک‌تر هیپوکامپ و CA1 نازک‌تر و (ب) حجم بسیار کمتری از هیپوکامپ که توسط رگ‌های خونی اشغال شده، کسر حجمی قابل توجه بالاتر از نورویپیل و تمایل به کسر حجمی کمتر از اجسام سلول‌های عصبی، توضیح دادند (۶).

اختلال در عملکرد هیپوکامپ در طول شروع اولیه AD وجود دارد. از این رو، هدف قرار دادن بهبود انعطاف پذیری هیپوکامپ به عنوان استراتژی مؤثر در درمان AD شناخته می‌شود. توجه به فعالیت ورزشی به عنوان ابزاری برای کنترل این بیماری موضوع تازه‌ای نیست. آثار تمرین ورزشی در پیشگیری، کنترل و درمان این بیماری به دنبال مطالعات زیادی گزارش شده است. با توجه به اهمیت پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر، احتمالاً با افزایش دادن چگالی نورونی در هیپوکامپ بتوان روند پیشرفت و عوارض این بیماری را کاهش داد. از طرف دیگر و با در نظر گرفتن اهمیت نقشی که فعالیت‌های ورزشی در کنترل این بیماری دارند و اطلاعات اندک موجود درباره‌ی آثار تمرینات تداومی هوازی بر چگالی نورونی و عملکرد حافظه، و ضرورت

این پژوهش از نوع تجربی با مدل حیوانی بود. جامعه آماری این پژوهش ۴۰ سر رت نژاد ویستار سالمند (۱۱ ماهه) با میانگین وزنی ۳۰۰ گرم بودند، که از مرکز انستیتوپاستور تهران تهیه و به آزمایشگاه سلولی مولکولی منتقل شدند. در مدت اجرای پژوهش، تعداد سه سر رت در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و غذا و طبق چرخه‌ی ۱۲ ساعت خواب و بیداری نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق، در محدوده  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد حفظ می‌شد و شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) انجام گرفت. بعد از گذشت دو هفته و ایجاد سازگاری با محیط، تعداد ۲۰ سر رت به عنوان گروه بیمار انتخاب و با القای آلزایمر به آن‌ها و سپس بررسی شرایط، از امکان اجرای پژوهش اطمینان حاصل شد. با رسیدن به اطمینان، حیوانات به طور تصادفی در ۴ گروه شامل سالم کنترل (۱۰ سر)، سالم تمرین (۱۰ سر)، بیمار کنترل (۱۰ سر)، بیمار تمرین (۱۰ سر)، تقسیم شدند. گروه تمرین در یک برنامه تمرینی هوازی ۶ هفته‌ای شرکت کردند ولی گروه کنترل در این مدت در هیچ‌گونه تمرینی شرکت نکردند.

### نحوه القای آلزایمر

تزریق اسکوپولامین برای القای آلزایمر، روزانه به میزان (3mg/kg) به صورت داخل صفاقی و حل شده در محلول نرمال سالین و دی

می‌اندازد و باعث بهبود عملکرد شناختی در سالمندان موش‌های تراریخته و انسان می‌شود (۱۰).

تاپیا روخاس و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که تمرینات دویدن درازمدت می‌تواند باعث بهبود در یادگیری و حافظه و کاهش التهاب عصبی شود (۱۱). با این حال در مورد مکانیسم‌های اساسی که از طریق آن تمرینات هوازی اثرات مفید خود را بر مغز اعمال می‌کنند، اطلاعات کمی وجود دارد. لذا به نظر می‌رسد بررسی اثر تمرینات هوازی دویدن در شرایط بلافاصله بعد از القا یا شروع AD، اهمیت کاربردی نتایج آن را بسیار بیشتر آشکار کند. در مجموع با توجه به محدود بودن پژوهش‌های انجام شده و فقدان نتایج قطعی و مشخص درباره تاثیر فعالیت‌های ورزشی هوازی تداومی، بر چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ و عملکرد حافظه، احتمال متفاوت بودن میزان اثرگذاری و سازوکارهای وابسته به این فعالیت ورزشی و مشخص کردن اینکه میزان اثرگذاری این پروتکل ورزشی بر چگالی نورونی و عملکرد حافظه چگونه است؟ در مطالعه حاضر به بررسی اثر شش هفته تمرینات هوازی تداومی بر چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ و عملکرد حافظه در رت‌های سالمند مدل AD پرداخته شد.

### روش پژوهش



دقیقه رسید (۱۴). همچنین برای محاسبه حداکثر ظرفیت عملکرد ورزشی رت‌ها از آزمون عملکرد ورزشی که یک پروتکل ورزشی استاندارد شده است و برای برآورد حداکثر ظرفیت عملکرد ورزشی رت‌ها ( $V_{max}$ ) می‌باشد، استفاده شد. این آزمون شامل افزایش مداوم و پیشرونده در سرعت با شیب صفر درجه بود. برای اجرای آزمون، سرعت تردمیل هر ۳ دقیقه به میزان ۳ متر در دقیقه افزایش می‌یافت و تا زمان در ماندگی موش‌ها ادامه داشت. این شدت و حجم تمرین، مختص رت‌های مسن (۱۱ ماهه) بود (۱۵).

#### آزمون تشخیص شی جدید

اجرای آزمون تشخیص شی جدید، شامل ۴ مرحله در ۴ روز بود. روز اول هر رت به مدت پنج دقیقه در یک محوطه به طول ۶۵ و عرض ۴۵ و ارتفاع ۴۵ سانتی متر قرار گرفت و به صورت آزادانه محیط خالی را بررسی کرد. در این مرحله هیچ شیئی در اطاقک قرار داده نشد. بعد از ۵ دقیقه حیوان به قفس برگردانده شد. ۲۴ ساعت بعد، در مرحله دوم، دو شی یکسان از نظر ظاهری (رنگ، شکل و بافت) در گوشه‌های مخالف و قرینه اطاقک به فاصله ده سانتی متر از دیواره قرار داده شد و هر رت

سولفوآکساید به مدت ۱۴ روز انجام شد (۱۲). جهت اطمینان از القای آلزایمر، از حیوانات آزمون تشخیص شی جدید گرفته شد تا اطمینان از کاستی حافظه به دست آید. همچنین برای وزن کردن حیوانات قبل از شروع دوره تزریق از ترازوی مخصوص رت‌ها ساخت شرکت آلمان استفاده شد. وزن کردن رت‌ها برای محاسبه دوز داروی تزریقی برای القای آلزایمر انجام گرفت.

#### فعالیت ورزشی هوازی تداومی

از آن جایی که جامعه تحقیق حاضر رت‌های سالمند تشکیل داده‌اند، استفاده از تمرینات هوازی تداومی با شدت متوسط (MICT) مناسب‌تر به نظر می‌رسد. این تمرینات عموماً شامل ۲۰ تا ۶۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی هستند (۱۳). حیوانات پس از گذراندن یک هفته مرحله آشنایی با تردمیل، پروتکل تمرین را پنج روز در هفته به مدت شش هفته انجام دادند. تمام جلسات شامل یک دقیقه گرم کردن و یک دقیقه خنک کردن با سرعت ۱۶ متر در دقیقه بود. در هفته‌ی اول پس از گرم کردن، موش‌ها با سرعت ۱۷ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه دویدند. جهت رعایت اصل اضافه بار، حجم تمرین تا ۲ دقیقه در هر جلسه افزایش یافت و هفته آخر به ۶۰

1 Moderate Intensity Continuous  
Training



برای سنجش کمی چگالی نورونی از آزمایش‌های هیستولوژی (آماده سازی لام از بافت) که شامل: فیکس کردن، آبگیری، قالب‌گیری، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی بافت‌ها بود و برای سنجش عملکرد حافظه نیز از آزمون تشخیص شی جدید استفاده شد.

### روش‌های آماری

قبل از انجام کلیه آزمون‌های پارامتریک، نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک و تفاوت بین گروه‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دوراهه و آزمون تی همبسته تعیین شد. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌ها  $P < 0.05$  در نظر گرفته شده است. تمامی آزمون‌های آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

### یافته‌ها

در شکل ۱ چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکمپ و شکل و اندازه نورون‌ها در گروه بیمارکنترل نشان داده شده است. بر اساس تجزیه و تحلیل تصاویر حاصل از هیپوکمپ گروه بیمار کنترل، حجم هیپوکمپ در این گروه، به شدت کاهش یافته، هیپوکمپ دچار آتروفی شده، تراکم نورون‌ها بسیار پایین و همچنین شکل نورون‌ها غیر طبیعی است (شکل ۱).

در شکل ۲ چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکمپ و شکل و اندازه نورون‌ها در گروه بیمار تمرین نشان داده شده است. بر اساس

به مدت ۱۰ دقیقه با اشیای یکسان آشنا شد. در روز سوم هم همین کار تکرار شد. در مرحله آخر در روز چهارم، از رت‌ها تست حافظه گرفته شد. به این صورت که یکی از اشیائی که در اطاقک بود با یک شی جدید که دارای خصوصیات ظاهری متفاوت بود تعویض شد و موش در اطاقک قرار داده شد. رت‌های سالم مدت زمان بیشتری را برای بررسی شی جدید صرف کردند. جلسات برای تجزیه و تحلیل بعدی ضبط شدند. مدت زمانی که هر حیوان به طور فعال برای بررسی اشیاء صرف کرد به صورت دستی امتیازدهی شد. و اختلاف زمان دو بررسی به عنوان حافظه تشخیص شی جدید در نظر گرفته شد (۱۶). داده‌های این آزمون در چندین مرحله به صورت پیش آزمون و پس آزمون، از گروه‌های سالم و بیمار جمع آوری شد.

### روش نمونه‌گیری

پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها توسط کتامین ( $50 \text{ mg/kg}$ ) و زایلازین ( $5 \text{ mg/kg}$ ) بیهوشی عمیق داده شدند. سپس عمل پرفیوژن به منظور خارج سازی خون از مغز صورت گرفت و پس از آن حیوان مرد، در نهایت مغز استخراج و هیپوکامپ جداسازی شد. بافت‌ها در  $-70^\circ\text{C}$  درجه سانتیگراد منجمد و به آزمایشگاه تحقیقاتی منتقل شد.

نحوه اندازه‌گیری متغیرهای وابسته



رت‌های سالمند مدل AD تاثیر افزایشی دارد (شکل ۱-۲-۳-۴).

در جدول ۱ نتایج تحلیل واریانس دو راهه در مورد مقایسه عملکرد حافظه در طول زمان و در جدول ۲ آزمون تی همبسته در مورد مقایسه درون‌گروهی عملکرد حافظه در طول مداخله آورده شده است. بر اساس مقدار P به دست آمده، بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی در مورد مقایسه زوجی بین گروه‌ها مشخص ساخت که تمرین باعث بهبود عملکرد حافظه تشخیصی در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل شد ( $p = 0/004$ ). بنابراین شش هفته تمرینات هوازی تداومی بر عملکرد حافظه تشخیصی در رت‌های سالمند مدل AD تاثیر افزایشی دارد (جدول ۱ و ۲ - نمودار ۱).

با مشاهده اثرات عاملی یا تعاملی، نیاز به بررسی بیشتر داده‌ها بود. بنابراین در ادامه، مقایسه داده‌ها به صورت درون‌گروهی با استفاده از تی همبسته ارائه شده است.

#### بحث

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، نسبت چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکمپ در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل افزایش معنی‌داری داشت. عملکرد حافظه نیز در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل بهبود قابل توجهی نشان داد.

تجزیه و تحلیل تصاویر حاصل از هیپوکمپ گروه بیمار تمرین، اندازه هیپوکمپ در این گروه، به حالت طبیعی برگشته یعنی تمرین از آتروفی هیپوکمپ ممانعت به عمل آورده همچنین تعداد و شکل نورون‌ها طبیعی می‌باشد (شکل ۲).

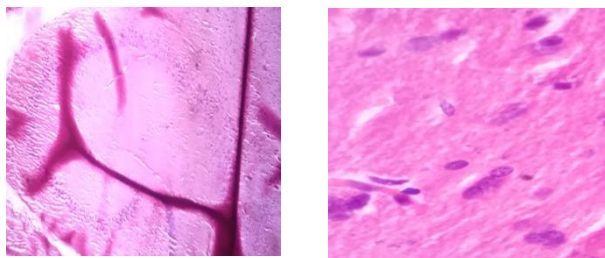
در شکل ۳ چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکمپ و شکل و اندازه نورون‌ها در گروه سالم کنترل نشان داده شده است. بر اساس تجزیه و تحلیل تصاویر حاصل از هیپوکمپ گروه سالم کنترل، اندازه هیپوکمپ در این گروه، طبیعی بوده، همچنین شکل و تعداد نورون‌ها طبیعی می‌باشد (شکل ۳).

در شکل ۴ چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکمپ و شکل و اندازه نورون‌ها در گروه سالم تمرین نشان داده شده است. بر اساس تجزیه و تحلیل تصاویر حاصل از هیپوکمپ گروه سالم تمرین، اندازه هیپوکمپ در این گروه نیز طبیعی بوده، همچنین شکل و تعداد نورون‌ها نیز طبیعی می‌باشد (شکل ۴).

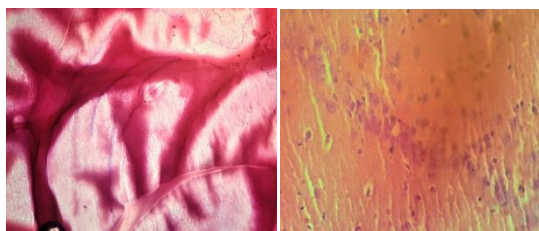
با مشاهده تصاویر هیپوکمپ در چهار گروه (بیمار کنترل، بیمار تمرین، سالم کنترل، سالم تمرین) تمرین باعث افزایش قابل توجهی در چگالی نورونی در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل گردید. بنابراین می‌توان گفت که شش هفته تمرینات هوازی تداومی بر چگالی نورونی ناحیه CA1 هیپوکامپ در

## جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین هوازی تداومی به اجرا در آمده

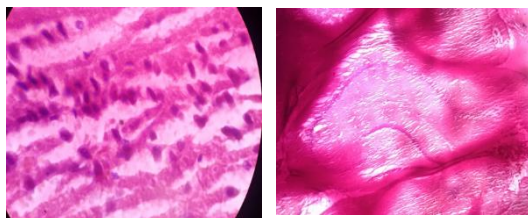
هفته	سرعت	مدت	تعداد جلسات در هفته
۱	۱۷ متر در دقیقه	۲۰ تا ۲۸ دقیقه	۵
۲	۱۷ متر در دقیقه	۳۰ تا ۳۸ دقیقه	۵
۳	۱۷ متر در دقیقه	۴۰ تا ۴۸ دقیقه	۵
۴	۱۷ متر در دقیقه	۵۰ تا ۵۸ دقیقه	۵
۵	۱۷ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه	۵
۶	۱۷ متر در دقیقه	۶۰ دقیقه	۵



شکل ۱. نتایج آزمایش‌های هیستولوژی برای چگالی نورونی ناحیه CA1 هیپوکمپ در گروه بیمار کنترل

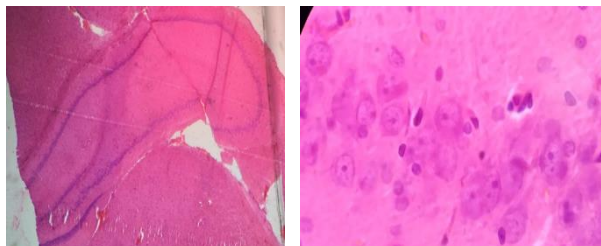


شکل ۲. نتایج آزمایش‌های هیستولوژی برای چگالی نورونی ناحیه CA1 هیپوکمپ در گروه بیمار تمرین



شکل ۳. نتایج آزمایش‌های هیستولوژی برای چگالی نورونی ناحیه CA1 هیپوکمپ در گروه سالم کنترل





شکل ۴. نتایج آزمایش‌های هیستولوژی برای چگالی نورونی ناحیه CA1 هیپوکمپ در گروه سالم تمرین

جدول ۱. نتایج تحلیل واریانس دو راهه در مورد مقایسه عملکرد حافظه در طول زمان

ارزش لامبادا	sig	f	Df	اثر مورد مقایسه
۰/۵۹۷	* ۰/۰۰۰	۲۴/۲۷۶	۱	اثر وضعیت تمرین در طول زمان
۰/۹۱۵	۰/۰۷۵	۳/۳۶۱	۱	اثر وضعیت سلامت در طول زمان
۰/۸۹۴	* ۰/۰۴۶	۴/۲۵۴	۱	تعامل وضعیت سلامت و فعالیت در طول زمان

\* معنی‌داری در سطح ( $P < 0.05$ )

جدول ۲. آزمون تی همبسته در مورد مقایسه درون گروهی عملکرد حافظه در طول مداخله

sig	درجه آزادی	t	اختلاف متوسط	مقایسه در مورد گروه
۰/۰۵۴	۹	-۲/۲۱۲	۳/۴۹۶-۳/۲۵۹	سالم تمرین
۰/۰۸۹	۹	۱/۹۰۹	۲/۲۱۴+۲/۴۵۹	سالم کنترل
* ۰/۰۰۴	۹	-۳/۹۰۵	۳/۲۹۳-۲/۲۲۱	بیمار تمرین
۰/۲۲۵	۹	۱/۳۰۴	۱/۵۰۶+۱/۸۲۹	بیمار کنترل

\*: تأثیر معنی‌دار مقدار پیش‌آزمون با پس‌آزمون ( $P < 0.05$ ).

های آمیلوئید بتا، اختلال در تنظیم کلسیم، گلوتامات، ایسکمی، فرآیندهای التهابی یا استرس اکسیداتی تحریک شود (۱۷). تحقیقات کاهش ۲۵ تا ۷۰ درصدی نورون‌ها را در مناطق مختلف هیپوکمپ در AD اعلام کردند با این حال برجسته‌ترین کاهش در تراکم عصبی در سطح منطقه CA1 در مقایسه با ۳ ناحیه دیگر که مورد تجزیه و

با وجود اینکه مغز بالغ توانایی تولید نورون‌های جدید را در طول عمر از طریق مکانیزمی به نام نورونز بزرگسالان دارد، با این حال، این روند با افزایش سن به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. علاوه بر این از دست دادن نورون یک مسیر رایج برای تعداد زیادی از فرآیندهای دژنراتیو در AD است و می‌تواند توسط عوامل مختلفی مانند پلاک

این، محققان بر این باورند که ورزش بدنی با کاهش سطح سیتوکین ها و جمعیت آستروسیت ها که با تزریق  $A\beta$  افزایش می یابد، پاسخ ایمنی را آزاد می کند. همچنین تمرین بدنی اصلاح ERK, p38 و JNK را تغییر می دهد، که به عنوان نماینده سیگنالینگ MAPK مربوط به عملکردهای عصبی هیپوکامپ شناخته می شود. در نتیجه، ورزش به عنوان یک استراتژی بالقوه برای جلوگیری از توسعه AD با تنظیم نورونز بزرگسالان و فعالیت ایمنی مغز از طریق کنترل سیگنالینگ MAPK عمل می کند (۲۰). همچنین پینتو و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعات خود بر روی جوندگان، نشان دادند که دویدن باعث افزایش نورونز در ناحیه CA1-3 هیپوکامپ، شکل پذیری سیناپسی، سطوح نوروتروفین و انتقال دهنده های عصبی، عروقی شدن و کاهش التهاب عصبی می شود. مطالعات پارابیوز بین حیوانات جوان و مسن شواهدی را ارائه کرده است که فاکتورهای خون می توانند نورونز بزرگسالان و عملکرد حافظه را تنظیم کنند. و در طول ورزش، اندام های محیطی مانند ماهیچه های اسکلتی، بافت چربی و کبد، مولکول ها و وزیکول ها را به گردش خون ترشح می کنند (اگرزکین ها) که واسطه هموستاز سیستمیک هستند. (۲۱).

تحلیل قرار گرفتند، پیدا شد (۴). کاهش نورون های هیپوکامپ، با بسیاری از اختلالات مرکزی مانند: صرع، زوال عقل، روان گسیختگی، افسردگی اساسی و استرس مزمن همراه است. به طور کلی، تعداد نورون ها، ظرفیت عملکردی مغز یا هر ساختار عصبی خاص را تعیین می کند (۱۸). البته زیرشاخه های هیپوکامپ آسیب پذیری های متفاوتی را نسبت به آسیب شناسی مرتبط با بیماری آلزایمر از جمله تجمع غیرطبیعی رسوب آمیلوئید- $\beta$  و درهم تنیدگی های نوروفیبریلاری نشان می دهند. این فرآیندهای پاتولوژیک به طور گسترده بر اتصالات ساختاری و عملکردی زیرشاخه ها تأثیر می گذارد و ممکن است ارتباط بین اختلال عملکرد هیپوکامپ و نقص شناختی را توضیح دهد (۱۹). در مطالعه ای که، مدل AD را با تزریق داخل هیپوکامپ  $A\beta$  ایجاد کرده بودند، موش ها تحت تمرین دویدن روی تردمیل به منظور تقلید از تمرین بدنی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که تمرین بدنی از نقص شناختی ناشی از  $A\beta$  در کار تشخیص اشیا و ماز آبی موریس جلوگیری می کند. مطالعات مورفولوژیکی نشان می دهد که ورزش فیزیکی باعث افزایش نورونز بزرگسالان و آزادسازی پاسخ ایمنی در ناحیه شکنج دندانه دار هیپوکامپ می شود. علاوه بر



نمودار ۱. میانگین داده‌های تست تشخیص شی جدید برای عملکرد حافظه در پیش آزمون و پس آزمون

همچنین آسیب شناسی AD با تشکیل خاطرات از سطح مولکولی تا چارچوب شبکه های عصبی تداخل دارد. بررسی از دست دادن حافظه در AD به شناسایی ساختارهای عصبی درگیر، مانند شبکه حالت پیش فرض، تأثیر عوامل اپی ژنتیکی و ژنتیکی، مانند وضعیت ApoE4، و جنبه‌های تکاملی شناخت انسان کمک می‌کند. و از نظر بالینی، تجزیه و تحلیل حافظه به تعریف زیرگروه های AD، درجه بندی بیماری و پیش بینی های پیش آگهی کمک می‌کند.

البته علیرغم معیارهای جدید AD که تشخیص زودهنگام بیماری را با گنجاندن بیومارکرهای مشتق شده از مایع مغزی نخاعی یا تجزیه و تحلیل حجم هیپوکامپ امکان پذیر می‌کند، آزمایش عصبی

در پژوهش حاضر، علاوه بر افزایش در چگالی نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل، ما همچنین شاهد بهبود عملکرد حافظه در گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل بودیم. در واقع اثرات ورزش بر مغز به ویژه در هیپوکامپ که برای یادگیری و حافظه ضروری است و جزو اولین مناطقی است که تحت تاثیر پیری و AD قرار می‌گیرد، آشکار است. در واقع از دست دادن حافظه یکی از اولین علائمی است که توسط بیماران مبتلا به آلزایمر و مراقبان آنها گزارش شده است. حافظه کاری، حافظه اظهاری بلند مدت و حافظه تشخیصی در اوایل دوره بیماری تحت تأثیر قرار می‌گیرند. الگوی فردی اختلال در عملکرد حافظه با پارامترهای یکپارچگی ساختاری یا عملکردی مغز مرتبط است.

THY-Tau22 جلوگیری کرد. و این با کاهش آسیب شناسی تاو هیپوکامپ و جلوگیری از دست دادن بیان کولین استیل ترانسفراز در سپتوم داخلی همراه بود. در واقع داده‌ها از این دیدگاه حمایت می‌کنند که تمرین بدنی داوطلبانه طولانی مدت یک استراتژی مؤثر است که می‌تواند آسیب‌شناسی حافظه، تاو و پیامدهای پاتوفیزیولوژیکی آن را کاهش دهد (۲۴). تحقیقات حیوانی نشان می‌دهد که ورزش از طریق مکانیسم‌های نوروتروفیک، نورونیک و عروقی بر سلامت مغز تأثیر مثبت می‌گذارد. داده‌های محدود اما قانع کننده نشان می‌دهد که ورزش ممکن است بار آسیب شناسی عصبی را کاهش دهد و نورونز هیپوکامپ و عملکرد حافظه را افزایش دهد.

دستاوردهای مرتبط با ورزش در آمادگی قلبی تنفسی با بهبود عملکرد حافظه و کاهش آتروفی هیپوکامپ مرتبط بود، که نشان می‌دهد دستاوردهای آمادگی قلبی تنفسی ممکن است در افزایش مزایای مغز مهم باشد. همچنین شواهد مشاهده ای در انسان نشان می‌دهد که سطوح بالاتر آمادگی قلبی تنفسی و فعالیت بدنی با حجم بیشتر مغز، آتروفی کمتر در مغز، پیشرفت کندتر زوال عقل و کاهش خطر زوال عقل مرتبط است (۲۵). کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل شده ورزش هوازی در افراد مبتلا به اختلال

روانشناختی در هسته تشخیص AD باقی مانده است (۲۲). همچنین مطالعات تصویربرداری عملکردی اخیر نشان می‌دهد که عملکرد حافظه توسط مجموعه‌ای از شبکه‌های توزیع شده، که هم سیستم لوب گیجگاهی داخلی و هم مجموعه‌ای از مناطق قشری را که در مجموع به عنوان شبکه پیش فرض نامیده می‌شوند، تحت پوشش قرار می‌گیرد. مناطق خاصی از شبکه پیش فرض، به ویژه، قشر خلفی میانی، از جمله پرکونئوس و سینگولیت خلفی، به طور انتخابی در برابر رسوب اولیه آمیلوئید در AD آسیب پذیر هستند. همچنین تصور می‌شود که این نواحی نقش کلیدی در رمزگذاری و بازیابی حافظه دارند و از نظر عملکردی قوی به سیستم لوب گیجگاهی متصل هستند (۲۳). فعالیت بدنی یک عامل سبک زندگی سالم است که بر فرآیندهای حیاتی برای حافظه و شکل پذیری سیناپسی تأثیر می‌گذارد. در مطالعه‌ای که اثرات ورزش داوطلبانه طولانی مدت را در مدل تراریخته THY-Tau22 از پاتولوژی تاو مانند بیماری آلزایمر، که با توسعه پیشرونده آسیب‌شناسی تاو، تغییرات کولینرژیک و اختلالات متعاقب حافظه مشخص می‌شود، مورد بررسی قرار دادند، پس از ۹ ماه ورزش، موش‌ها از نظر عملکرد حافظه مورد بررسی قرار گرفتند. ورزش از تغییرات حافظه در موش‌های



فعالیت‌های بدنی خارج از برنامه از آزمودنی‌های حیوانی استفاده نموده‌اند. همچنین به دلیل اینکه در پژوهش حاضر به ۲ گروه ۱۰ تایی از آزمودنی‌های آلزایمری نیاز بود، فراهم نمودن و کنترل این تعداد آزمودنی‌های انسانی که شرایط مشابهی در پیشرفت بیماری آلزایمر داشته باشند، بسیار مشکل به نظر می‌رسید. لذا از رت‌های آلزایمری با اسکوپولامین استفاده شد. مجموعه این عوامل را می‌توان به عنوان محدودیت‌های پژوهش حاضر در نظر گرفت.

در مجموع با توجه به اهمیت پیشگیری و کنترل بیماری آلزایمر احتمالاً با افزایش چگالی نورونی در هیپوکمپ در پی فعالیت‌های ورزشی، بتوان شانس ابتلا به بیماری آلزایمر را کاهش داد. از طرف دیگر و با در نظر گرفتن اهمیت نقشی که فعالیت‌های ورزشی هوازی در این بیماران دارند و اطلاعات اندک موجود درباره‌ی آثار تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر چگالی نورونی هیپوکمپ، و نیز با استناد به برخی گزارش‌های جدید درباره‌ی آثار مضاعفی که تمرین‌های ترکیبی بر جنبه‌های گوناگون فیزیولوژیک دارند، ضروری به نظر می‌رسد که پژوهش‌هایی در آینده با دستکاری و تغییر مدت و نوع مداخله‌های ورزشی، به بهترین رابطه مقدار-پاسخ مداخله‌های ورزشی برای بهبود بیماران آلزایمر دست یابند.

شناختی خفیف با شکایات ذهنی حافظه، نشان داده‌اند که ورزش عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد (۲۶). مطالعه دیگری که روی افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف انجام شد، زمانی که تحلیل‌ها به تمرین‌کنندگان سازگار محدود می‌شد، مقداری بهبود نمره آزمون شناختی را نشان داد. اگرچه شواهد کنونی برای نتیجه‌گیری اینکه ورزش یک درمان مؤثر برای AD یا زوال شناختی است ناکافی است، ولی ورزش همچنان یک حوزه امیدوارکننده از تحقیقات برای درمان AD است. همچنین ورزش هوازی یک مداخله کم هزینه، کم خطر و در دسترس را ارائه می‌دهد که ممکن است اثرات اصلاح‌کننده بیماری داشته باشد. و حالا محققان بر این باورند که شناخت، توانایی عملکردی و افسردگی از ورزش هوازی بیشتر از تمرینات کششی و تونینگ غیر هوازی در یک نمونه مشخص از افراد مبتلا به اختلال شناختی مرتبط با AD سود می‌برند و این مزایا با افزایش آمادگی قلبی تنفسی مرتبط است (۲۵).

تعداد زیادی از پژوهش‌هایی که در زمینه آلزایمر انجام شده و نیاز به بافت برداری نداشته‌اند، از آزمودنی‌های انسانی استفاده کرده‌اند، اما برخی مطالعات، با توجه به نیمه عمر کوتاه و پیچیدگی فاکتورها و متغیرهای وابسته و به منظور به دست آوردن کنترل بهتر عوامل مربوط به تغذیه و حذف تاثیر

### نتیجه گیری

با توجه به نکات و مطالب ارائه شده، به دلیل تاثیر مثبت برنامه تمرینی انجام گرفته بر فاکتورهای مورد بررسی در این پژوهش عبارت اند از: روند رو به بهبود حافظه و افزایش چگالی نوورنی در هیپوکمپ گروه بیمار تمرین نسبت به گروه بیمار کنترل و کاهش احتمالی بیماری آلزایمر، به نظر می رسد ارائه نظر در مورد تاثیر مفید فعالیت ورزشی هوازی تداومی بر وضعیت سلامت بیماران آلزایمری منطقی باشد.

### تعارض منافع

نویسنده مقاله اعلام می کند که در رابطه با انتشار مقاله ارائه شده به طور کامل از اخلاق نشر، از جمله سرقت ادبی، سو رفتار، جعل داده ها و یا ارسال و انتشار دوگانه، پرهیز نموده اند، و تضاد منافعی وجود ندارد.

### قدردانی و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان نامه ارشد می باشد و بدین وسیله از زحمات کلیه افرادی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و سپاسگذاری می شود.

### منابع

1. Graham N, Warner J. Alzheimer's Disease and Other Dementias: Family Doctor Publications Limited; 2009.
2. Munoz DG, Feldman H. Causes of Alzheimer's disease. *Cmaj*. 2000;162(1):65-72.
3. Richter H, Ambrée O, Lewejohann L, Herring A, Keyvani K, Paulus W, et al. Wheel-running in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: protection or symptom? *Behavioural brain research*. 2008;190(1):74-84.
4. Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, et al. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71(3):210-6.
5. Jiang L, Ma J, Zhang Y, Zhou C-n, Zhang L, Chao F-l, et al. Effect of running exercise on the number of the neurons in the hippocampus of young transgenic APP/PS1 mice. *Brain Research*. 2018;1692:56-65.
6. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(17):4217-21.
7. Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(5):913S-20S.



8. Rendeiro C, Rhodes JS. A new perspective of the hippocampus in the origin of exercise–brain interactions. *Brain Structure and Function*. 2018;223(6):2527-45.
9. Steinberg M, Leoutsakos JMS, Podewils LJ, Lyketsos C. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: The Maximizing Independence in Dementia (MIND) study. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2009;24(7):680-5.
10. Liu H-l, Zhao G, Zhang H. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behavioural brain research*. 2013;256:261-72.
11. Tapia-Rojas C, Aranguiz F, Varela-Nallar L, Inestrosa NC. Voluntary Running Attenuates Memory Loss, Decreases Neuropathological Changes and Induces Neurogenesis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*. 2016;26(1):62-74.
12. Pattanashetti LA, Taranalli AD, Parvatrao V, Malabade RH, Kumar D. Evaluation of neuroprotective effect of quercetin with donepezil in scopolamine-induced amnesia in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2017;49(1):60.
13. Williams CJ, Gurd BJ, Bonafiglia JT, Voisin S, Li Z, Harvey N, et al. A multi-center comparison of O2peak trainability between interval training and moderate intensity continuous training. *Frontiers in physiology*. 2019;10:19.
14. Feter N, Spanevello RM, Soares MSP, Spohr L, Pedra NS, Bona NP, et al. How does physical activity and different models of exercise training affect oxidative parameters and memory? *Physiology & behavior*. 2019;201:42-52.
15. Qin F, Dong Y, Wang S, Xu M, Wang Z, Qu C, et al. Maximum oxygen consumption and quantification of exercise intensity in untrained male Wistar rats. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-8.
16. Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM, et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*. 2009;35(3):426-32.
17. Richter H, Ambrée O, Lewejohann L, Herring A, Keyvani K, Paulus W, et al. Wheel-running in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: protection or symptom? *Behavioural brain research*. 2008;190(1):74-84.
18. Mirochnic S, Wolf S, Staufienbiel M, Kempermann G. Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Hippocampus*. 2009;19(10):1008-18.
19. Stranahan AM, Lee K, Becker KG, Zhang Y, Maudsley S, Martin B, et al. Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. *Neurobiology of aging*. 2010;31(11):1937-49.
20. Sun L-n, Qi J-s, Gao R. Physical exercise reserved amyloid-beta induced brain dysfunctions by regulating hippocampal neurogenesis and inflammatory response via MAPK signaling. *Brain Research*. 2018;1697:1-9.

21. Pinto A, van Praag H. An exercise infusion benefits brain function. *Cell Research*. 2022;32(3):223-4.
22. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022.
23. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience*. 2009;29(6):1860-73.
24. Belarbi K, Burnouf S, Fernandez-Gomez F-J, Laurent C, Lestavel S, Figeac M, et al. Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. *Neurobiology of disease*. 2011;43(2):486-94.
25. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PloS one*. 2017;12(2):e0170547.
26. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(4).





**Six weeks of continuous aerobic training reduces hippocampal A $\beta$  and improves memory performance in aged AD model rats**Fathi A<sup>1</sup>, Namvar Aghdash S<sup>2</sup>, Fakhrpour R<sup>\*1</sup>

Received: 6/2/2023

Accepted: 12/3/2023

Published: 7/10/2022

**Abstract**

**Aim:** Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease. In this disease, the accumulation of beta amyloid plaques in the brain causes a decrease in nerve density and the volume of the hippocampus. Studying the types of sports activities and finding the best type is considered as a way to control Alzheimer's. The aim of the current research was to study the effect of six weeks of continuous aerobic training on the neuronal density of the hippocampus CA1 region and memory performance.

**Method:** The current research was carried out experimentally. The statistical population was male Wistar rats with a weight range of 300 to 350 grams. For this purpose, 40 11-month-old male rats were prepared and randomly divided into four groups of 10 including training patient group, control patient group, healthy training group and healthy control group. The rats performed the relevant exercises for six weeks by repeating five sessions per week. 48 hours after the last session, brain tissue was removed and data were collected. Neuronal density was measured by histological method and memory performance by novel object recognition test. The results were extracted using two-way variance analysis at a significance level of  $p \geq 0.05$ .

**Results:** Neuron density in the hippocampus in the training patient group increased significantly compared to the control patient group. Also, improvement of memory performance was observed in the training patient group compared to the control patient group ( $p=0.004$ ). Conclusion: Performing continuous aerobic exercises for six weeks increases the neuronal density in the hippocampus and improves memory function in Alzheimer's disease.

**Conclusion:** Performing continuous aerobic exercises for six weeks increases the neuronal density in the hippocampus and improves memory function in Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's, hippocampal neuron density, memory, continuous aerobic exercises

1. Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran, 2. Department of biology, Faculty of Basic Sciences, Azerbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

\*Email: r.fakhrpour@yahoo.com

