

مقاله پژوهشی

تاثیر یک دوره تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر بر حافظه و یادگیری رت‌های آلزایمری شده با آمیلوئید بتا

فرحناز امیر شقاقی^{۱*}، زهرا ایزانلو^۲، ملیحه نعیمی کیا^۳

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه بجنورد، بجنورد، ایران

۳- گروه رفتار حرکتی، پژوهشگاه علوم ورزشی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: famirshaghghi@ut.ac.ir

DOI: 10.22034/ascij.2022.1941649.1316

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۰۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۰۸

چکیده

آلزایمر یک بیماری پیشرونده اختلال عصبی است که منجر از دست دادن سلول‌های عصبی و اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر بر حافظه و یادگیری رت‌های آلزایمری شده با آمیلوئید بتا بود. ۶۰ سر رت نر بالغ ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزنی $195 \pm 17/20$ گرم در مرحله قبل از القای آلزایمر از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. بعد از دو هفته، رت‌ها به شکل تصادفی به دو گروه مساوی کنترل (۳۰ سر) و تمرین (۳۰ سر) تقسیم شدند. پس از چهار هفته تمرین، رت‌های هر کدام از گروه‌ها به سه زیرگروه: ۱- تزریق آمیلوئید بتا ۲- تزریق دارونما ۳- بدون تزریق تقسیم شدند. رت‌های گروه‌های آلزایمری از طریق تزریق $A\beta_{1-42}$ به داخل هیپوکمپ آلزایمری شدند. پروتکل تمرین هوازی پنج روز در هفته به مدت چهار هفته در قبل و بعد از القای آلزایمر بود. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی در دوره پس از القای آلزایمر، حافظه و یادگیری رت‌ها با استفاده از آزمون ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با آزمون آنوا یک طرفه و دوطرفه تحلیل شدند. معنی‌داری بین متغیرها در سطح $p \leq 0/05$ مورد توجه قرار گرفت. نتایج در بررسی یادگیری و حافظه در گروه‌های مختلف نشان داد، گروه‌های تمرینی نتیجه بهتری نسبت به گروه‌های استراحتی هم در رت‌های آلزایمری و هم سالم پس از یک دوره تمرین قبل و بعد از القای آلزایمر را نشان داد ($p \leq 0/05$). مطالعات زیادی نشان داده‌اند، فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی ممکن است عملکرد شناختی را بهبود و شروع AD و دیگر بیماری‌های مرتبط با زوال عقل را به تاخیر بیندازد. این نتایج با چندین مطالعه که نشان دادند فعالیت بدنی سطوح عوامل مرتبط با AD را کاهش می‌دهد، حمایت می‌شود.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، تمرین هوازی، زوال عقل، آمیلوئید بتا.

مقدمه

عقل در میان افراد مسن است و به وسیله آتروفی نواحی مشخصی از مغز، کاهش ادراک پیشرونده و از دست دادن حافظه و ناتوانی در انجام کارهای روزمره مشخص می‌شود (۲۳). برآوردهای کنونی حاکی از آن

در انسان‌ها، پیری یک عامل خطر برای بسیاری از شرایط، از جمله بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت و زوال عقل است که یکپارچگی بدن و مغز را به خطر می‌اندازد. بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین علت زوال

نشانگر زیستی $A\beta$ در مغز (۱۷)، با کاهش خطر اختلال ادراکی و شیوع زوال عقلی همراه است (۱۵). ورزش در حیوانات نیز اثرات مطلوبی بر پردازش $A\beta$ در مدل‌های موش‌های تراریخت AD دارد (۱). ورزش همچنین اثرات زیان‌بار استرس اکسیداتیو که با پیری تسریع می‌شود را کاهش و پیامدهای مطلوبی در شکل‌پذیری سیناپسی و ادراک دارد (۱۶). بعلاوه، سطوح بالای فعالیت جسمانی با سطوح کمتر نشانگرهای التهابی در محیط همراه است (۲۲) که ارتباط تنگاتنگی با AD دارند. در همین راستا پاراچیکووا و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند، بدنبال سه هفته دویدن روی چرخ اختیاری در موش‌های مدل تراریخت $Tg2576$ ، عملکرد ادراکی بدون تغییر در سطوح $A\beta 1-40$ و $A\beta 1-42$ نامحلول بهبود یافت. آنان نتیجه گرفتند، این حالت ممکن است از طریق تغییرات در پاسخ التهابی ایجاد شده باشد (۲۰). همچنین چندین مطالعه نشان دادند، ارتباط معنی‌داری بین سطوح فعالیت جسمانی و نشانگرهای زیستی AD در افراد مسن وجود دارد. برای مثال، در مطالعه-ای لیانگ و همکاران (۲۰۱۰) سطوح فعالیت جسمانی ۶۹ فرد مسن (۸۸-۵۵ سال) که از لحاظ ادراکی طبیعی بودند، را در یک دهه گذشته به شکل پرسشنامه‌ای مشخص کردند. آنان گزارش کردند افرادی که به طور چشمگیری سابقه ورزشی کمتری داشتند، تجمعات $A\beta$ ، تائو و تائوی فسفریله شده بالایی داشتند. در مقابل، افراد فعالی که حداقل دستورالعمل‌های ورزشی توسط انجمن قلب آمریکا را انجام داده بودند، تجمعات $A\beta$ کمتر و سطوح $A\beta 42$ مایع مغزی-نخاعی بالاتری داشتند. سطوح $A\beta 42$ مایع مغزی-نخاعی بالاتر نشان‌دهنده پاک‌سازی بیشتر آن از مغز می‌باشد (۱۷). اخیراً چندین مطالعه به نقش پیش‌آماده‌سازی ورزشی بر آثار ناشی از تزریق $A\beta$ پرداخته‌اند. دائو و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند، چهار

است که حدود ۳۳/۹ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. با رشد نامتناسب جمعیت مسن، AD که رایج‌ترین شکل زوال عقل در میان افراد مسن است، آماده تبدیل شدن به یک بحران سلامتی عمومی است. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ شیوع AD به بیش از ۱۰۰ میلیون نفر برسد (۷). با این که تحقیقات بیشماری در این زمینه انجام شده و داروهای متعددی نیز برای مقابله با این بحران پیش‌رو، ارائه شده است، درمان‌های فعلی به دلیل کارایی محدود، عوارض جانبی قابل‌توجه و به طور کلی عدم تغییر چشمگیر در مسیر AD ، ناکام مانده‌اند (۱۸). در حالی که مطالعات بیشتری برای شناسایی درمان‌های دارویی موثر نیاز است، شیوع فزاینده AD و افزایش هزینه مراقبت‌های بهداشتی، روش‌های در دسترس و کارآمد برای مقابله با این بیماری را می‌طلبد (۳). همراه با نبود درمان متداولی که بتواند این بیماری را متوقف کند، انگیزه بزرگی به سمت تلاش‌های مربوط به تشخیص اولیه و پیشگیری از AD وجود دارد. عادات شیوه زندگی که به طور بالقوه می‌تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری کرده یا آن را کند نماید، به طور ویژه‌ای مهم است؛ چرا که انحطاط عصبی در AD تا یک دهه یا بیشتر قبل از ظهور علائم بالینی شروع می‌شود (۱۹). یافته‌های مطالعات حاکی از آن است که فعالیت جسمانی به عنوان روشی بی‌خطر، کم‌هزینه و موثر در پیشگیری و بهبود علائم AD مطرح است. فعالیت ورزشی منظم نقش حفاظت عصبی دارد (۱۳)، نروتروفین‌ها را به شکل مثبت تنظیم می‌کند (۲۱) و آثار مطلوبی بر ادراک، حجم مغز و فعالیت شبکه عصبی در مطالعات کنترل شده افراد مسن که از لحاظ ادراکی سالم هستند و بزرگسالان با اختلال حافظه دارد (۵؛ ۱۲؛ ۲۶). همچنین، افزایش فعالیت جسمانی به طور بالقوه از طریق آثار آن بر

۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته)، رت‌ها به روش تصادفی ساده به ۲ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه اول: شامل ۳۰ سر رت ۱۰ هفته‌ای بود که به مدت ۴ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین استقامتی پیش‌آماده‌سازی انجام دادند. پس از گذشت ۴ هفته رت‌ها به صورت تصادفی به سه گروه ۱. تمرین هوازی (۱۰ سر) که به مدت ۴ هفته دیگر تمرین هوازی را ادامه دادند، ۲. تمرین + تزریق بتا آمیلوئید (۱۰ سر) که خود به دو زیر گروه الف. که پس از تزریق به مدت ۴ هفته تمرین را ادامه دادند (۵ سر) و ب: زیر گروهی که پس از تزریق فعالیت استقامتی انجام ندادند (۵ سر) تقسیم شدند و ۳. تمرین + تزریق دارونما (DMSO) (۱۰ سر) که خود به دو زیر گروه الف. که پس از تزریق DMSO به مدت ۴ هفته تمرین را ادامه دادند (۵ سر) و ب: زیر گروهی که پس از تزریق فعالیت استقامتی انجام ندادند (۵) تقسیم‌بندی شدند. لازم به ذکر است بعد از تزریق بتا آمیلوئید ۳ روز به حیوانات اجازه ریکاوری داده شد و بعد به مدت ۴ هفته تمرین انجام گرفت.

(۲) گروه دوم: شامل ۳۰ سر رت ۱۰ هفته‌ای بود که به عنوان گروه استراحت در هیچ‌گونه فعالیتی شرکت نکرد. پس از گذشت ۴ هفته رت‌ها به صورت تصادفی به سه گروه ۱. استراحت + تزریق بتا آمیلوئید (۱۰ سر) که خود به دو زیر گروه الف. که پس از تزریق به مدت ۴ هفته تمرین استقامتی انجام دادند (۵ سر) و ب: زیر گروهی که پس از تزریق استراحت را ادامه دادند (۵ سر)، ۲. استراحت + DMSO (۱۰ سر) که خود به دو زیر گروه الف. که پس از تزریق به مدت ۴ هفته تمرین استقامتی انجام دادند (۵ سر) و ب: زیر گروهی که پس از تزریق فعالیت استقامتی انجام ندادند (۵ سر) و ۳. استراحت (کنترل) (۱۰ سر)، تقسیم‌بندی شد که از شروع دوره تمرینی در هیچ فعالیت ورزشی شرکت نمی‌کردند ولی در محیط

هفته فعالیت تردمیل با شدت متوسط از نقص سیناپسی شکنج دندانه‌ای و تغییرات آسیب‌رسان در مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با AD که در اثر تزریق A β 1-42 حاصل می‌شود، جلوگیری می‌کند (۱۰). در مطالعه دیگری در همین زمینه، سوزا و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که هشت هفته تمرین شنا قبل از تزریق A β 1-40 می‌تواند از کاهش ادراک، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی ایجاد شده با پپتیدهای A β 1-40 جلوگیری کند (۲۴). با این حال، نتایج مطالعات ورزشی در مورد تعادل A β مغزی، که نقش محوری در توسعه AD دارد (۸)، به دلیل تنوع یافته‌ها چالش برانگیز بوده است. بنابراین، با توجه به آثار مثبت متعددی که ورزش می‌تواند بر پیشگیری و حتی درمان AD داشته باشد، هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر بر حافظه و یادگیری رت‌های آلزایمری شده با آمیلوئید بتا است.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری، نمونه آماری و نحوه انتخاب: در این مطالعه نیمه‌تجربی و بنیادی تعداد ۶۰ رت نژاد ویستار نر در سن ۸ هفتهگی با میانگین وزنی $17/20 \pm 195$ از موسسه انستیتو پاستور تهیه شد. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات بخش فیزیولوژی و فارموکولوژی موسسه پاستور در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) دما (22 ± 3) سانتی‌گراد، و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. تعداد سه تا پنج عدد رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. پس از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری و یک هفته به منظور آشناسازی با نوارگردان (۱۰ دقیقه با سرعت

تمرین پرداختند. رت‌ها در هفته اول و دوم با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در دو نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه (بدون فعالیت) ۵ دقیقه‌ای (به منظور جلوگیری از خستگی عضلانی در رت‌ها) بر روی نوارگردان شروع به دویدن کردند. در هفته سوم تمرینات را با افزایش شدت و زمان فعالیت، با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در سه نوبت ۱۵ دقیقه‌ای و وقفه ۵ دقیقه‌ای ادامه دادند.

در هفته چهارم رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در چهار نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای به فعالیت پرداختند. رت‌های گروه تمرین هوازی در تمام جلسات تمرینی پیش شدند و با استفاده از یک شوک الکتریکی ضعیف (شدت ۰/۵ میلی آمپر) که در حیوان ایجاد استرس زیادی نمی‌کند و یا دستکاری با یک اسفنج به ادامه دویدن تشویق شدند.

آزمون حافظ و یادگیری فضایی ماز آبی موریس:
برای آزمون حافظه فضایی از آزمون ماز آبی موریس استفاده شد. دستگاه رفتاری شامل یک مخزن فلزی حلقوی با دیواره مشکی (به قطر ۱/۵ و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر) بود که تا ارتفاع ۳۰ سانتی‌متری آن از آب 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد پر شده بود. یک سکوی مدور به قطر ۱۰ و ارتفاع ۲۸ سانتی‌متر، حدود ۲ سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز یکی از ربع دایره‌های از پیش تعیین شده قرار داده می‌شد. آزمایش‌کننده، رایانه و شکل‌های راهنمای خارج از ماز در سراسر آزمایش ثابت بودند. حرکت و رفتار حیوان به وسیله نرم افزار Etho Vision 7 و یک دوربین که در بالای مخزن قرار می‌گرفت، ردیابی و ثبت می‌شد. بدین ترتیب مسیر شنای موش در هر بار آموزش ثبت و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان سکوی پلکسی گلاس (سکوی پنهان) را پیدا کند و مدت زمانی که حیوان در ربع دایره هدف می‌گذراند، اندازه‌گیری شدند. روش آموزش ماز آبی موریس برای بررسی یادگیری و حافظه فضایی بدین صورت بود:

مشابه با گروه تمرین، در معرض نوارگردان قرار می‌گرفتند و هیچ حرکتی نمی‌کردند تا شرایط آزمایشگاهی یکسان باشد. رت‌ها تا پایان مرحله در قفس‌های خود نگهداری شدند. لازم به ذکر است تمامی مراحل نگهداری و تمرین رت‌ها بر اساس ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات مؤسسه پاستور انجام شد.

نحوه ایجاد آلزایمر القا شده با پپتید بتا آمیلوئید ۴۲-۱:
به منظور آماده‌سازی پپتید بتا آمیلوئید ۴۲-۱، در مرحله اول بتا آمیلوئید را در محلول بافر DMSO حل کردیم تا pH آن به ۷/۴ برسد، سپس محلول حاصل در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ روز انکوبه شد تا بتا آمیلوئید به شکل متراکم درآید و بعد در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از استراحت شبانه، حیوانات توسط تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند. سپس سر حیوانات در دستگاه استریوتاکس ثابت شد و با ایجاد شکافی طولی در بخش خلفی جمجمه، کانول‌های مخصوص تزریق در داخل بطن‌های جانبی در موقعیت ۰/۸ عقب برگما، ۱/۵ میلی‌متر در طرفین شکاف طولی و ۲/۵ میلی‌متر پایین‌تر از سطح جمجمه قرار گرفت و تزریق درون هیپوکمپ بتا آمیلوئید (هر طرف ۱ میکرولیتر) توسط سرنگ همپلتون صورت گرفت. جهت اطمینان از محل درست تزریق در مغز به دو سر از رت‌ها رنگ تزریق شد و پس از کشتار محل تزریق بررسی شد. در گروه شم نیز تمام مراحل آزمایشگاهی مانند گروه تزریق بتا آمیلوئید بود، با این تفاوت که در گروه شم میزان ۱ میکرولیتر بافر DMSO در هر یک از هیپوکمپ‌ها تزریق شد.

پروتکل تمرین: رت‌ها بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه در چرخه روشنایی، از ساعت ۹ صبح تا ۲/۳۰ بعد از ظهر و از شنبه تا چهارشنبه به مدت ۴ هفته (۵ روز در هفته با شدت و مدت مورد نظر) به

الف) سازش یافتن: به منظور عادت کردن به ماز، ۲۴ ساعت قبل از آموزش، رت‌ها به مدت ۲ دقیقه در مخزن فاقد صفحه پلکسی گلاس شنا کردند.

ب) مرحله یادگیری: در این مرحله رت‌های هر ۱۰ گروه به مدت ۴ روز متوالی و هر روز در ۴ کارآزمایی جداگانه جهت یافتن سکوی پنهان که در وسط ربع سوم (جنوب شرقی) قرار داشت، تحت آموزش قرار گرفتند. در شروع هر کارآزمایی ابتدا به هر رت مدت ۱۵ - ۲۰ ثانیه اجازه استقرار روی سکو داده می‌شد تا حیوان فرصت داشته باشد با رؤیت علایمی از قبیل پنجره، میز و قفسه، توصیفی فضایی از محیط اطراف ماز به دست آورد. سپس، حیوان به طور تصادفی از یکی از چهار جهت اصلی (شمال، جنوب، شرق، غرب) به نحوی داخل آب رها می‌شد که سر حیوان به سمت دیواره حوضچه قرار داشته باشد. حیوان شنا می‌کرد تا سکوی پنهان زیر آب را پیدا کند و روی آن قرار گیرد. در صورتی که رت قادر به پیدا کردن سکو در مدت ۶۰ ثانیه نبود با دست به طرف آن هدایت می‌شد. پس از پیدا کردن سکو، به حیوان اجازه داده می‌شد که به مدت ۲۰ ثانیه روی آن باقی بماند. مدت زمان پیدا کردن سکو (تأخیر در رسیدن به سکو) در هر بار آموزش اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. پس از آخرین کارآزمایی آموزش در هر روز، حیوان از حوضچه خارج و با حوله خشک گشته و به قفس خود باز گردانده می‌شد.

آزمون پروب (Probe Test) (انتقال): یک روز بعد از آخرین روز آموزش، حافظه فضایی حیوانات مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مرحله، رت‌ها در یک آزمون ۶۰ ثانیه‌ای که در طی آن سکو از داخل آب برداشته می‌شد، مورد ارزیابی قرار گرفتند و مدت زمان صرف شده در ربع دایره هدف که قبلاً سکو در آن قرار داشت، اندازه‌گیری شد.

آزمون سکوی آشکار: به منظور بررسی هماهنگی حسی- حرکتی و انگیزه حیوان، پس از انجام آزمون پروب، سکو توسط یک صفحه سفید رنگ، مرئی شد و هم سطح با آب قرار گرفت تا به صورت واضح دیده شود. این سکو در وسط ربع دوم (منطقه شمال شرقی) قرار داشت و هر رت در چهار کارآزمایی به طور تصادفی از چهار جهت اصلی به داخل آب رها شد. سپس، حیوان شنا کرده تا سکوی سفید رنگ هم سطح آب را پیدا کند و روی آن قرار گیرد. مدت زمان پیدا کردن سکو در هر بار آزمون اندازه‌گیری می‌شد. در صورتی که حیوان در این چهار کارآزمایی قادر به پیدا کردن سکو در مدت ۶۰ ثانیه نبود، از گروه خود حذف می‌شد.

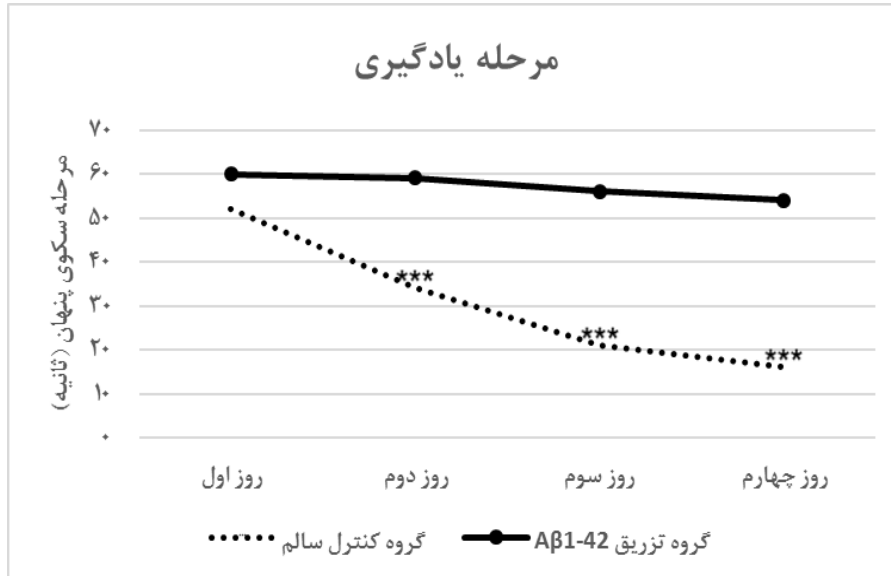
داده‌ها، با استفاده از نرم افزار SPSS و اکسل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. به نحوی که از مقادیر گرایش مرکزی و پراکندگی (میانگین و انحراف استاندارد) و همچنین ترسیم گراف جهت برآورد آمار توصیفی تحقیق استفاده شد. سپس از آنوا یک طرفه و انووا دوراهه جهت برآورد تفاوت های بین گروهی پس از القای آلزایمر استفاده شد. سطح معناداری $p \leq 0.05$ نیز به عنوان ضابطه تصمیم‌گیری جهت رد یا قبول فرضیه‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

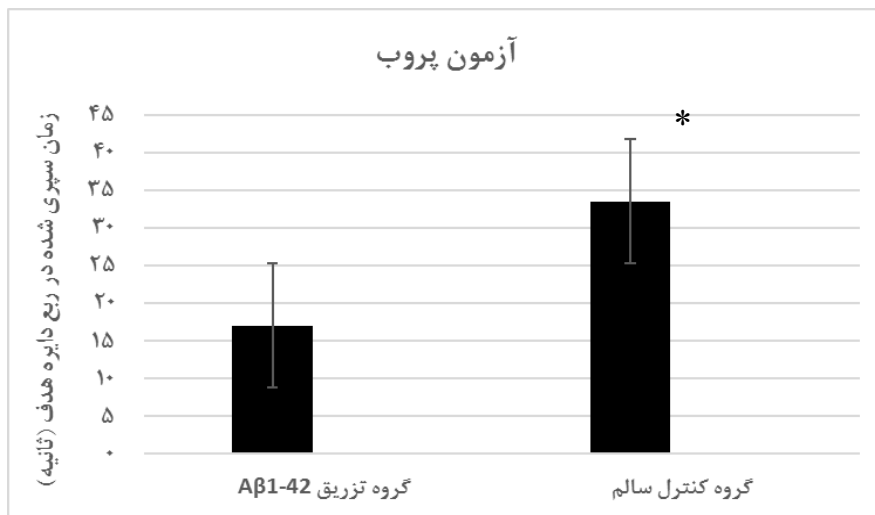
هفت روز به دنبال جراحی، ۷ سر رت از گروه تزریق $A\beta_{1-42}$ و ۷ سر رت از گروه سالم بدون تزریق برای ارزیابی جهت اطمینان از القاء مدل بیماری آلزایمر انتخاب شدند. بین دو گروه تزریق $A\beta_{1-42}$ و سالم در اجرای آزمون سکوی آشکار تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$). نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های تکراری نشان‌دهنده معنی‌دار بودن روز ($F=53/674, p < 0.001$)، گروه ($p < 0.001$)، $F=135/183$ و همچنین، تعامل دو متغیر مستقل روز

نشان داد اثر تعامل تمرین + $A\beta_{1-42}$ ($p = 0/089$) در $F = 10/55$ ، و اثر تمرین ($F = 6/448$ ، $p = 0/075$) در متغیر زمان سپری شده جهت یافتن سکوی مخفی معنادار نمی باشد (نمودار ۵). همچنین نتایج نشان داد اثر تعامل تمرین + $A\beta_{1-42}$ ($F = 13/097$ ، $p = 0/0001$)، اثر تمرین ($F = 14/760$ ، $p = 0/000$) و $A\beta_{1-42}$ ($F = 0/041$ ، $p = 0/000$) در متغیر مسافت پیموده شده جهت یافتن سکوی مخفی معنادار است. لازم به ذکر است که حیوانات گروه تمرین و تزریق $A\beta_{1-42}$ در مقایسه با گروه های بدون تمرین، عملکرد بهتری در یادگیری نشان دادند که توسط بهبود در زمان سپری شده جهت یافتن سکوی مخفی مسافت پیموده شده جهت یافتن سکوی مخفی نشان داده شد (نمودار ۵). همچنین نتایج نشان دهنده تعامل معنادار تمرین + $A\beta_{1-42}$ ($F = 11/858$ ، $p = 0/000$) و تمرین ($F = 9/186$ ، $p = 0/000$) در آزمون پراب (مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف) بود (نمودار ۶). زمان سپری شده در ربع دایره هدف در گروه استراحت + تزریق $A\beta_{1-42}$ + استراحت به طور معنی داری کمتر از گروه های دیگر بود ($p \leq 0/01$). علاوه بر این، در متغیر تعداد دفعات گذر از ناحیه هدف نتایج نشان دهنده تعامل معنادار تمرین + $A\beta_{1-42}$ ($F = 11.858$ $p = 0.000$) و تمرین ($F = 10/218$ ، $p = 0/000$) در $A\beta_{1-42}$ ($F = 3/276$ ، $p = 0/000$) و $A\beta_{1-42}$ ($F = 7/746$ ، $p = 0/000$) در بین گروه ها بود (نمودار ۷). نتایج نشان داد تمرین هوازی از اختلال یادگیری و حافظه فضایی ناشی از $A\beta_{1-42}$ جلوگیری کرد.

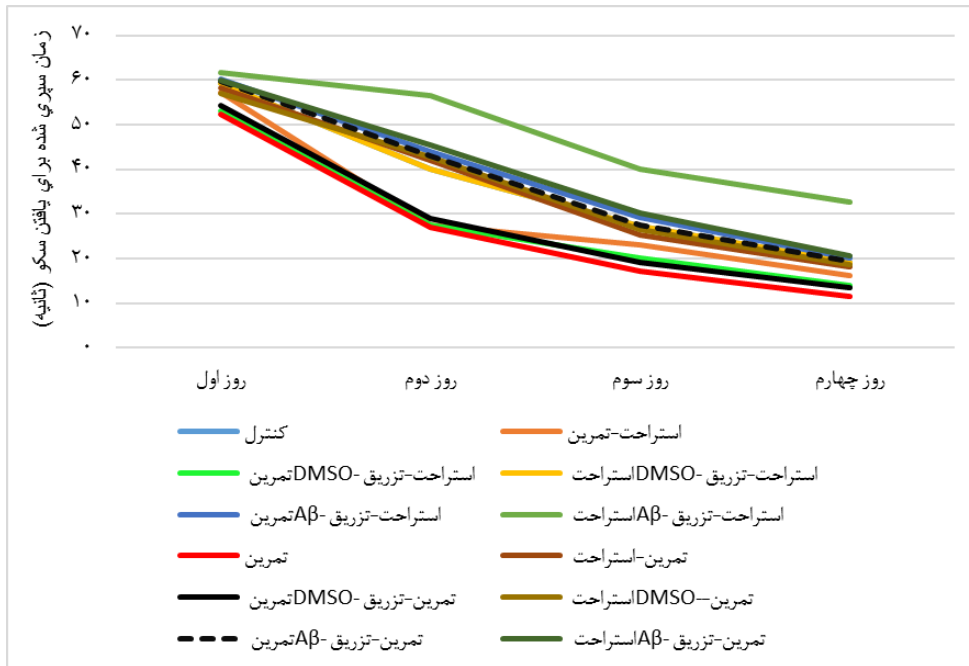
و گروه ($F = 4/223$ ، $p < 0/012$) بر زمان سپری شده برای یافتن سکو بود. نتایج آزمون t مستقل نشان داد که بین زمان سپری شده برای یافتن سکو در دو گروه در روز اول تفاوت آماری معنی داری وجود ندارد ($p > 0/05$). مدت زمان سپری شده برای یافتن سکو در گروه تزریق $A\beta_{1-42}$ در روزهای دوم تا چهارم به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بدون تزریق بود ($p \leq 0/001$)، (نمودار ۱). همچنین، نتایج آزمون پروب برای بررسی حافظه فضایی رت‌ها نشان داد که درصد زمان سپری شده در ربع دایره هدف در گروه تزریق $A\beta_{1-42}$ به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ($p \leq 0/01$). (نمودار ۲). در آزمون حافظ و یادگیری فضایی ماز آبی موریس بین گروه‌های مورد مطالعه در اجرای آزمون سکوی آشکار تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($p > 0/05$). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین زمان سپری شده برای یافتن سکو در گروه‌های مختلف در روزهای دوم ($F = 12/142$ ، $p \leq 0/001$)، سوم ($F = 12/167$ ، $p \leq 0/001$) و چهارم ($F = 6/282$ ، $p \leq 0/001$) تفاوت آماری معنی داری وجود دارد. مدت زمان سپری شده برای یافتن سکو در گروه‌های RAR (استراحت-تزریق، $A\beta_{1-42}$ -استراحت) در همه‌ی روزها به طور معنی داری بیشتر از گروه‌های دیگر بود ($p \leq 0/05$). همچنین، در همه‌ی روزها گروه ورزش + تزریق DMSO + تمرین و استراحت + تزریق $A\beta_{1-42}$ + تمرین در مقایسه با گروه‌های دیگر در مدت زمان کمتری سکو را یافتند ($p \leq 0/001$) (نمودار ۳). همچنین نتایج حاصل از انوای دو راهه



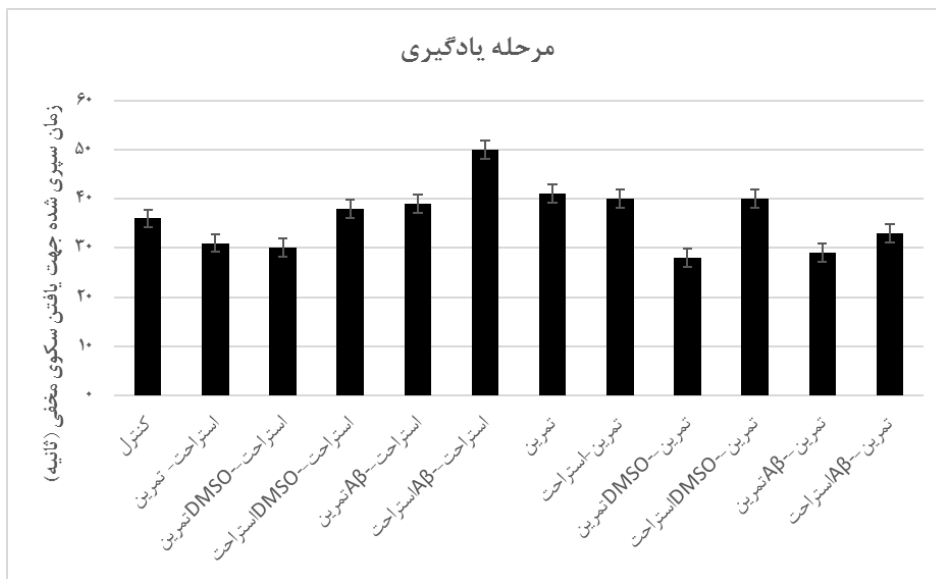
نمودار ۱- میانگین تأخیر زمانی برای یافتن سکو در گروه‌های مورد مطالعه در مدت چهار روز آموزش ماز آبی موریس. *** (p < ۰/۰۰۱) اختلاف آماری معنی‌دار با گروه کنترل



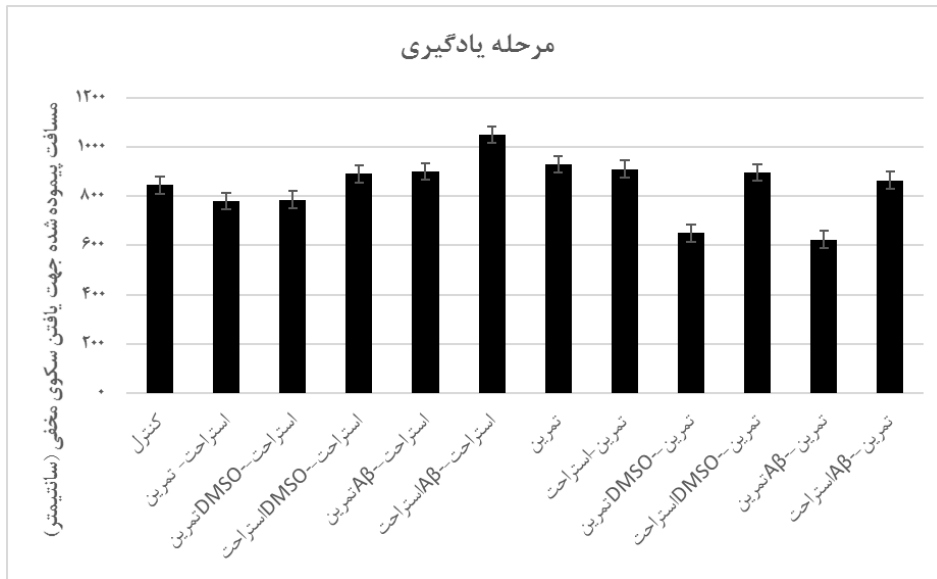
نمودار ۲- درصد زمان سپری شده در ربع دایره هدف در گروه‌های مورد مطالعه در آزمون پروب. * (p < ۰/۰۰۱) اختلاف آماری معنی‌دار با گروه کنترل



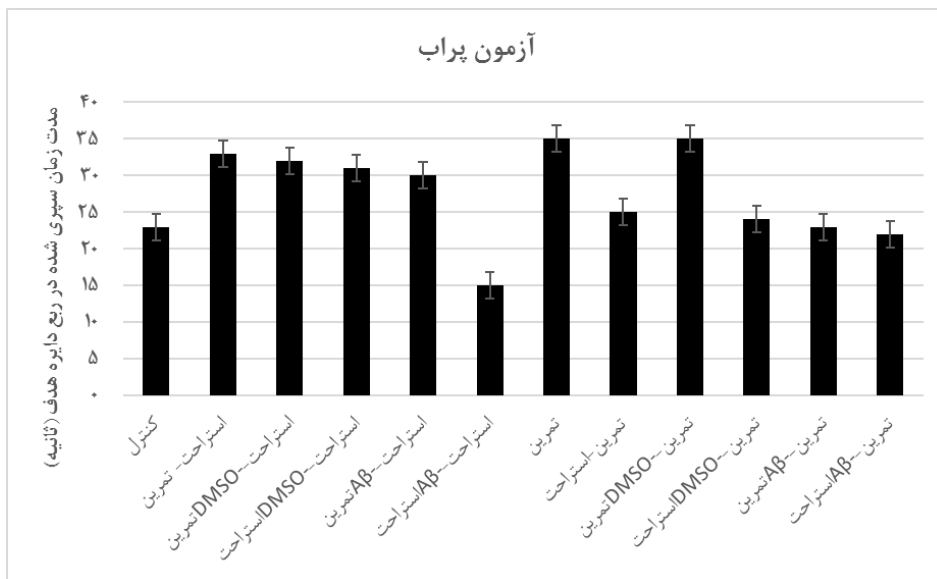
نمودار ۳- مقایسه میانگین زمان سپری شده برای یافتن سکوی مخفی در گروه‌های مورد آزمایش در مدت چهار روز آموزش ماز آبی موریس



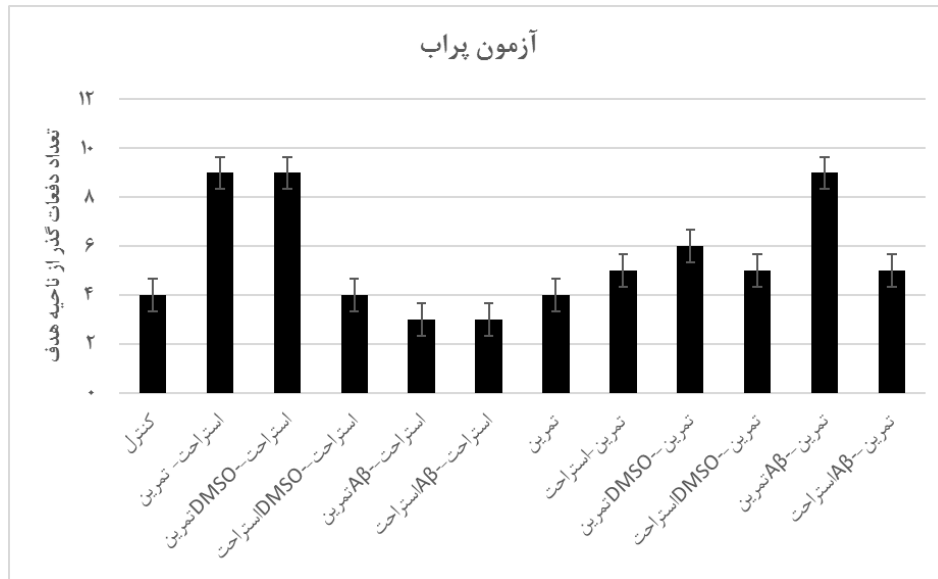
نمودار ۴- نتایج حاصل از آنوای دو طرفه نشان داد اثر تعامل تمرین + Aβ1-42 و اثر تمرین در متغیر زمان سپری شده جهت یافتن سکوی مخفی معنادار نمی‌باشد.



نمودار ۵- نتایج نشان داد اثر تعامل تمرین + AB_{1-42} ، اثر تمرین و AB_{1-42} در متغیر مسافت پیموده شده جهت یافتن سکوی مخفی معنادار است. لازم به ذکر است که حیوانات گروه تمرین و تزریق AB_{1-42} در مقایسه با گروه های بدون تمرین، عملکرد بهتری در یادگیری نشان دادند.



نمودار ۶- نتایج نشان دهنده تعامل معنادار تمرین + AB_{1-42} و تمرین در آزمون پراب (مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف) بود. زمان سپری شده در ربع دایره هدف در گروه استراحت + تزریق AB_{1-42} + استراحت به طور معنی-داری کمتر از گروه‌های دیگر بود.



نمودار ۷- متغیر تعداد دفعات گذر از ناحیه هدف نتایج نشان دهنده تعامل معنادار تمرین + AB₁₋₄₂ و تمرین و AB₁₋₄₂ در بین گروه‌ها بود.

بحث

دهد (۴). در مطالعه‌ای، پنج ماه فعالیت ورزشی در چرخ گردان منجر به کاهش پلاک‌های آمیلوئید در قشر فرونتال و هیپوکامپ و زمان رسیدن به سکو و افزایش زمان صرف شده در ربع هدف شده است و میزان حافظه و یادگیری موش‌های آلزایمری ترازیخت را در آزمون ماز آبی موریس افزایش داده است (۱). در پژوهشی دیگر همراستا با مطالعه حاضر نشان داده شد که دویدن روی نوار گردان به مدت سه ماه می‌تواند باعث بهبود و پیشگیری از روند تخریب حافظه و یادگیری ناشی از بیماری آلزایمر شود (۲۵). در مطالعه حاضر با بررسی مدت زمان سپری شده برای یافتن سکو پی می‌بریم، تمرین قبل از القای آلزایمر تاثیر معناداری در کاهش زمان یافتن سکو داشته است بطوریکه گروه تمرین- تزریق AB₁₋₄₂ - تمرین زمان کمتری را برای یافتن سکو نسبت به گروه تمرین- تزریق AB₁₋₄₂ - استراحت صرف کرد. از طرفی با مقایسه نتایج گروه‌های تمرین- تزریق AB₁₋₄₂ - تمرین و استراحت- تزریق AB₁₋₄₂ - تمرین به اهمیت

آلزایمر عمدتاً با کاهش عملکرد شناختی در گونه‌های مختلف، شامل انسان‌ها و رت‌ها مرتبط بوده است. در میان مناطق مغز بنظر می‌رسد، هیپوکامپ نسبت به پیری و بیماری‌های تخریب عصبی در اتصالات ناحیه هیپوکامپ و شکل‌پذیری سیناپسی بیشتر حساس باشد (۹). بر اساس یافته‌های این پژوهش و با توجه به کاهش زمان تا رسیدن به سکوی پنهان و و افزایش زمان طی شده در ربع دایره هدف، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی با گروه‌های استراحتی در رت‌های بالغ مشاهده شد. در زمینه تأثیر ورزش در مقابله با تخریب، یافته‌های حاضر نشان داد، پارامترهای تأخیر زمانی و مسافت طی شده برای یافتن سکو در مرحله اکتساب، یادداری و همچنین زمان حضور در ربع دایره هدف، وجود ندارد. هم چنین در گزارش‌های همسو با این یافته، انگ و همکاران (۲۰۰۶) نشان داده‌اند دویدن اجباری (۱۲ هفته با شدت بالا) می‌تواند حافظه و یادگیری را افزایش دهد و هم زمان تعداد سلول‌های عصبی کولینرژیک را تحت تأثیر قرار

یادگیری احتمالا به علت نژاد یا مدل حیوان است، هم چنین گزارش‌ها حاکی از آن است که اختلاف در شدت و مدت زمان تمرینات ورزشی می‌تواند نتایج مختلفی را بر یادگیری اعمال کند. در پژوهش هیل و همکاران (۱۹۹۳) از پرسشنامه وکسلر برای سنجش حافظه استفاده شد، اما در پژوهش حاضر از ماز آبی موریس جهت آموزش و سنجش حافظه استفاده شد (۱۴).

گزارش‌ها توسط محققان در مورد رت‌ها و مایس‌ها مؤید این نکته است که فعالیت ورزشی اجباری طولانی مدت، حافظه و یادگیری را افزایش داده و هم زمان، تعداد سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. محققان عملکرد بهتر شناختی را در پی افزایش فعالیت ورزشی گزارش کرده‌اند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند فعالیت ورزشی موجب تسهیل در ترمیم آسیب‌های مغزی، تسهیل عوامل تغذیه‌ای در تمایز بقا سلول‌های پیش ساز، تقسیم در تغییر سیستم سیناپسی، تقویت طولانی مدت و عملکرد بهتر حافظه می‌شوند. بنابراین ورزش ممکن است شکل‌پذیری سیناپسی، یادگیری، هم چنین عصب‌زایی را افزایش دهد. در مجموع نتایج پژوهش حاضر، تأثیر ورزش اجباری بر فراموشی ناشی از آلزایمر را نشان می‌دهد. هم چنین نتایج نشان می‌دهد بین گروه‌های ورزش و سالیان نسبت به گروه‌های ورزش اختلاف معنی‌داری مشاهده شده است. این نتیجه به وسیله کاهش در زمان مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان در مرحله اکتساب، بخاطرآوری و کاهش تأیید شده است.

بطور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد چهار هفته تمرین هوازی پیش و پس از القای آلزایمر منجر به بهبود حافظه و یادگیری در رت‌های دارای آلزایمر شد. این تغییرات ممکن است تا حدی برای اثرات مفید فعالیت‌های بدنی و ورزش در جلوگیری یا

پیش آماده سازی پی خواهیم برد بطوریه نتایج گروهی که تمرین پیش آماده سازی را انجام داده است، بطور معناداری نتایج بهتری را نشان داد (کاهش زمان یافتن سکو) (شکل ۴-۱).

در آزمودنی‌های انسانی، گزارش‌ها بیان می‌دارند که افراد با وضعیت جسمانی مناسب در مقایسه با هم‌تایان بی‌تحرک از لحاظ شناختی و عملکرد حافظه بهتر عمل می‌کنند (۲، ۱۱). اریکسون و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که تمرین هوازی ۳۰ دقیقه در روز و پنج جلسه در هفته و به مدت یکسال با شدت ۶۰-۷۵ درصد ضربان قلب منجر به افزایش دو درصدی حجم هیپوکامپ قدامی، بهبود حافظه فضایی و افزایش سطوح BDNF در افراد مسنی شده است که از لحاظ ادراکی دارای وضعیت طبیعی بوده‌اند (۱۱). هم‌راستا با این نتایج، آزیار و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند تمرین هوازی، استراتژی مناسبی برای بهبود عملکرد شناختی و حافظه در سالمندان است (۲).

نتیجه پژوهش حاضر در مورد تأثیر تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر بر حافظه و یادگیری فضایی و شناخت همسو با نتایج تحقیقات قبلی مبنی بر اثر مثبت تمرینات هوازی بر حافظه و یادگیری و شناخت است. در مقابل، نتایج مطالعات فراگیرشناسی تمرینات ورزشی در بیماران متناقض است، برخی ارتباط معکوسی را بین تمرینات ورزشی با کاهش افت قدرت شناختی نیز گزارش کرده‌اند. بارنز و همکاران (۱۹۹۶) نشان دادند که دویدن طولانی مدت (۱۰ هفته) با تردمیل تأثیر معنی‌داری بر حافظه فضایی در رت‌های مسن مدل فیشر ۱۳۳۴ نداشت (۶). همچنین، هیل و همکاران (۱۹۹۳) گزارش کردند که در انسان نیز اثرات مفیدی از تمرین ورزشی هوازی (یکساله) بر روی عملکردهای شناختی (آزمون حافظه وکسلر) مشاهده نشد (۱۴). تناقض در برخی پژوهش‌ها با پژوهش حاضر، مبنی بر عدم تأثیر ورزش بر حافظه و

3. Ahlskog, J.E., Geda, Y.E., Graff-Radford, N.R., Petersen, R.C. 2011. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9): 876-884.

4. Ang, E.T., Dawe, G.S., Wong, P.T., Moochhala, S., Ng, Y.K. 2006. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Research*, 1113(1): 186-193.

5. Baker, L.D., Frank, L.L., Foster-Schubert, K., Green, P.S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Craft, S. 2010. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology*, 67(1): 71-79.

6. Barnes, C.A., Rao, G., McNaughton, B. L. 1996. Functional integrity of NMDA-dependent LTP induction mechanisms across the lifespan of F-344 rats. *Learning and Memory*, 3(2-3): 124-137.

7. Barnes, D.E., Yaffe, K. 2011. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9): 819-828.

8. Blennow, K., de Leon, M.J., Zetterberg, H. 2006. Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 368(9533): 387-403.

9. Burger, C. 2010. Region-specific genetic alterations in the aging hippocampus: implications for cognitive aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 14(2): 140-148.

10. Dao, A.T., Zagaar, M.A., Alkadhi, K.A. 2015. Moderate Treadmill Exercise Protects Synaptic Plasticity of the Dentate Gyrus and Related Signaling Cascade in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*, 52(3), 1067-1076.

11. Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., White, S.M. 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the*

کاهش اثرات زیان آور شرایط پاتولوژیک در نظر گرفته شود. با این حال برای درک مکانیسم های سلولی و مولکولی مطالعات آینده باید بسوی درک ارتباط عوامل التهابی و عوامل نوروتروفیک در طول فعالیت و ورزش در بیماری های اختلال عصبی تمرکز کنند.

نتیجه گیری

شیوه زندگی سالم در مقابل بسیاری از بیماری ها می تواند از فرد محافظت کند. شیوع بالای مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی و عروقی، پرفشار خونی، پوکی استخوان، دیابت و افسردگی در افراد غیرفعال در مقایسه با افراد فعال مشاهده شده است. در حال حاضر به نظر می رسد که سطوح بالاتری از فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی تاثیر مثبت بر روی شرایط جدا از بیماری های سنتی مورد بررسی (یعنی بیماری های قلبی عروقی و دیابت) دارد. مطالعات زیادی نشان داده اند، فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی ممکن است عملکرد شناختی را بهبود و شروع AD و دیگر بیماری های مرتبط با زوال عقل را به تاخیر بیندازد. این نتایج با چندین مطالعه که نشان دادند فعالیت بدنی سطوح عوامل مرتبط با AD را کاهش می دهد، حمایت می شود.

منابع

1. Adlard, P.A., Perreau, V.M., Pop, V., Cotman, C.W. 2005. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 25(17): 4217-4221.

2. Aguiar, A.S., Castro, A.A., Moreira, E. L., Glaser, V., Santos, A.R., Tasca, C.I., Prediger, R.D. 2011. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mechanisms of Ageing and Development*, 132(11): 560-567.

- aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 17(2): 101-118.
20. Parachikova, A., Nichol, K.E., Cotman, C.W. 2008. Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. *Neurobiology of disease*, 30(1): 121-129.
21. Radak, Z., Hart, N., Sarga, L., Koltai, E., Atalay, M., Ohno, H., and Boldogh, I. 2010. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(3): 777-783.
22. Reuben, D.B., Judd-Hamilton, L., Harris, T.B., Seeman, T.E., MacArthur A. 2003. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(8): 1125-1130.
23. Rolland, Y., Abellan van Kan, G., Vellas, B. 2010. Healthy brain aging: role of exercise and physical activity. *Clinics in geriatric medicine*, 26(1), 75-87.
24. Souza, L.C., Filho, C.B., Goes, A.T., Fabbro, L.D., de Gomes, M.G., Savegnago, L., Jesse, C.R. 2013. Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by beta-amyloid(1-)(4)(0) peptide. *Neurotoxicity research*, 24(2): 148-163.
25. Um, H.S., Kang, E.B., Koo, J.H., Kim, H.T., Kim, E.J., Yang, C.H., Cho, J.Y. 2011. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience research*, 69(2): 161-173.
26. Voss, M.W., Prakash, R.S., Erickson, K.I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J.S., Kramer, A.F. 2010. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 18(7): 132-138.
- National Academy of Sciences*, 108(7): 3017-3022.
12. Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kramer, A.F. 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*, 108(7): 3017-3022.
13. Graff-Radford, N.R. 2011. Can aerobic exercise protect against dementia? *Alzheimer's Research and Therapy*, 3(1): 6-15.
14. Hill, R. D., Storandt, M., and Malley, M. 1993. The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults. *Journal of Gerontology*, 48(1): 12-17.
15. Larson, E.B., Wang, L., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Crane, P., and Kukull, W. 2006. Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older. *Exercise, Aging, and Risk for Incident Dementia. Annals of Internal Medicine*, 144(2): 73-81.
16. Lazarov, O., Mattson, M.P., Peterson, D.A., Pimplikar, S.W., van Praag, H. 2010. When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends in Neurosciences*, 33(12): 569-579.
17. Liang, K.Y., Mintun, M.A., Fagan, A. M., Goate, A.M., Bugg, J.M., Holtzman, D.M., Head, D. 2010. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Annals of Neurology*, 68(3): 311-318.
18. Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., Kivipelto, M. 2010. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet Neurology*, 9(7): 702-716.
19. Morris, J.C., Price, J.L. 2001. Pathologic correlates of nondemented

The Effect of Aerobic Training before and after Induction of Alzheimer's Disease on Memory and Learning of Amyloid Beta-Infected Alzheimer's Disease Rats

Farahnaz Amirshaghghi^{1*}, Zahra Izanloo², Malihe Naeimikia³

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran.
2. Department of Motor Behavior, Department of Sport Science, Faculty of Human Science, University of Bojnurd, Bojnurd, Iran
3. Department of Motor Behavior, Sport Sciences Research Institute, Tehran, Iran.

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurological disorder that leads to loss of nerve cells and impaired memory and learning. This study aims at investigating the effect of an aerobic exercise course before and after Alzheimer's disease induction on memory and learning of amyloid beta-infected Alzheimer's disease rats. Sixty Wistar rats with a mean weight of 195 ± 17.20 g were obtained from the Pasteur Institute of Iran in the pre-Alzheimer's disease induction stage. After two weeks, the rats were randomly divided into two equal groups of control (30 heads) and experiment (30 heads). After four weeks of training, the rats in each group were divided into three subgroups: 1. Amyloid beta injection 2. Placebo injection 3. No injection. The rats in the Alzheimer's disease groups got Alzheimer's disease by injecting A β 1-42 into the hippocampus. The aerobic exercise protocol was five days a week for four weeks. 24 hours after the last training session, rats' memory and learning were assessed by using the Morris water maze test. Data was analyzed by one-way and two-way ANOVA. Significance between variables was considered at the level of $P \leq 0.05$. The results of studying the learning and memory in different groups revealed that exercise groups showed better results than other groups in both Alzheimer's disease rats and healthy rats after a training period before and after Alzheimer's disease induction ($P \leq 0.05$). Many studies have shown that physical activity and exercise may improve cognitive function and delay the onset of AD and other diseases associated with dementia. These results are supported by several studies that have shown that physical activity reduces the levels of AD-related factors.

Keywords: Aerobic exercise, Aerobic exercise, Dementia, Amyloid beta