مطالعات نوین در متابولیسم ورزش و فعالیت بدنی
سال ۱، شماره ۱، دوره ۱، بهار ۱۴۰۲
تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۸

تأثیر تمرینات هوازی بر سطح پلاسمایی فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و پروتئین فسفوریله تائو در زنان سالمند

فاطمه دهقان حقیقی لطف ابادی[۱]، علی یعقوبی[۲]

Doi: 10.30495/NSSEM.2023.1975542.1007

چکیده:

مقدمه: فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و پروتئین فسفوریله تائو به عنوان دو شاخص مهم درگیر در بیماری های سیستم عصبی ناشی از افزایش سن مطرح می باشند. بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی بر سطح پلاسمایی BDNF و پروتئین فسفوریله تائو در نان سالمند بود.

روش شناسی: روش پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی بود. بدین منظور ۲۴ زن سالمند ۶۰ تا ۷۰ ساله به طور تصادفی انتخاب و در دو گروه تجربی و کنترل (۱۲ نفر در هر گروه) قرار داده شدند. گروه تجربی تمرینات هوازی را با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره، ۳ جلسه در هفته برای ۶۰ دقیقه و به مدت ۱۲ هفته به انجام رساند. خون‌گیری در سه مرحله پیش آزمون، هفته هشتم و هفته دوازدهم انجام شد. از آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه گیری مکرر برای مقایسه درون گروهی و از آزمون t مستقل جهت مقایسه بین گروهی در سطح معنی داری $p<۰/۰۵$ استفاده شد.

نتایج: بین سطح پروتئین فسفوریله تائو در مراحل مختلف تحقیق در بین گروه تجربی و کنترل تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p>۰/۰۵$)؛ همچنین نتایج برآمده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که با وجود کاهش سطح پروتئین فسفوریله تائو تفاوت معنی‌داری بین سطح این شاخص در مراحل مختلف پژوهش وجود نداشت ($p=۰/۱۸۲$). سطح BDNF پلاسما زنان سالمند در مرحله پس آزمون (۱۲ هفته) در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود ($p=۰/۰۱۸$). همچنین سطح BDNF پلاسما پس از ۸ ($p=۰/۰۲۱$) و ۱۲ هفته ($p=۰/۰۰۴$) در گروه تجربی نسبت به پیش آزمون به طور معنی‌داری بالاتر بود.

بحث و نتیجه گیری: این نتایج پیشنهاد می دهد اثرات مثبت احتمالی تمرینات ورزشی هوازی در زنان سالمند با کاهش عملکرد شناختی، ناشی از کاهش پروتئین فسفوریله تائو نمی باشد و مسیرهای نوروژنیک در این راه فعال می شوند.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز BDNF، پروتئین فسفریله تائو، زنان سالمند، عملکرد شناختی

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

New Studies in Sport and Exercise Metabolism

Vol1, No1

Received: 2023/04/04 Accepted: 2023/06/18

The Effect of Aerobic Step Training on Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Phosphorylated Tau Protein of Elderly Women

fatemeh dehghan haghighi lotfabadi[1], Ali Yaghoubi[2]

Doi: 10.30495/NSSEM.2023.1975542.1007

Abstract:

Introduction: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tau phosphorylated protein are two important indicators involved in age-related nervous system diseases. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of aerobic training on plasma levels of BDNF and tau phosphorylated protein in elderly women**.**

Material and method: The method of the present study was semi-experimental. For this propose 24 old women (60 to 70 years old) randomly selected and divided into experimental (n=12) or control (n=12) groups. The experimental group performed aerobics training at an intensity of 60 to 70% of heart rate reserve, 3 sessions per week for 12 weeks. Repeated measures analysis of variance was used for within-group comparison and an independent t-test was used for between-group comparisons at the significant level of $p<0.05$.

Result: There was no significant difference between the levels of tau phosphorylated protein in the experimental and control group in different stages ($p <0.05$. moreover, the results of repeated measures analysis of variance showed that despite of decrease in level of tau phosphorylated protein, there was no significant difference between the levels of it in different stages of the study ($p = 0.182$). plasma BDNF level in the post-test stage (12 weeks) in the experimental group was significantly higher than the control group ($p = 0.018$). Additionally, plasma BDNF levels after 8 ($p=0.021$) and 12 ($p=0.004$) weeks in the experimental group were significantly higher than the pretest.

Conclusion: These results suggest that the possible positive effects of exercise training in the elderly women with reduced cognitive function are not due to a decrease in the phosphorylated Tau protein and that neurogenic pathways are activated in this way.

Keywords: Aerobics Training, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Phosphorylated Tau Protein, Elderly Women, cognitive dysfunction

1. Ph.D Student of Exercise Physiology, Department of PhysicalEducation and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd,

مقدمه

سالمندی با کاهش پیشرنده عملکرد دستگاه های مختلف بدن از جمله سیستم عصبی مرکزی همراه است. بیماری آلزایمر[1](AD) شایع ترین بیماری وابسته به سن می باشد. آلزایمر یک بیماری تخریب نورونی است که به وسیله فقدان حافظه و ادراک تشخیص داده می شود (۱). به دلیل تخریب تدریجی کارکردهای شناختی در طول زمان، بیماران رفته رفته از انجام دادن اعمال و فعالیت های روزمره و شخصی عاجز گشته و بیش از پیش، به دیگران وابسته می شوند (۲). در AD عملا سلول های مغز را مورد هجوم قرار می گیرد و با پیشرفت آن سلول های بیشتری از مغز آسیب دیده، در نتیجه عملکرد و توانایی بیشتری را از دست می دهد. علائم این بیماری با از دست دادن قدرت حفظ اطلاعات به خصوص حافظه موقت در دوران پیری آغاز می شود (۱). این بیماری با از دست رفتن سیناپس نورون ها در برخی مناطق مغز، نکروز سلول های مغز در مناطق مختلف سیستم عصبی، ایجاد ساختارهای پروتئینی کروی شکل به نام پلاک های پیری[2] در خارج نورون های برخی مناطق مغز (۳) و کلافه های نوروفیبریلاری[3] محتوی پروتئین های تائو[4](۴) در جسم سلولی نورون ها، مشخص می شود (۵). ثابت شده است که پاتولوژی AD از طریق مکانیسم های مختلف با تا خوردگی اشتباه[5]تجمعات فیبریلی پروتئین تائو همراه است (۶).

تائو یک پروتئین متصل به میکروتوبول می باشد، فسفوپروتئینی که به طور طبیعی حاوی ۳-۱مول فسفات در هر مول پروتئین است (۷). تائو برای اولین بار در تجمعات تارهای عصبی در بیماری آلزایمر یافت شد و یک پروتئین ساختاری و عملکردی می باشد (۸). از نظر ساختاری، پروتئین تائو در مغز انسان ۶ ایزوفرم دارد (۷). از نظر عملکردی پروتئین تائو نقش مهمی در محافظت، ثبات و توسعه اتصال میکروتوبول ها و ساختار مورفولوژیکی طبیعی نورون ها دارد که در انتقال پیام در نورون ها دارای اهمیت است (۹). پروتئین تائو جفت شدن میکروتوبول ها را در بافت طبیعی افزایش داده و مراحل فعال رشد و تجمع میکروتوبول ها را محدود می کند (۱۰). جهش ژن تائو باعث اتصال mRNA کاذب و تغییرات غیر طبیعی پس از ترجمه می گردد که شامل فسفوریله و هایپرفسفریله شدن و همچنین ایجاد تعدادی از اختلالات تحلیل عصبی می باشد که در مجموع به تائوپاتی[6]معروفند (۱۱). فسفریله شدن تائو می تواند منجر به مرگ ناگهانی نورون ها شود (۱۲). از انجائی که مقادیر تائوی تغییر یافته در تعداد زیادی از اختلالات تحلیل برنده عصبی افزایش می یابد، مطالعات تغییرات تائو و اثرات آن روی عملکرد تائو توجه زیادی را به خود جلب کرده است، که در میان این اختلالات وابسته به تائو در AD از همه بیشتر و رایج تر است (۱۳). در این راستا متسون[7]و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که در بیماران مبتلا به AD کاهش شناخت با میزان تائوی نامحلول همبستگی دارد (۱۴). همچنین بیان شده است که در مغز بیماران آلزایمری، تائو از اکسون ها به قسمت های سوماتودندریتیک نورون ها تغییر مکان می دهد، و در اینجا به صورت هایپر فسفوریله و فیلامانی تجمع پیدا کرده و به شکل تجمعات به رشته های عصبی آسیب می زند و تخریب نرونی آغاز می گردد (۱۵). چن[8]و همکاران (۲۰۲۱) نیز سنجش سطح پلاسمایی پروتئین فسفوریله تائو را به عنوان یک شاخص غیرتهاجمی جهت بررسی پیشرفت اختلالات شناختی به AD پیشنهاد کردند (۱۶).

[1] Alzheimer's disease
[2]Senile plaque
[3]Neurofibrilly tangles
[4] Tau protein
[5]Misfolding
[6]taupathy
[7] mattsson
[8] chen

یکی دیگر از پروتئین هایی که در AD مورد مطالعه محققان قرار گرفته است، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[1] (BDNF) است که نقش مهمی در حفظ و عملکرد سیستم های انتقال عصبی درگیر در آسیب شناسی و درمان اختلالات ذهنی ایفا می کند (۱۷). نوروتروفین ها خانواده ای از عوامل رشد هستند که اساساً به واسطه توانایی آن ها در حفاظت بقای عصبی شناسایی می شوند (۱۸). خانواده ای متشکل از حداقل ۴ پروتئین پستانداران شامل فاکتور رشد عصبی[2](NGF)، BDNF، نوروتروفین۳[3] (NT-3) و نوروتروفین-۴/۵(NT4/5) است که به طور عمده فعالیت های سیستم عصبی را شکل داده و سیستم های عصبی محیطی و مرکزی را تحت تاثیر قرار می دهند (۱۹). در این بین BDNF پروتئینی است که روی نورون های خاصی از دستگاه عصبی مرکزی و دستگاه پیرامونی عمل کرده و به حفظ حیات نورون های موجود کمک می کند و رشد و تمایز نورون ها و سیناپس های جدید را تقویت می کند (۲۰). BDNF در مغز به ویژه در ناحیه هیپوکامپ و قشر پیشانی فعال است یعنی مناطقی که برای یادگیری، حافظه و تفکر حیاتی هستند (۲۱). اگرچه اکثریت قابل توجه نورون ها در مغز پستانداران پیش از تولد شکل می گیرند، بخش هایی از مغز بالغ توانایی رشد نورون های جدید را از سلول های بنیادی عصبی حفظ می کنند که به این فرایند نوروژنز[4]می گویند. نوروتروفین ها به تحریک و کنترل نوروژنز کمک می کنند و BDNF یکی از فعال ترین آن هاست (۲۲). مطالعات مختلفی ارتباط بین سطوح پایینBDNF و شرایطی همچون افسردگی، اسکیزوفرنی، اختلالات عصبی و AD را نشان می دهند و بهبود سطوح BDNF به عنوان یک راهکار درمانی مدنظر بسیاری از محققان می باشد (۲۳).

فعالیت جسمانی منظم به عنوان یک عامل مهم در تامین و ارتقای سلامت و پیشگیری و درمان بیماری های مختلف مطرح می باشد. نتایج مطالعات نشان می دهد که سطح فعالیت جسمانی با کاهش حجم هیپوکامپ مغز ناشی از افزایش سن ارتباط منفی دارد (۲۴) و همچنین اخیراً هووها[5]و همکاران (۲۰۲۲) فعالیت ورزشی را به عنوان یکی از مهمترین راهکارهای درمانی AD معرفی کرده اند (۲۵). در این راستا مستندات بدست امده از مطالعات بلند مدت نشان می دهد که فعالیت ورزشی عملکرد شناختی افراد را در دوران سالمندی افزایش می دهد (۲۶). در رابطه با تاثیر فعالیت ورزشی بر سطوح پروتیئن تائوی پلاسما، لیم[6]و همکاران (۲۰۰۹) سرکوب هایپرفسفریلاسیون تائو در نتیجه تمرینات استقامتی مزمن را در موش های مدل تائوپاتی مورد مطالعه قرار دادند، این تحقیقات نشان داد که تمرینات استقامتی مزمن موجب کاهش قابل ملاحظه تائوی فسفریله در مغز آزمودنی ها گردید (۲۷). همچنین اوهیا-انوکو[7]و همکاران (۲۰۱۴) تاثیر فعالیت بدنی دراز مدت روی نوار گردان را بر تغییرات مولکولی محافظ عصبی در مغز موش ها مورد بررسی قرار دادند. نتایج این بررسی نشان داد که سطح تائوی فسفریله شده در هیپوکامپ آزمودنی های تمرین کرده کاهش یافت (۲۸). لیانگ[8]و همکاران (۲۰۱۰) در بررسی ارتباط بین ورزش و پاتولوژی آلزایمر به این نتیجه دست یافتند که افراد فعال از نظر بدنی، سطح تائو و تائوی فسفریله شده ی کمتری در مقایسه با افراد کم تحرک داشتند (۲۹). در ارتباط با تأثیر تمرین ورزشی بر سطح BDNF، تعدادی از مطالعات نشان داده اند که تمرین ورزش عملکرد سیناپسی در مغز بالغ را از طریق افزایش BDNF هیپوکامپی که خواص مشخصی از

[1]Brain-derived nourotrophic factor
[2]Nerve growth factor
[3]neurotrophin
[4]neurogenes
[5] huuha
[6]leem
[7]Ohia-Nwoko
[8]liang

سیناپس را تنظیم می کند، تغییر می دهد (۲۵). در تحقیق دیگری همچنین ادلارد[1] و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که تمرین بیان BDNF در داخل هیپوکامپ را در طول عمر تغییر می دهد (۳۰). اینتلکفر[2] و همکاران (۲۰۱۳) در مقاله مروری خود به بررسی اثر فعالیت بدنی بر عملکرد هیپوکامپ در افراد مسن و بیماری آلزایمر پرداختند. بررسی آن‌ها نشان داد فعالیت بدنی عملکرد هیپوکامپ را با افزایش بیان BDNF و سایر عوامل نروژنز، رگ زایی و شکل پذیری سیناپسی بهبود می‌بخشد (۳۱).

در مجموع، همانطور که مشاهده می شود احتمالاً یکی از عوامل مهم مؤثر برای تأثیر گذاری تمرینات ورزشی بر سطح BDNF و فسفوریلاسیون پروتئین تائو در دوران سالمندی، طول دوره تمرین می باشد و این که تحقیقات محدودی به بررسی تأثیر تمرین ورزشی طولانی مدت بر سطح این شاخص های کلیدی در آزمودنی های انسانی پرداخته اند و اکثر پژوهش های موجود به صورت طولی و مقطعی کوتاه مدت اجرا شده اند. بنابر موارد فوق و با توجه به افزایش جمعیت سالمندان در جامعه ایرانی، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ و ۱۲ هفته تمرین ایروبیک بر سطح پلاسمایی BDNF و پروتئین فسفوریله تائو زنان سالمند به اجرا درآمد.

مواد و روش ها

روش پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی با یک گروه تجربی و یک گروه کنترل بود. جامعه آماری پژوهش حاضر را سالمندان زن ۶۰ تا ۷۰ ساله سالم شهر بجنورد تشکیل دادند که پس از فراخوان و اطلاع رسانی، ۲۴ نفر انتخاب شدند. معیارهای ورود به تحقیق شامل جنسیت زن، دامنه سنی ۶۰ تا ۷۰ سال، عدم تمرین ورزشی منظم در شش ماه قبل از مطالعه، عدم مصرف دخانیات و الکل، نداشتن سابقه بیماری و عدم ابتلا به بیماری های مانند قلبی- عروقی، دیابت، تیروئید و ناراحتی های گوارشی و کلیوی بود. قبل از شروع مطالعه در یک جلسه توجیهی کلیه برنامه ها، برنامه تمرینی و خطرات احتمالی برای شرکت کنندگان توضیح داده شد و همه شرکت کنندگان فرم رضایت نامه و سلامت بدنی و همچنین میزان فعالیت بدنی روزانه را کامل کردند. در انتها نیز ارزیابی های اولیه شامل اندازه گیری قد، وزن، شاخص توده بدنی[3](BMI) و حداکثر ضربان قلب ذخیره[4] (MHRR) صورت گرفت. پس از جلسه آشنایی، آزمودنی ها به صورت تصادفی به دو گروه تجربی (۱۲ نفر،سن= ۵/۱۵±۶۶/۰۱) و کنترل (۱۲ نفر، سن= ۱/۶۶±۶۸/۴۴) تقسیم شدند. معیارهای خروج از تحقیق عدم شرکت در سه جلسه تمرین به صورت متوالی و پنج جلسه غیر متوالی، ابتلا به بیماری، منع پزشک و یا عدم شرکت در مراحل تحقیق بود.

تمرینات هوازی به مدت ۱۲ هفته و سه روز در هفته اجرا شد. تمرینات در روز های مشخص و در ساعات معین در خانه سالمندان اجرا گردید. تمرینات از سه مرحله آشنایی، اضافه بار و تثبیت بار تشکیل می شد. در مرحله آشنایی که دو هفته به طول انجامید، تمرینات با شدت ۴۰ درصد MHRR و مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. در مرحله اضافه بار که ۴ هفته برنامه ریزی شده بود، شدت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت و به ۶۰ تا ۷۰ درصد MHRR و مدت ۶۰ دقیقه رسید. در مرحله تثبیت باز تمرینات با همین شدت و مدت اضافه یافت تا طول دوره تمرین به اتمام برسد. هر جلسه تمرین از سه مرحله شامل گرم کردن (۵ تا ۱۰ دقیقه)، تمرین اصلی و سرد کردن (۵ تا ۱۰ دقیقه) تشکیل شد. پروتکل تمرین مشتمل بر A استپ؛ L استپ؛ V استپ به سمت راست و چپ، توالی های بالابردن زانو با به صورت متناوب؛ الگوی متناوب پا به بالا، بالا، پایین، پایین. حرکات بازو مانند انقباض دوسر دو سر بازوی و بالابردن جانبی یا دور کردن شانه تا ارتفاع شانه و بالای سر را شامل می شد (۳۲). کنترل ضربان قلب و

[1] edlard
[2] Intlekofer
[3] Body Mass Index
[4] Maximum Heart Rate Reserve

شدت تمرین با استفاده از ضربان سنج پولار (مدل T31) در دامنه مورد نظر انجام شد. لازم به توضیح است که پس از انجام دوره تمرین، سه نفر از آزمودنی های گروه تجربی و دو نفر از گروه کنترل به دلیل عدم شرکت در تمرین یا مراحل تحقیق، حذف شدند. در نهایت در گروه تجربی ۹ نفر باقی ماندند و از گروه کنترل نیز یک نفر به دلیل عدم شرکت در پس آزمون حذف شد.

وزن آزمودنی ها بدون کفش با حداقل لباس با استفاده از ترازوی دیجیتال سکا[۱]ساخت کشور آلمان، با دقت اندازه گیری ۰/۱ کیلوگرم اندازه گیری شد و قد نیز با استفاده از قدسنج دیواری در وضعیت ایستاده کنار دیوران بدون کفش و در حالتی که کتف ها در شرایط عادی بودند، اندازه گیری گردید. شاخص توده بدنی از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

نمونه های خون در سه مرحله پیش آزمون، میان آزمون (هفته هشتم) و پس آزمون (هفته دوازدهم) گرفته شد. خون گیری در ساعت ۸ تا ۹ صبح بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی در محل آزمایشگاه و از ورید بازویی دست چپ شرکت کنندگان اخذ گردید. تمامی آزمودنی ها در شرایط یکسان، ۲۴ ساعت قبل از انجام تمرینات هنگان نمونه گیری اولیه؛ و ۴۸ ساعت بعد از انجام آخرین جلسه تمرین در هفته های هشتم ودوازدهم، در نمونه گیری های بعدی شرکت کردند. نمونه های جمع آوری شده سریعاً به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس نمونه ها در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد منجمد گردید و برای اندازه گیری های بعدی به آزمایشگاه منتقل شد.

سطح BDNF پلاسمایی به روش الایزا[۲]و با استفاده از کیت تحقیقاتی ایست بیوفارم[۳]ساخت کشور چین ویژه نمونه های انسانی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد. سطح پلاسمایی پروتئین فسفوریله تائو نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت تحقیقاتی ایست بیوفارم ساخت کشور چین ویژه نمونه های انسانی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد.

برای ارزیابی طبیعی بودن توزیع داده ها از آزمون آماری شاپیرو-ویلک[۴]استفاده شد. برای بررسی تغییرات درون گروهی از آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه گیری مکرر و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی حداقل تفاوت معنی‌داری[۵](LSD) استفاده شد. از آزمون آماری t مستقل نیز برای بررسی تفاوت های بین گروهی استفاده گردید. تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۱ انجام شد و سطح معنی-اداری آماری ۰/۰۵ >p در نظر گرفته شد.

[۱] Seca

[۲] Elisa

[۳] Eastbiopharm

[۴] Shapiro Wilk Test

[۵] Least Significant Difference

یافته ها

در جدول ۱، مشخصات دموگرافیک و سطوح پلاسمایی BDNF و پروتئین فسفوریله تائو زنان سالمند در گروه های تجربی و کنترل را در پیش آزمون، هفته هشتم و دوازدهم توصیف شده است.

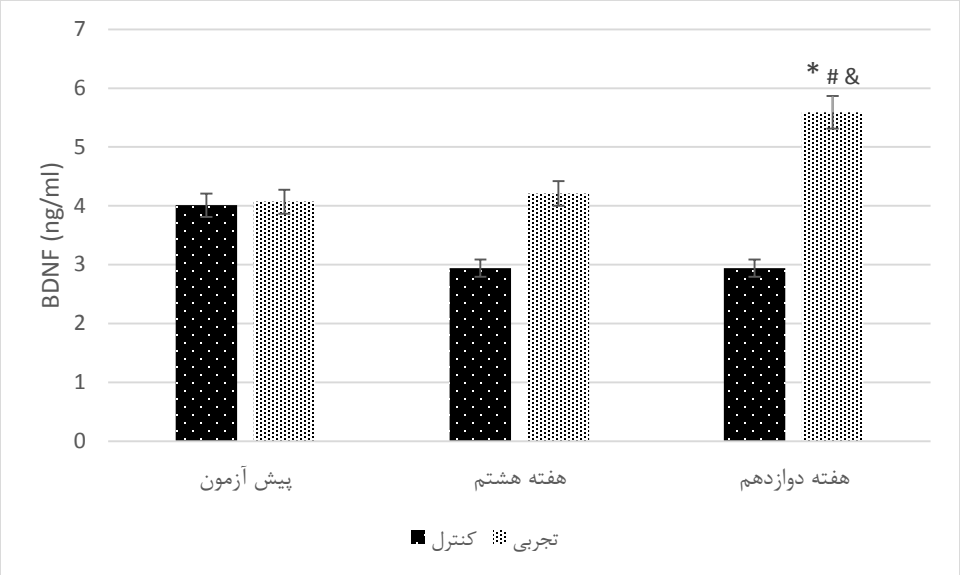
جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و سطوح BDNF و پروتئین فسفوریله تائو پلاسما زنان سالمند

متغیر	گروه	پیش آزمون	هفته هشتم	درصد تغییرات^	هفته دوازدهم	درصد تغییرات^
وزن (کیلوگرم)	تجربی	۷۳/۷۵±۳/۸۸	۷۲/۵۱±۳/۳۵	-۱/۶۸	۷۱/۶۲±۲/۶۵	-۲/۸۸
	کنترل	۶۹/۶۷±۲/۷۳	۷۰/۵۳±۲/۴۶	۱/۲۳	۷۰/۵۵±۳/۵۵	۱/۲۶
BMI (کیلوگرم/متر مربع)	تجربی	۲۸/۰۶±۳/۴۱	۲۸/۰۲±۲/۴۸	-۰/۱۴	۲۷/۸۵±۳/۰۲	-۱/۱۰
	کنترل	۲۶/۹۴±۳/۲۸	۲۶/۹۹±۲/۶۱	۰/۱۸	۲۷/۰۲±۲/۸۵	۰/۲۹
BDNF (نانو گرم بر میلی لیتر)	تجربی	۴/۰۷±۳/۱۲	۴/۲۱±۲/۶۵	۳/۴۳	&#*۵/۵۹±۲/۴۶	۳۷/۳۴
	کنترل	۴/۰۱±۳/۲۳	۲/۹۴±۱/۴۲	-۲۶/۶۸	۲/۹۴±۱/۶۳	-۲۶/۶۸
پروتئین تائو (نانو گرم/ میلی لیتر)	تجربی	۱۰۹۵/۶۱±۱۳۸۳/۷۵	۱۰۰۶/۳±۱۰۷۶/۱۵	-۸/۱۲	۸۵۶/۷۸±۵۷۷/۵۷	-۲۱/۸۲
	کنترل	۸۲۶/۳۳±۱۰۳۸/۴۳	۸۸۳/۷۶±۱۰۸۲/۹۵	۶/۹۵	۱۰۰۶/۴۵±۱۱۹۵/۴۴	۲۱/۷۹

داده ها به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است. ^ درصد تغییرات از کم کردن میزان پس آزمون از پیش آزمون تقسیم بر پیش آزمون، ضربدر ۱۰۰ محاسبه شد. * نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش آزمون، # نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و & نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به هفته هشتم در سطح P<۰/۰۵.

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری مکرر (جدول ۱) نشان داد که در شاخص های دموگرافیک (وزن و BMI) بین مراحل مختلف (سه گانه) تحقیق، و بین دو گروه شرکت کننده؛ تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P<۰/۰۵).

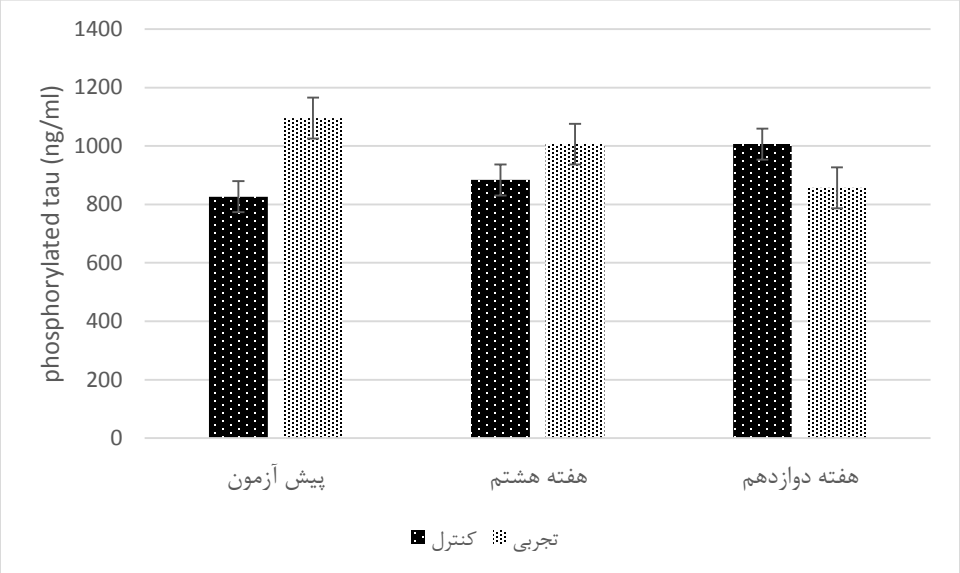
نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد بین میانگین تغییرات سطح BDNF پلاسما زنان سالمند در مراحل پیش آزمون، هفته هشتم و دوازدهم تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۱۳/۹۱۷، P=۰/۰۰۱). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی LSD نشان داد که بین سطح BDNF پلاسمای زنان سالمند در مراحل پیش آزمون و هفته هشتم، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۶۶۸)، اما سطح این شاخص در هفته دوازدهم نسبت به پیش آزمون به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۴). همچنین، سطح BDNF پلاسمایی زنان سالمند در هفته دوازدهم نسبت به هفته هشتم به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۲۱). نتایج حاصل از آزمون t مستقل نشان داد که بین سطح BDNF پلاسمای زنان در مراحل پیش آزمون و هفته هشتم در بین گروه ها تفاوت معنی‌داری (p>۰/۰۵) وجود ندارد اما سطح BDNF پلاسما در مرحله پس آزمون (هفته دوازدهم) در گروه تجربی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (p=۰/۰۱۸). (نمودار ۱).



شکل ۱. مقایسه تغییرات سطح BDNF پلاسمایی زنان سالمند در مراحل مختلف تحقیق.

* نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به پیش آزمون، # نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و & نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به هفته هشتم در سطح p<۰/۰۵.

نتایج حاصل از آزمون t مستقل نشان داد که بین سطح پروتئین فسفوریله تائو در مراحل مختلف تحقیق در بین گروه ها تفاوت معنی داری وجود ندارد (p>۰/۰۵)؛ همچنین نتایج بر آمده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد که بین سطوح پلاسمایی پروتئین فسفوریله تائو در مراحل مختلف تحقیق و در گروه های شرکت کننده، تفاوت معنی دار آماری (F=۱/۹۲۷، P=۰/۱۸۲) وجود ندارد (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه تغییرات سطح پروتئین فسفوریله تائو پلاسما زنان سالمند در مراحل مختلف تحقیق.

نتیجه گیری

تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ و ۱۲ هفته تمرین ایروبیک بر سطح پلاسمایی BDNF و پروتئین فسفوریله تائو زنان سالمند به اجرا درآمد. نتایج نشان داد که با وجود کاهش ۲۰ درصدی سطح پروتئین فسفوریله تائو در هفته دوازدهم نسبت به پیش آزمون ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود؛ همچنین تفاوت معنی‌داری بین میانگین پروتئین فسفوریله تائو در مراحل مختلف تحقیق بین گروه ها مشاهده نشد اما سطح BDNF پلاسما زنان سالمند در مرحله پس آزمون (۱۲ هفته) در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر بود. همچنین سطح BDNF در هفته دوازدهم نسبت به پیش آزمون و هفته هشتم به طور معنی داری بالاتر بود.

در حال حاضر شواهد فزآینده ای وجود دارند که تمرین ورزشی با شدت پایین تا متوسط یک عامل مهم در برابر بیماری های عصب شناختی است که از طریق افزایش نوروتروفین ها بر حافظه و عملکردهای شناختی و حرکتی تأثیر می گذارد (۳۳). نوروتروفین BDNF، به عنوان فراوان ترین نوروتروفین با وزن مولکولی ۱۴ کیلودالتون، به طورگسترده ای در CNS توزیع شده است و با حافظه و فرآیندهای یادگیری رابطه دارد (۳۴). یک همبستگی مثبت و معنی‌دار بین محتوای پروتئین BDNF و بهبود یادگیری و عملکرد شناختی در ماز آبی گزارش شده است (۳۵). همراستا با نتایج تحقیق حاضر ناسیمنتو[1] و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند ۱۶ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی باعث افزایش سطح پروتئین BDNF و عملکرد شناختی در افراد مسن با اختلالات خفیف شناختی می شود (۳۶). همچنین بیکر[2] و همکاران (۲۰۱۰) تأثیر ۶ ماه تمرین هوازی را بر مکانیزم های بهبود عملکرد شناختی در افراد سالمند مبتلا به اختلال تحمل گلوکز به عنوان یک ریسک فاکتور برای AD را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آن ها نشان دهنده تأثیر مثبت تمرین طولانی مدت هوازی بر سطح BDNF پلاسما بود (۳۷). رویز-گونزالز و همکاران (۲۰۲۱) نیز در مقاله ای مروری عنوان داشتند که تمرین بدنی فارغ از نوع آن (هوازی، مقاومتی و یا ترکیبی) باعث افزایش سطح BDNF پلاسما در افراد سالمند سالم و بیمار می شود (۳۸). اما لین و همکاران (۲۰۱۵) تاثیر ۱۰ هفته تمرین هوازی را بر متغیرهای مرتبط با آلزایمر در هیپوکامپ و آمیگدال موش‌های تراریخته[3] آلزایمری بررسی کردند. نتایج آن ها نشان داد که ۱۰ هفته تمرین هوازی (سرعت ۱۲ متر بر دقیقه) تغییر معنی داری بر سطح پروتئین BDNF در هیپوکامپ و آمیگدال موش های تراریخته آلزایمری نداشت (۳۹). باید اشاره شود که سرعت ۱۲ متر در دقیقه معادل شدت پایین در موش های می باشد و در این راستا سفیس و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی سه شدت تمرین پایین، متوسط و بالا بر مسیرهای سیگنال دهی BDNF، عنوان داشتند که شدت تمرین عامل بسیار مهی در فعال سازی مسیر سیگنال دهی BDNF می باشد (۴۰). در تحقیق دیگری عدم تغییر در BDNF را ناشی از شدت کم تمرین و پایین تر از آستانه لاکتات در دویدن روی نوارگردان، تفسیر کردند. بیان شده است که لاکتات می تواند وارد مغز شده و روی فیزیولوژی مغز، ترشح BDNF و تشکیل حافظه اثر گذار باشد (۴۱). کچتی و همکاران (۲۰۰۸) نیز اثر ۲ هفته فعالیت ورزشی روزانه به مدت ۲۰ دقیقه بر BDNF و برخی پارامترهای استرس اکسایشی را در مناطق مختلف مغز موش صحرایی (هیپوکامپ، قشر، جسم مخطط و مخچه) بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که ۲ هفته تمرین هوازی نمی‌تواند باعث تغییر معنی‌دار سطح BDNF و پارامترهای استرس اکسایشی در نواحی مختلف مغز موش‌های صحرایی شود (۴۲). کیم و همکاران (۲۰۰۵) اثر فعالیت ورزشی روی موش‌هایی که مغزشان دچار ایسکمی شده بود را

[1] nascimento
[2] Baker
[3] transgenic mice

بررسی کردند. فعالیت ورزشی شامل ۲ هفته دویدن روی نوارگردان (۲۰ دقیقه در روز با شدت متوسط) بود. در این مطالعه فعالیت ورزشی تأثیر معنی داری بر سطح BDNF در مغز موش ها نداشت. آن ها نتیجه گرفتند تمرین هوازی کوتاه مدت مکانیسم های حفاظتی عصبی ناشی از ورزش بعد از ایسکمی را درگیر نمی کند (۴۳). همانطور که مشاهده می شود طول دوره تمرین در تحقیق کچتی و همکاران و همچنین کیم و همکاران بسیار کوتاه تر از طول دوره تمرین در تحقیق حاضر می باشد.

مکانیزم های مختلفی جهت افزایش سطح BDNF پلاسما بیان شده است. افزایش سطح عامل رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) به عنوان یکی از عوامل احتمالی افزایش BDNF متعاقب تمرینات ورزشی بیان شدت است. اگر چه قسمت عمده IGF-1 در کبد تولید می شود، ولی تمرین ورزشی برداشت IGF-1 موجود در گردش خون سیستمی توسط سیستم عصبی مرکزی را افزایش می دهد (۴۴). گذشته از این، هورمون پپتیدی IGF-1 در خود نرون ها و سلول های گلیال موجود در CNS نیز تولید می شود. IGF-1 با اتصال به گیرنده اش (IGF_R1) و فعال سازی مسیرهای پیام دهی MAPK و Akt/K3PI، موجب افزایش بیان BDNF و نهایتاً افزایش نرونی زایی در هیپوکامپ می گردد (۴۵). همچنین استروژن و گیرنده هایش از طریق فعال سازی و فسفوریله شدن مسیر CREB/Akt/PKA و CREB/MAPK، موجب افزایش سطوح BDNF هیپوکامپ موش های صحرایی ماده می شوند (۴۶). عامل اثر گذار دیگر در جهت افزایش سطح BDNF، پلاسمینوژن بافتی می باشد. عنوان شده است که تمرین ورزشی از طریق افزایش بیان و فعال سازی فعال کننده پلاسمینوژن بافتی، افزایش تبدیل proBDNF به BDNF بالغ را موجب می گردد (۴۷). به طور کلی، افزایش تبدیل proBDNF به شکل بالغ آن، سطح پلاسمینوژن بافتی، IGF-1 و استروژن به عنوان سازکارهای ممکنه برای افزایش نروتروفین ها متعاقب تمرین ورزشی مطرح شده اند.

تائو از عمده پروتئین های موجود در آکسون می باشد که سبب پایداری میکروتوبول های تشکیل دهنده مسیرهای عصبی و انتقال عصبی می شود (۴۸). اشاره شده است که فرم فسفوریله تائو نامحلول است و تمایل آن برای اتصال به میکروتوبول ها کم شده و خود بخود ساختارهای دورشته ای کلافه ای را شکل می دهد (۴۹). کلافه های نوروفیبریلاری که به صورت کلاف درهم، در بیرون از سلول های عصبی تجمع می یابند از مشخصات AD و دیگر بیماری های درگیر کننده سیستم عصبی مرکزی می باشد (۵۰). در این ارتباط مطالعات اخیر افزایش سطح پروتئین فسفوریله تائو پلاسما را به عنوان یک شاخص شناسایی AD پیشنهاد داده اند (۵۱). همچنین نشان داده شده است که بالا بودن سطح پروتئین فسفوریله تائو پلاسما در افراد با شناخت نرمال و اختلالات شناختی متوسط با آتروفی هیپوکامپ، کاهش عملکرد شناختی و توسعه AD و جنون در آینده همراه است (۵۲). تاکنون تحقیقات بسیاری تأثیر تمرینات ورزشی مختلف را بر سطح تائو در نمونه های آلزایمری مورد بررسی قرار داده اند ولی تحقیق در نمونه های سالم بسیار محدود است. همراستا با نتایج تحقیق حاضر جنسن و همکاران (۲۰۱۶) طی پژوهشی بر روی اشخاص آلزایمری به این نتیجه رسیدند که غلظت های بتا آمیلوئید و پروتئین فسفوریله تائو در مایع مغزی نخاعی به وسیله تمرین ورزشی تغییر نداشته است. آن ها نتیجه گیری کردند که تأثیر تمرینات ورزشی بر عملکرد شناختی در اشخاص آلزایمری به علت تعدیل بتا آمیلوئید، تائوی کل و تائوی فسفریله نبوده است و احتمالاً مکانیزم ها و مسیرهای دیگری در آن دخیل می باشد (۵۳). همچنین لیانگ[1] و همکاران (۲۰۱۰) نیز نشانگرهای زیستی AD را در مایع مغزی نخاعی افراد سالمند فعال و غیرفعال مورد بررسی قرار دادند و اختلاف معنی‌داری را در میزان پروتئین تائو و فسفوریله تائو بین دو گروه را

[1] Liang

نشان ندادند (۲۹). همچنین نتایج مارلات[1] و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که پس از تمرین اختیاری چرخ دوار و تحریک دارویی هیچ تفاوت معنی‌داری در آمیلوئید بتا، پروتئین فسفریله تائو و میزان یادگیری و حافظه فضایی موش های آلزایمری مشاهده نکردند. آن ها نتیجه گرفتند که فعالیت بدنی طولانی مدت ممکن است نورژنز را افزایش دهد (۵۴). از طرف دیگر طول مدت تمرینات را نیز می توان به عنوان یک عامل مؤثر به شمار آورد. اکثر مطالعاتی که کاهش سطح پروتئین فسفوریله تائو را نشان داده اند طول دوره طولانی داشته اند. برای مثال بایود و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که ۳۶ هفته تمرین هوازی (۵ روز در هفته به مدت ۳۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه) باعث کاهش معنی‌دار پروتئین فسفریله تاو در هیپوکامپ مغز موش‌های سالم می‌شود (۵۵). از طرف دیگر فلاح محمدی و همکاران (۱۳۹۱) نیز عدم تأثیر ۶ هفته تمرین ورزشی اختیاری چرخ دوار را بر سطح پروتئین فسفوریله تائوی مخچه ی رت های دیابتی شده با الوکسان را نشان دادند. یکی از نتایج مهم این تحقیق عدم تغییر سطح پروتئین فسفوریله تائو مخچه در موش های دیابتی شده نسبت به موش های سالم بود. محققان دو دلیل را برای عدم تأثیر تمرین ورزشی بر سطح پروتئین فسفوریله تائو ذکر کردند؛ یکی کوتاه بودن طول دوره تمرین و دیگری عدم افزایش سطح آن در آزمودنی های دیابتی (۵۶). عدم تغییر در سطح پروتئین فسفوریله تائو در تحقیق حاضر نیز می تواند نشان دهنده عدم افزایش سطح این شاخص در زنان سالمند باشد. در این راستا چن و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که سطح پلاسمایی پروتئین فسفوریله تائو همزمان با پیشرفت بیماری در افراد با شناخت طبیعی، اختلالات شناختی متوسط و AD افزایش می یابد (۱۶). آزمودنی های تحقیق حاضر را زنان سالمند سالم با افت عملکرد شناختی تشکیل می دادند. شاید سطح این پروتئین فسفوریله تائوی آن ها افزایش چندانی نداشت که تمرین باعث کاهش آن گردد و یا اینکه عدم افزایش آن را نیز می توان به نوعی دستاورد تمرین ورزشی ایروبیک حاضر تلقی کرد.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که ۸ و ۱۲ هفته تمرین ایروبیک بر سطح پروتئین فسفوریله تائوی زنان سالمند تأثیری ندارد ولی سطح BDNF را به عنوان یک شاخص نوروژنیک افزایش می دهد. این نتایج پیشنهاد می دهد که تأثیرات مثبت احتمالی تمرینات ورزشی در افراد سالمند با کاهش عملکرد شناختی، ناشی از کاهش پروتئین فسفوریله تائو نمی باشد و مسیرهای نوروژنیک در این راه فعال می شوند. احتمالاً با افزودن به طول دوره تمرین بهبود سطح پروتئین فسفوریله تائو را نیز در این افراد را نیز شاهد باشیم.

[1] Marlatt

References

1. Ju Y, Tam KY. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. Neural Regeneration Research. 2022;17(3):543.

2. Avila J, Perry G. A multilevel view of the development of Alzheimer's disease. Neuroscience. 2021;457:283-93.

3. Feinstein SC, Wilson L. Inability of tau to properly regulate neuronal microtubule dynamics: a loss-of-function mechanism by which tau might mediate neuronal cell death. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2005;1739(2-3):268-79.

4. Salehi A, Delcroix J-D, Mobley WC. Traffic at the intersection of neurotrophic factor signaling and neurodegeneration. Trends in neurosciences. 2003;26(2):73-80.

5. Li W, Wang XS, Qu MH, Liu Y, He RQ. Human protein tau represses DNA replication in vitro. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2005;1726(3):280-6.

6. Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow E-M. Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. The Journal of cell biology. 2002;156(6):1051-63.

7. Cripps D, Thomas SN, Jeng Y, Yang F, Davies P, Yang AJ. Alzheimer disease-specific conformation of hyperphosphorylated paired helical filament-Tau is polyubiquitinated through Lys-48, Lys-11, and Lys-6 ubiquitin conjugation. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(16):10825-38.

8. van der Kant R, Goldstein LS, Ossenkoppele R. Amyloid-β-independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. Nature Reviews Neuroscience. 2020;21(1):21-35.

9. Lee H-g, Perry G, Moreira PI, Garrett MR, Liu Q, Zhu X, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? Trends in molecular medicine. 2005;11(4):164-9.

10. Castellani RJ, Nunomura A, Lee H-g, Perry G, Smith MA. Phosphorylated tau: toxic, protective, or none of the above. Journal of Alzheimer's Disease. 2008;14(4):377-83.

11. Wang L, Kumar R, Pavlov PF, Winblad B. Small molecule therapeutics for tauopathy in Alzheimer's disease: Walking on the path of most resistance. European Journal of Medicinal Chemistry. 2021;209:112915.

12. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. Current Opinion in Neurobiology. 2021;69:131-8.

13. Boekhoorn K, Terwel D, Biemans B, Borghgraef P, Wiegert O, Ramakers GJ, et al. Improved long-term potentiation and memory in young tau-P301L transgenic mice before onset of hyperphosphorylation and tauopathy. Journal of Neuroscience. 2006;26(13):3514-23.

14. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. Neurology. 2016;87(17):1827-35.

15. Avila J, Lucas JJ, Perez M, Hernandez F. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. Physiological reviews. 2004;84(2):361-84.

16. Chen SD, Huang YY, Shen XN, Guo Y, Tan L, Dong Q, et al. Longitudinal plasma phosphorylated tau 181 tracks disease progression in Alzheimer's disease. Translational Psychiatry. 2021;11(1):1-10.

17. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Archives of medical science: AMS. 2015;11(6):1164.

18. Honea RA, Cruchaga C, Perea RD, Saykin AJ, Burns JM, Weinberger DR, et al. Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer's disease neurodegeneration. PloS one. 2013;8(9):e76001.

19. Skaper SD. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. Neurotrophic factors. 2012:1-12.

20. Song M, Martinowich K, Lee FS. BDNF at the synapse: why location matters. Molecular psychiatry. 2017;22(10):1370-5.

21. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. European Journal of neuroscience. 2004;20(10):2580-90.

22. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. Frontiers in neuroscience. 2018;12:52.

23. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. Nature Reviews Neuroscience. 2013;14(6): 401-16.

24. Makizako H, Liu-Ambrose T, Shimada H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, et al. Moderate-intensity physical activity, hippocampal volume, and memory in older adults with mild cognitive impairment. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2015;70(4):480-6.

25. Huuha AM, Norevik CS, Moreira JBN, Kobro-Flatmoen A, Scrimgeour N, Kivipelto M, et al. Can Exercise Training Teach Us How to Treat Alzheimer's disease? Ageing Research Reviews. 2022:101559.

26. Carvalho A ,Rea IM, Parimon T, Cusack BJ. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. Clinical interventions in aging. 2014;9:661.

27. Leem YH, Lim HJ, Shim SB, Cho JY, Kim BS, Han PL. Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies. Journal of neuroscience research. 2009;87(11):2561-70.

28. Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau Y-S, Eriksen JL. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. Molecular neurodegeneration. 2014;9(1):1-17 .

29. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, et al. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. Annals of neurology. 2010;68(3):311-8.

30. Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. Neurobiology of aging. 2005;26(4):511-20.

31. Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. Neurobiology of disease. 2013;57:47-55.

32. Hallage T, Krause MP, Haile L, Miculis CP, Nagle EF, Reis RS, et al. The effects of 12 weeks of step aerobics training on functional fitness of elderly women. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2010;24(8):2261-6.

33. Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. European Journal of Neuroscience. 2011;33(7):1264-74.

34. Siamilis S, Jakus J, Nyakas C, Costa A, Mihalik B, Falus A, et al. The effect of exercise and oxidant–antioxidant intervention on the levels of neurotrophins and free radicals in spinal cord of rats. Spinal Cord. 2009;47(6):453-7.

35. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. Neuroscience. 2010;167(3):588-97.

36.Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. Journal of Alzheimer's Disease. 2015;43(1):81-91.

37. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;22(2):569-79.

38. Ruiz-González D, Hernández-Martínez A, Valenzuela PL, Morales JS ,Soriano-Maldonado A. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021.

39. Lin T-W ,Shih Y-H, Chen S-J, Lien C-H, Chang C-Y, Huang T-Y, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. Neurobiology of learning and memory. 2015;118:189-97.

40. Cefis M, Prigent-Tessier A, Quirié A, Pernet N, Marie C, Garnier P. The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. Brain Structure and Function. 2019;224(6):1975-85.

41. Lezi E, Lu J, Burns JM, Swerdlow RH. Effect of exercise on mouse liver and brain bioenergetic infrastructures. Experimental physiology. 2013;98(1):207.

42. Cechetti F, Fochesatto C, Scopel D, Nardin P, Gonçalves CA, Netto CA, et al. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. Brain research. 2008;1188:182-8.

43. Kim MW, Bang MS, Han TR, Ko YJ, Yoon BW, Kim JH, et al. Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain. Brain research. 2005;1052(1):16-21.

44. Żebrowska A ,Hall B, Maszczyk A, Banaś R, Urban J. Brain-derived neurotrophic factor, insulin like growth factor-1 and inflammatory cytokine responses to continuous and intermittent exercise in patients with type 1 diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2.36-144:126;018

45. Ma X, Hamadeh MJ, Christie BR, Foster JA, Tarnopolsky MA. Impact of treadmill running and sex on hippocampal neurogenesis in the mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2012;7(4):e36048.

46. Marosi K, Felszeghy K, Mehra RD, Radák Z, Nyakas C. Are the neuroprotective effects of estradiol and physical exercise comparable during ageing in female rats? Biogerontology. 2012;13(4):413-27.

47. Whiteman AS, Young DE, He X, Chen TC, Wagenaar RC, Stern CE, et al. Interaction between serum BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults. Behavioural brain research. 2014;259:302-12.

48. Tracy TE, Gan L. Acetylated tau in Alzheimer's disease: An instigator of synaptic dysfunction underlying memory loss :Increased levels of acetylated tau blocks the postsynaptic signaling required for plasticity and promotes memory deficits associated with tauopathy. Bioessays. 2017;39(4):1600224.

49. Rueb U, Stratmann K, Heinsen H, Seidel K, Bouzrou M, Korf H-W. Alzheimer's disease: characterization of the brain sites of the initial tau cytoskeletal pathology will improve the success of novel immunological anti-tau treatment approaches. Journal of Alzheimer's Disease. 2017;57(3):683-96.

50. Soheili M, Tavirani MR, Salami M. Clearance of amyloid beta plaques from brain of Alzheimeric rats by lavandula angustifolia. 2012.

51. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers ,differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. Nature medicine. 2020;26(3):379-86.

52. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. The Lancet Neurology. 2020;19(5):422-33.

53. Jensen CS, Portelius E, Siersma V, Høgh P, Wermuth L, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta and tau concentrations are not modulated by 16 weeks of moderate-to high-intensity physical exercise in patients with Alzheimer disease. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2016;42(3-4):146-58.

54. Marlatt MW, Potter MC, Bayer TA, van Praag H, Lucassen PJ. Prolonged running, not fluoxetine treatment, increases neurogenesis, but does not alter neuropathology, in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. Neurogenesis and Neural Plasticity: Springer; 2013. p. 313-40.

55. Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roigé S, Camins A, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. Journal of Applied Physiology. 2011;111(5):1380-90.

56. Mohammadi ZF, Khezri A, Ebrahimzadeh M. The effects of voluntary exercise on a running wheel and allium paradoxum on tau protein in the cerebellum of diabetic rats. Journal of Isfahan Medical School. 2012;30(185). (in persian)