

## Research Paper

# A review of the effects of exercise on improving memory, learning and reducing the risk factors for Alzheimer's disease

Omidreza Salehi <sup>1\*</sup>, Mahboubeh Yousefian <sup>2</sup>, Masoud Kiani <sup>3</sup>, Zahra Mosalanejad<sup>4</sup>, Mehdi Noura<sup>5</sup>

1-Department of Physical Education and Sport Sciences, Kurdistan University, Sanandaj, Iran

2-Department of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Khorasgan Branch, Khorasgan, Iran

3-Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Kermanshah Branch, Kermanshah, Iran

4-Department of Physical Education, Zand Higher Education Institute, Shiraz, Shiraz, Iran.

5-Department of physical education and sport science, Islamic azad University, shiraz Branch, shiraz, Iran

**Received:** 31/1/2022

**Revised:** 6/3/2022

**Accepted:** 15/5/2022

Use your device to scan and read the article online



**DOI:**

[10.30495/varzesh.2021.1946016.1028](https://doi.org/10.30495/varzesh.2021.1946016.1028)

**Keywords:**

Exercise, Neurotrophin, Memory, Learning, Alzheimer's disease

## **Abstract**

**Introduction:** Alzheimer's disease is the most common age-related disease. The main features of this disease include the formation of beta-amyloid plaques (A $\beta$ ) outside the cell and interconnected filaments inside the neuron consisting of filaments containing the phosphorylated form of the Tau microtubule protein. Neurotrophic factors are widely expressed in the brain, but are significantly reduced in the brains of Alzheimer's patients. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of exercise on neurotrophin function, psychological disorders and reduction of risk factors for Alzheimer's disease.

**Methods:** For this purpose, all-encompassing search was carried out using keywords Exercise training ,Memory ,Alzheimer's risk factors, etc., in some well-known databases including Web of Science ,Pubmed ,Google scholar ,SID.IR ,Mageiran without year limit. The articles were then categorized based on the effect of exercise activity on memory and learning as well as risk factors for Alzheimer's disease.

**Results:** The results of this review study indicate that exercise, depending on the type and intensity, improves cognitive function in Alzheimer's disease by mechanisms of improving neurotrophins and total antioxidant capacity.

**Conclusion:** It seems that long-term and regular exercise has a beneficial effects on neurotrophin mechanisms, improving antioxidant capacity, as well as memory and learning in Alzheimer's disease; however, these effects depend on the intensity and length of the training period, and the mechanism of exercise on oxidative stress in brain tissue is not yet well understood.

**Citation:** Salehi O., Yousefian M., Kiani M., Mosalanejad Z., Noura M.; A review of the effects of exercise on improving memory, learning and reducing the risk factors for Alzheimer's disease. Res Sport Sci Med Plants. 2022; 2 (7):1-11

**Corresponding author:** Omidreza Salehi

**Address:** Department of Physical Education and Sport Sciences, Kurdistan University, Sanandaj, Iran

**Tell:** 09179963351

**Email:** Omidreza.67salehi@gmail.com

## مقاله پژوهشی

# مروری بر اثرات تمرینات ورزشی در بهبود حافظه، یادگیری و کاهش عوامل خطر زای بیماری آلزایمر

امیدرضا صالحی<sup>۱\*</sup>، محبوبه یوسفیان<sup>۲</sup>، مسعود کیانی<sup>۳</sup>، زهرا مصلی نژاد<sup>۴</sup>، مهدی نورا<sup>۵</sup>

- ۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه کردستان، سنندج، ایران  
 ۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان خوراسگان، ایران  
 ۳- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه، کرمانشاه، ایران  
 ۴- گروه تربیت بدنی موسسه آموزش عالی زند شیراز، شیراز، ایران.  
 ۵- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

## چکیده

**مقدمه:** بیماری آلزایمر شایع ترین بیماری وابسته به سن می باشد. شاخصه اصلی این بیماری شامل تشکیل پلاک ها آمیلوئیدی بتا ( $A\beta$ ) در خارج از سلول و رشته های در هم تنیده داخل نورونی متشکل از رشته های حاوی فرم فسفریله ی پروتئین میکروتوبولی تائو ( $Tau$ ) می باشد. عوامل نروتروفیک به طور گسترده ای در مغز بیان می شود، اما به میزان قابل توجهی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می یابد. لذا هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات تمرینات ورزشی بر عملکرد نروتروفین ها، اختلالات روانشناختی و کاهش عوامل خطر زای بیماری آلزایمر می باشد.

**روش ها:** به این منظور در تمامی بانک های اطلاعاتی بخصوص Google, Pubmed, Web of Science, Alzheimer, Memory, Exercise training, Mageiran, SID, IR, scholar با کلید واژه های risk factors و غیره، بدون محدودیت سال جستجو انجام گرفت. سپس مقالات بر اساس فعالیت ورزشی بر حافظه و یادگیری و همچنین عوامل خطر زای بیماری آلزایمر دسته بندی شدند.

**یافته ها:** نتایج مطالعات حاکی از آن است که تمرینات ورزشی وابسته به نوع و شدت با بهبود نروتروفین ها و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام منجر به بهبود عملکرد شناختی در بیماری آلزایمر می گردد.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد تمرینات ورزشی در طولانی مدت و منظم اثر مطلوبی بر مکانیسم های نروتروفینی، بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی، حافظه و یادگیری در بیماری آلزایمر دارند؛ با این حال این اثرات وابسته به شدت و طول دوره تمرین است و مکانیسم تمرینات ورزشی بر استرس اکسیداتیو در بافت مغز هنوز به خوبی مشخص نشده است.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۱

تاریخ داوری: ۱۴۰۰/۱۲/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۲/۲۵

از دستگاه خود برای اسکن و خواندن مقاله به صورت آنلاین استفاده کنید



DOI:

[10.30495/varzesh.2021.194601.6.1028](https://doi.org/10.30495/varzesh.2021.194601.6.1028)

## واژه های کلیدی:

تمرینات ورزشی، نروتروفین ها، حافظه، یادگیری، بیماری آلزایمر

\* نویسنده مسوول: امیدرضا صالحی

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

تلفن:

پست الکترونیکی: Omidreza.67salehi@gmail.com

## مقدمه

میزان آسیب وابسته است و گزارش شده است که تمرین با شدت متوسط و بالا اثر معنی‌داری بر  $A\beta$  در موش‌های آزمایشگاهی ندارد (۱۶). نوع تمرین نیز عامل مهمی در بهبود عملکرد و سلامت در شرایط اختلالات نروژنراتیو دارد و تمرینات استقامتی در شیب مثبت و منفی نیز از لحاظ محافظتی مغز می‌توانند اثرات مطلوبی داشته باشند (۱۷). به گونه‌ای که تمرین در شیب مثبت و منفی موجب افزایش بیان هیپوکامپی سروتونین در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر گردید (۱۸)؛ درحالی‌که فقط تمرین در شیب مثبت توانست موجب کاهش آستانه درد موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر گردد (۱۹). تمرین ورزشی هوازی بلند مدت موجب افزایش حجم هیپوکامپ و غلظت BDNF گردید (۲۰). در مطالعه‌ای دیگر محققین نشان دادند ۱۲ هفته تمرین ورزشی از طریق فعال‌سازی مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ کیناز<sup>۱۲</sup> و پروتئین کیناز - B موجب افزایش بیان BDNF کورتکس می‌شود (۲۱).

## اثر تمرینات ورزشی بر حافظه و یادگیری

ورزش تغییرپذیری سیناپسی را از طریق القای فاکتورهای رشد مرکزی و میحطی، آشارهای فاکتور رشد و نوروتروفین‌ها به طور مستقیم بر ساختار سیناپسی و تقویت سیناپسی افزایش می‌دهد (۲۲-۲۴). همچنین ورزش موجب بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی دورن‌زا و تنظیم کاهشی گیرنده‌های گلوتامات، زنده ماندن نوروهای دوپامینرژیک در جسم سیاه، بهبود سیگنالینگ BDNF، شکل‌پذیری و انتقال سیناپسی می‌گردد (۲۲، ۲۴ و ۲۵)، علاوه بر این نقش سیستم‌های سروتونرژیک، نورآدورژیک و هیستامینورژیک پیرامون اثرات سودبخش ورزش بر جایگاه یادگیری گزارش شده است، زیرا گروهی از نوروپیتیدها، تمرین‌های همئوستاتیک ضروری در برگیرنده استرس، سیکل خواب و بیداری، اشتها، حافظه و یادگیری را مهار می‌کند (۲۶-۲۸). همچنین ورزش در موش‌های صحرایی باعث افزایش تعداد سلول‌های جدید در هیپوکامپ، افزایش فعالیت الکتریکی، بهبود ناقلین عصبی، کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش آپوپتوز شده و موجب بهبودی عمل مغز، بهبود حافظه و یادگیری گردید (۲۰، ۲۹-۳۱). تحقیقات موجود از ظرفیت و پتانسیل ورزش برای بهبود نتایج شناختی از مسیر ایجاد سازگاری‌های ساختاری یا فیزیولوژیک مانند افزایش نورونز تسهیل شده با BDNF و

بیماری آلزایمر<sup>۱</sup> (AD) نوعی زوال عقل است که به سرعت در حال افزایش است و میلیون‌ها انسان در سراسر دنیا را به کام مرگ می‌فرستد (۱). تجمع پپتید آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) و پروتئین‌های Map-Tau از عوامل اصلی پاتوژنز بیماری AD می‌باشد (۲ و ۳). به عبارتی افزایش پپتیدهای آمیلوئید بتا<sup>۲</sup> ( $A\beta$ ) به ویژه  $A\beta_{1-42}$  که در نتیجه تجزیه پروتئولیتیک بی در پی پروتئین پیشرو بتا آمیلوئید<sup>۳</sup> (APP) توسط فعالیت آنزیم گاما<sup>۴</sup> و بتا سکریتاز<sup>۵</sup> تولید می‌شوند (۴). از سویی نوروتروفین‌ها نقش مهمی در تکثیر، تمایز، نگهداری، شکل‌پذیری و بقا و عملکرد سلول‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارند (۵). عامل رشد عصبی<sup>۶</sup> (NGF)، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز<sup>۷</sup> (BDNF)، نوروتروفین<sup>۳</sup>-<sup>۸</sup> (NT-3) و نوروتروفین<sup>۴/۵</sup>-<sup>۹</sup> (NT4/5) از مهمترین نوروتروفین‌ها هستند که نقص در عملکرد آنها در مغز و به ویژه هیپوکامپ به اختلال زودرس حافظه در بیماری AD منجر می‌شود (۵-۸). BDNF اثر خود را از طریق دو گیرنده پروتئینی تیروزین کیناز<sup>۹</sup> B (TrkB) و گیرنده عامل رشد عصب با میل ترکیبی کم<sup>۱۰</sup> (LNGFR) در سطح سلول اعمال می‌کند (۹). و بیماری آلزایمر نوعی اختلال نروژنراتیو<sup>۱۱</sup> است که با اختلال عملکرد شناختی و حافظه، تجمع پپتید آمیلوئید- $\beta(A\beta)$  همراه است و تخریب نوروتروفین‌ها و گیرنده‌های آن از مکانیسم‌های پیشرونده در اختلال سلول‌های عصبی به شمار می‌آیند (۱۰-۱۲). وجود پلاک‌های آمیلوئید و پروتئین تائو هیپرفسفریله در شکنج‌های نوروفیبریلاری از دلایل اصلی آسیب سلولی به نرون‌های عصبی بوده و در بیماری آلزایمر نقش دارند (۱۳ و ۱۴). با توجه به نقش تغییر سبک زندگی؛ اثرات مطلوب فعالیت‌های بدنی بر عملکرد شناختی که در مطالعات گذشته انجام شده است. در این مطالعه مروری به بررسی مکانیسم فعالیت‌های ورزشی بر بهبود حافظه و یادگیری و کاهش عوامل خطرزا در بیماری آلزایمر پرداخته‌ایم.

## ورزش و بیماری آلزایمر

محققین بر این باورند که تغییر سبک زندگی، انجام فعالیت‌های ورزشی می‌تواند با بهبود عملکرد سلولی-مولکولی مغز، افزایش جریان خون مغز موجب افزایش مقاومت مغز به آسیب‌های نورونی به بهبود عوامل شناختی و فیزیولوژیکی منجر شود (۱۵ و ۱۶). هر چند تغییرات عوامل خطرزا به شرایط بیماری آلزایمر و

8 Neurotrophin-3  
9 Tyrosine Kinase Receptor B  
10 Low-Affinity Nerve Growth Factor Receptor  
11 Neurodegenerative  
12 Phosphatidylinositol 3- Kinases

1 Alzheimer's disease  
2 Amyloid beta  
3 amyloid precursor protein  
4  $\gamma$ -secretase  
5  $\beta$ -secretase  
6 Nerve Growth Factor  
7 Brain-Derived Neurotrophic Factor

نوروپلاستی<sup>۱</sup> تغییرات نوروترانسمیترها، بهبود عملکرد رگها و کاهش استرس و التهاب و پیشرفت حساسیت انسولین، افزایش سطوح اپی نفرین، تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی پشتیبانی می کند (۳۲).

## اثر تمرینات ورزشی بر عوامل خطر زای بیماری آلزایمر

کاهش حجم هیپوکامپ مغز همراه با افزایش سن با سطح فعالیت جسمانی افراد ارتباط دارد (۳۳-۳۵). مستندات بدست آمده از مطالعات بلند مدت نشان می دهند که فعالیت ورزشی عملکرد شناختی افراد را در دوران سالمندی افزایش می دهد. در عین حال بعضی مطالعات نیز نشان دهنده این تاثیر مثبت ورزش و فعالیت بدنی نبودند (۳۶). افزایش تحرک بدنی باعث افزایش فعالیت مغز به خصوص در ناحیه هیپوکامپ (مرکز حافظه و یادگیری) می شود، در نتیجه آثار ثانویه بیماری آلزایمر را کاهش می دهد (۳۷).

## بحث

فعالیت بدنی و ورزش موجب بهبود یادگیری و حافظه، عملکرد شناختی، نورونز را تحت تاثیر می شود و با کاهش آسیب های مغزی ناشی از بیماری آلزایمر و حتی خطر ابتلا به آلزایمر و زوال عقل را موجب می شود (۳۴-۳۸). کاهش بیان ژن BDNF باعث ایجاد مشکلاتی در عملکرد سیناپسی شده و منجر به از دست دادن حافظه و آلزایمر می شود از سوی دیگر، فعالیت کولینرژیک با تمرینات بدنی و تنظیم سیستم کولینرژیک افزایش می یابد و علاوه بر این عملکرد نوروتروفین ها و گیرنده های آن بهبود می یابد (۳۹ و ۴۰). نقش حیاتی ورزش در هموستاز کلیسم فعال سازی PLCG منجر به سیگنال دهی مرتبط با IP3 و DAG می شود IP3 باعث آزاد شدن کلسیم از ذخایر داخل سلولی، IP3، تکثیر، تمایز و بقای نورون ها به ویژه در هیپوکامپ، کاهش سطوح گونه های فعال اکسیژن (ROS)، تعدیل ردوکس سلولی، کاهش التهاب نورونی، کاهش TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۱- $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )، افزایش نیتریک اکسید سنتتاز در اندوتلیال عروق مغزی، افزایش BDNF، کاهش پروتئین APP، مهارت-بتا-سکرتاز<sup>۲</sup> و گاما سکرتاز<sup>۳</sup> می گردد (۲۷ و ۴۱). سطح پروتئین BDNF نقش مهم در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارد. BDNF به طور گسترده ای در سرتاسر مغز بیان می شود، در حالی که در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می یابد (۳۰ و ۴۲). اما تمرین هوازی اثر معنی داری بر افزایش سطح پروتئین BDNF در هیپوکامپ و آمیگدال موش های ترا ریخته آلزایمری (APP/PS1) نداشت (۳). آسیب به

DNA و مسیرهای بیان ژنی کمتر تحت تاثیر تمرین قرار می گیرند؛ زیرا برای این سازگاری در سطح سلول و هسته نورونی مدت زمان بیشتری نیاز است. مطالعات محدودی در ارتباط با آسیب DNA در بافت مغز متعاقب بیماری آلزایمر پرداخته وجود دارد، ولی تمرینات ورزشی وابسته به طول مدت تمرین و فرکانس آن اثرات مطلوبی DNA نورون ها دارند؛ از آنجا که آسیب DNA به ظرفیت بازسازی سلولی وابسته است، تمرینات ورزشی از مسیر نوروتروفینی BDNF شروع می کند، این نوروتروفین به گیرنده کیناز B تروپومیوزین متصل شده و مسیر داخل سلولی خود را از طریق فسفوریله کردن cAMP حلقوی متصل به پروتئین (CREB) ادامه می دهد که این امر موجب تعدیل بیان آپولیپوپروتئین E1 (ApoE1)، افزایش ۸-اگزوگوانین DNA کلیکوزیلاز-۱ که به مهار ۸-هیدروکسی-۲-دوکسی گوانوزین و کاهش عوامل متیل کننده ی DNA می شود (۴۳). همچنین نوع فعالیت ورزشی اثرات متفاوتی بر فعال سازی BDNF/TrkB از مسیر فعال سازی زیر واحد های cPKC $\alpha$  و PKC $\beta$ 1 در فضای سیناپسی دارد (۴۴). نشان داده شده است که فعالیت های ورزشی منظم از طریق فعال شدن سیستم آنتی اکسیدانی موجب بهبود یادگیری و حافظه در رت ها می شود. تاثیر نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی در بخش دیگر ممکن است از طریق تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین ها صورت گیرد. این پروتئین ها موجب افزایش قابلیت احیا (رژنراسیون) سلول های عصبی می شوند (۴۵-۴۷). فعالیت ورزشی موجب تنظیم افزایشی تولید نوروپپتیدها و نوروتروفین ها، مانند نوروتنسنین و BDNF در مغز می شود. این انتقال دهنده های عصبی در بقای سلول های عصبی، تمایز، اتصال و شکل پذیری سیناپسی درگیرند (۱۲ و ۴۸). بررسی دو نوع تمرین مقاومتی و استقامتی بر سطوح BDNF و کورتیزول موش های نشان داد تمرین مقاومتی سبب افزایش BDNF می شود و اثر تمرین مقاومتی مطلوب تر از تمرین استقامتی بود (۴۹). ولی ده هفته تمرین مقاومتی اثر معنی داری بر BDNF نداشت. پایین بودن شدت و نیز کوتاه بودن طول فعالیت (یک جلسه) را عامل عدم تغییر سطح BDNF معرفی کردند و بیان داشتند احتمالاً محرک تمرینی باید از آستانه شدت و مدت لازم برخوردار باشد تا بتواند افزایش غلظت BDNF را به دنبال داشته باشد (۵۰). همچنین ۵ ماه دویدن اختیاری بر روی چرخ دوار منجر به کاهش معنی داری در پلاک های خارج سلولی A $\beta$  در قشر قدامی (۳۸ درصد) و مرکز هیپوکامپ شد (۱۴). این مطالعه تاییدی بر یافته مطالعه حاضر دارد که تمرینات ورزشی طولانی مدت در سازگاری های ژنتیکی و کاهش عوامل خطر زا مفید هستند. زیرا ورزش

کردن منجر به تغییر در سطح رونویسی تعدادی از ژن های شناخته شده در ارتباط با فعالیت نورونی، ساختمان سیناپسی و ساخت نوروترانسمیترها می شود که در فرایند پردازش حافظه مهم است (10).

### نتیجه گیری

به نظر می رسد تمرینات ورزشی منظم و بلند مدت با فرکانس بالا (تعداد جلسات تمرین در هفته) موجب کاهش عوامل خطرزا، بهبود عملکرد نوروتروفین ها، بهبود مسیرهای ژنتیکی می شود. ولی انجام مطالعات بیشتر در زمینه سازگاری های ژنتیکی ناشی از ورزش در مدل های بیماری آلزایمر ضروری به نظر می رسد.

### مقدمه

بیماری آلزایمر<sup>1</sup> (AD) نوعی زوال عقل است که به سرعت در حال افزایش است و میلیون ها انسان در سراسر دنیا را به کام مرگ می فرستد یا هزینه های سنگین اقتصادی و روانی بر دوش این بیماران یا خانواده های آنها وارد می کند (1). دو علت آسیب شناسی این بیماری به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است که عامل اول، تجمع پپتید آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) است (که رسوبات به صورت پلاک آمیلوئیدی می توانند درون مغز تجمع کنند و تشکیل پلاک های پیری دهند) و دومین عامل، تجمع پروتئین های Map-Tau می باشد (که به شکل نوروفیبریل های درهم پیچیده می باشد) (2,3). عوامل گوناگونی در ابتلا به بیماری آلزایمر نقش دارند، اما محققین معتقدند یکی از اصلی ترین عامل ابتلا به بیماری آلزایمر را افزایش پپتیدهای آمیلوئید بتا<sup>2</sup> ( $A\beta$ ) به ویژه  $A\beta_{1-42}$  می دانند که در نتیجه تجزیه پروتئولیتیک پی در پی پروتئین پیشرو بتا آمیلوئید<sup>3</sup> (APP) توسط فعالیت آنزیم گاما<sup>4</sup> و بتا سکرناز ( $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase) تولید می شوند (4). نوروتروفین ها مهم ترین عوامل نوروفیکی شناخته شده در سیستم عصبی هستند که نقش مهمی در تکثیر، تمایز، نگهداری، شکل پذیری و بقا و عملکرد سلول های عصبی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارند (5). خانواده نوروتروفین های پلی پپتیدی، شامل NGF، BDNF، نوروتروفین-3 (NT-3) و نوروتروفین-4/5 (NT4/5) هستند (6,7). اختلال زود رس حافظه در بیماری آلزایمر ممکن است به سطح پروتئین BDNF در هیپوکامپ مربوط باشد (5,8) و اثر خود را از طریق دو گیرنده پروتئینی تیروزین کیناز  $B^6$  (TrkB) و گیرنده عامل رشد عصب

با میل ترکیبی کم<sup>7</sup> (LNGFR) در سطح سلول اعمال می کند (9). بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو<sup>8</sup> است که با اختلاف عمیق عملکرد های شناختی و حافظه همراه می باشد تجمع پپتید آمیلوئید- ( $A\beta$ ) به شکل پلاک های آمیلوئید در مغز یک رویداد اولیه در بیماری آلزایمر است که ظاهراً منجر به تخریب عصبی با اختلال شناختی و عملکردی می شود (10). نقش پلاک های آمیلوئید در پیشرفت بیماری توسط مطالعات انواع ژنتیکی غیرمعمولی که رسوب  $A\beta$  را افزایش یا کاهش می دهند (11,12). وجود پلاک های آمیلوئید در اوایل بیماری، احتمال پیشرفت از اختلال شناختی خفیف به زوال عقل را افزایش می دهد. پیشرفت بیماری آلزایمر دومین علامت بارز نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر، وجود پیچ های نوروفیبریلاری درون سلولی است که حاوی پروتئین تاو هیپرفسفریله شده است (13). مدل های بیماری کنونی نشان می دهند که  $A\beta$  باعث آسیب شناسی تاو می شود، با یک تعامل پیچیده و هم افزایی بین  $A\beta$  و tau که در مراحل بعدی ظاهر می شود و منجر به پیشرفت بیماری آلزایمر می شود (14).

### ورزش و بیماری آلزایمر

محققین بر این باورند که تغییر سبک زندگی، و انجام فعالیت های ورزشی اثرات محافظتی بر مغز دارد (15). به گونه ای که فعالیت های ورزشی می تواند با بهبود عملکرد سلولی مولکولی مغز، افزایش جریان خون مغز موجب افزایش مقاومت مغز به آسیب های نورونی گردد و از این طریق به بهبود عوامل شناختی و فیزیکی مرتبط با مغز گردد (15). به گونه ای که در مطالعه فریدریکسن<sup>9</sup> و همکاران تمرین با شدت متوسط و بالا اثر معنی داری بر  $A\beta$  در موش های آزمایشگاهی نداشت (16). اما اخیراً توجه محققین به اثر تمرینات استقامتی در شیب های مختلف بر سلامت مغز جلب شده است، به نظر می رسد نوع انقباض متفاوت و شدت های متفاوت تمرینات در شیب مثبت و منفی نیز از لحاظ محافظتی مغز می توانند اثرات مطلوبی داشته باشند (17). به گونه ای که تمرین در شیب مثبت و منفی موجب افزایش بیان هیپوکامپی سروتونین در موش های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر گردید (18)؛ در حالی که در مطالعه حسینی<sup>10</sup> و همکاران فقط تمرین در شیب مثبت توانست موجب کاهش آستانه درد موش های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر گردد (19). اریکسون<sup>11</sup> و همکاران نشان داده اند که تمرین ورزشی هوازی

8 Neurodegenerative

9 Frederiksen et al.,

10 Hosseini et al.,

11 Erickson et al.,

1 Alzheimer's disease

2 Amyloid beta

3 amyloid precursor protein

4  $\gamma$ -secretase

5 Neurotrophin-3

6 Tyrosine Kinase Receptor B

7 Low-Affinity Nerve Growth Factor Receptor

فعالیت های منظم بدنی نه تنها موجب ارتقای سلامت بدن و کاهش عوامل خطر زا و بیماری ها می شود، به علاوه، با اثر کردن بر ساختار مغز باعث بهبود کارکرد حافظه نیز می شود (28). تحقیقات نشان داده اند که ورزش در موش های صحرایی باعث افزایش تعداد سلول های جدید در هیپوکامپ شده و موجب بهبودی عمل مغز می شود (29). همچنین در مطالعات فیزیولوژیک نشان داده شده است که حرکات بدنی فعالیت الکتریکی هیپوکامپ را افزایش می دهد که علت آن می تواند تغییر فعالیت نورونی و ناقلین عصبی باشد (20). بررسی اثر ورزش هوازی در موش های صحرایی نشان می دهد که ورزش یادگیری فضایی و دانسیته نورونی هیپوکامپ را در شکتج دندانه دار<sup>۳</sup> و قسمت های دیگر هیپوکامپ بدون تغییر در میزان آپوپتوزیس<sup>۴</sup> افزایش می دهد و باعث بهبودی حافظه کوتاه مدت می گردد (30). در مطالعه سینایی و همکاران در سال ۲۰۱۸ نقش مداخله گر پروتکل ورزش هوازی (با شدت و طول زمان های اجرای گوناگون) برای ارزیابی حافظه کوتاه مدت رت های نر ویستار، بررسی شد، به طوری که ده هفته تمرین هوازی زیر بیشینه، به بهبود یادگیری و حافظه موش های صحرایی انجامید (31). به طور کلی تحقیقات موجود از ظرفیت و پتانسیل ورزش برای بهبود نتایج شناختی از مسیر ایجاد سازگاری های ساختاری یا فیزیولوژیک مانند افزایش نورونز تسهیل شده با فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و نوروپلاستی<sup>۵</sup> تغییرات نوروترانسمیترها، بهبود عملکرد رگ ها و کاهش استرس و التهاب و پیشرفت حساسیت انسولین، افزایش سطوح اپی نفرین، تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی پشتیبانی می کند (32).

### اثر تمرینات ورزشی بر عوامل خطر زای بیماری

#### آلزامر

آلزامر و سایر بیماری های همراه با جنون یکی از علل اصلی ابتلا به بیماری ها و مرگ و میر می باشند که میلیون ها انسان در حال افزایش سن را تحت تاثیر قرار داده است (33). تحقیقات زیادی به منظور پیشگیری و به تاخیر انداختن بیماری در حال انجام است. محققین بدنبال راه کارهایی برای بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا، طولانی کردن زندگی مستقل در آنها و کاهش هزینه های اقتصادی و مشکلات اجتماعی بیماری هستند (34). مبنای بیولوژیکی تاثیر ورزش در بهبود عملکرد مغز ممکن است از طریق بهبود جریان خون مغزی و افزایش گردش اکسیژن و افزایش فاکتور رشد فیبروبلاست<sup>۶</sup> در هیپوکامپ باشد (35). مطالعات اخیر

در یک دوره ۱ تا ۲ ساله، ۲ درصد حجم هیپوکامپ را افزایش می دهد. آنها نشان داده اند که این افزایش حجم همراستا با افزایش غلظت BDNF سرم است (20). در مطالعه ای دیگر محققین اثر ۱۲ هفته تمرین ورزشی روی نوار گردان را روی بیان BDNF کورتکس و عملکرد شناختی موش های نراریخته آلزامری مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که تمرینات ورزشی از طریق فعال سازی مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ کیناز<sup>۱</sup> و پروتئین کیناز - B موجب افزایش بیان BDNF کورتکس موش های آلزامری شده می شود (21).

### اثر تمرینات ورزشی بر حافظه و یادگیری

مطالعات روی آزمودنی های انسانی و حیوانات نشان می دهد که ورزش بسیاری از جنبه های عملکرد مغز را هدف قرار داده و دارای آثار گسترده ای بر سلامت کلی مغز می باشد (22). ورزش تغییرپذیری سیناپسی را از طریق تاثیر مستقیم بر ساختار سیناپسی و تقویت سیناپسی افزایش می دهد (23). مکانیزم اصلی میانجی این منافع گسترده ورزشی روی مغز، القای فاکتورهای رشد مرکزی و محیطی و آبشارهای فاکتور رشد است که جریان تغییر ساختاری و عملکرد را پیش می برد. فاکتورهای نوروتروفیک (NTFs) پروتئین های ترشحی هستند که با اتصال به گیرنده های هدفشان مانع از کاهش سلول های عصبی می شوند (24). از طرف دیگر تمرین بدنی فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی دورن را در مغز افزایش می دهد و باعث تنظیم کاهش گیرنده های گلوتامات که در سمیت تحریکی نقش دارند، می گردد. اجرای ورزش در آزمودنی های انسانی باعث زنده ماندن نرون های دوپامینرژیک در جسم سیاه می شود و از این طریق سنتر دوپامین افزایش می یابد (25). شواهد نشان می دهد که تغییرات در سیگنالینگ BDNF برای اثرگذاری ورزش بر شکل پذیری هیپوکامپی ضروری است و می تواند شکل پذیری و انتقال سیناپسی را تعدیل کند، چرا که بلوک کردن این مسیر سیگنالینگ حافظه و یادگیری ناشی از ورزش را مهار می کند (22). نقش سیستم های سروتونورژیک، نورآدنورژیک و هیستامینورژیک پیرامون اثرات سودبخش ورزش بر جایگاه یادگیری را نشان می دهد، زیرا گروهی از نوروپپتیدها، تمرین های همئوستاتیک ضروری در بر گیرنده استرس، سیکل خواب و بیداری، اشتها، حافظه . یادگیری را مهار می کند (26). مداخلات ورزش باعث تعدیل نورونز هیپوکامپ، کاهش استرس اکسیداتیو، رگ زایی مغز و تغییرات گوناگون مرفولوژی می شود (27). تحقیق مروری بیجه<sup>۲</sup> و همکاران آشکار نمود که کسب آمادگی هوازی به دنبال

5 Neuroplasticity  
6 Fibroblast growth factor

1 Phosphatidylinositol 3- Kinases  
2 Bijeh et al.  
3 Dentate gyrus  
4 Apoptosis

عامل نوروتروفیک مشتق از مغز به طور گسترده ای در سرتاسر مغز افراد بزرگسال بیان می شود، در حالی که به طور قابل توجهی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می یابد (30,42). لین<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۵) تاثیر ۱۰ هفته تمرین هوازی بر متغیرهای مرتبط با آلزایمر در هیپوکامپ و آمیگدال موش های تراریخته آلزایمری (APP/PS1) بررسی کردند. نتایج 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 ندارد (3). تعداد کمی مطالعه وجود دارد که به بررسی اثر تمرینات مختلف بر آسیب DNA در بافت مغز پرداخته باشد، با این حال محققین نشان داده اند که تمرینات هوازی، قدرتی و ترکیبی اثرات مطلوبی بر نورون ها دارند؛ اگرچه نقش تمرین در شیب های متفاوت هنوز ناشناخته است. از آنجا که آسیب DNA به ظرفیت بازسازی سلولی وابسته است، تمرینات ورزشی از مسیر نوروتروفینی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) شروع می کند، این نوروتروفین به گیرنده کیناز B ترپومیزین متصل شده و مسیر داخل سلولی خود را از طریق فسفوریله کردن cAMP حلقوی متصل به پروتئین (CREB) ادامه می دهد که این امر موجب تعدیل بیان آپولیپروتئین E1 (APE1)، افزایش ۸-اگزوگوانین DNA گلیکوزیلاز-۱ که به مهار ۸-هیدروکسی-۲-دزوکسی گوانوزین و کاهش عوامل متیل کننده ی DNA می شود (43). همچنین نوع فعالیت ورزشی اثرات متفاوتی بر فعال سازی BDNF/TrkB از مسیر فعال سازی زیر واحد های cPKC $\alpha$  و PKC $\beta$  در فضای سیناپسی دارد (44). نتایج تحقیقات کوتمان<sup>۴</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان می دهد که فعالیت های ورزشی به حفظ سلامت مغز و بهبود عملکرد شناختی کمک می کند، و می تواند در محافظت از سیستم عصبی مرکزی و بهبود عملکرد یادگیری موثر باشد (45). یکی از مکانیسم های احتمالی در زمینه قابلیت محافظتی تمرینات ورزشی می تواند ظرفیت مسدود کردن رادیکال های آزاد باشد (46). نشان داده شده است که فعالیت های ورزشی منظم از طریق فعال شدن سیستم آنتی اکسیدانی موجب بهبود یادگیری و حافظه در رت ها می شود. تاثیر نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی در بخش دیگر ممکن است از طریق تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین ها صورت گیرد. این پروتئین ها موجب افزایش قابلیت احیا (رژنراسیون) سلول های عصبی می شوند (47). نشان داده شده است سطوح ژنی BDNF و فاکتور رشد عصبی (NGF) پس از چند هفته ورزش مداوم، تنظیم افزایشی می شوند. تنظیم افزایشی این پروتئین ها پس از تمرین ورزشی با کاهش آسیب ها و اختلالات

نشان می دهند کاهش حجم هیپوکامپ مغز همراه با افزایش سن با سطح فعالیت جسمانی افراد ارتباط دارد (34). مستندات بدست آمده از مطالعات بلند مدت نشان می دهند که فعالیت ورزشی عملکرد شناختی افراد را در دوران سالمندی افزایش می دهد. در عین حالیکه بعضی مطالعات نیز نشان دهنده این تاثیر مثبت ورزش و فعالیت بدنی نبودند (36). افزایش تحرک بدنی باعث افزایش فعالیت مغز به خصوص در ناحیه هیپوکامپ (مرکز حافظه و یادگیری) می شود، در نتیجه آثار ثانویه بیماری آلزایمر را کاهش می دهد (37).

## بحث

اعتقاد بر این است که روند آسیب در بیماری آلزایمر از قسمت هیپوکامپ مغز به عنوان ساختار اصلی در تثبیت حافظه و یادگیری فضائی آغاز می شود و ناحیه ای می باشد که وظیفه پردازش اطلاعات لازم برای شکل دهی حافظه را عهده دار است (38). مطالعات متعددی در مورد مزایای فعالیت بدنی و ورزش بر عملکرد مغز مانند بهبود یادگیری و حافظه، عملکرد شناختی، نوروترنژن و بهبودی از آسیب های مغزی انجام شده است و همه آنها نتایج سودمندی را نشان می دهند. اثر ورزش منظم تاثیر مثبتی بر توانایی شناختی داشته و حتی خطر ابتلا به آلزایمر و زوال عقل را کاهش می دهد (27). مطالعات ثابت کرده اند که کاهش بیان ژن BDNF باعث ایجاد مشکلاتی در عملکرد سیناپسی شده و منجر به از دست دادن حافظه و آلزایمر می شود (39). از سوی دیگر، فعالیت کولینرژیک با تمرینات بدنی و تنظیم سیستم کولینرژیک افزایش می یابد و در شکل پذیری نورون ها نقش دارد (40). نقش حیاتی ورزش در هموستاز کلیسم فعال سازی PLCG منجر به سیگنال دهی مرتبط با IP3 و DAG می شود IP3 باعث آزاد شدن کلسیم از ذخایر داخل سلولی می شود، با این حال مهمترین مسیر در نورون ها IP3 است مسیری که منجر به تکثیر، تمایز و بقای نورون ها به ویژه در هیپوکامپ، که منجر به بهبود حافظه بلند مدت می شود (27). همچنین در مطالعه ای دیگر محققین عنوان نمودند که فعالیت منظم ورزشی با مکانیسم کاهش سطوح گونه های فعال اکسیژن (ROS)، تعدیل ردوکس سلولی، کاهش التهاب نورونی، کاهش عامل نکروز دهنده ی تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و اینترلوکین ۱- آلفا (IL-1 $\alpha$ )، افزایش نیتریک اکسید سنتتاز در اندوتلیال عروق مغزی و همچنین افزایش BDNF موجب کاهش پروتئین APP، مهار بتا-سکرتاز<sup>۱</sup> و گاما سکرتاز<sup>۲</sup> می گردد (41). شواهد نشان می دهد که سطح پروتئین BDNF نقش مهم در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارد.

تعدادی از ژن های شناخته شده در ارتباط با فعالیت نورونی، ساختمان سیناپسی و ساخت نوروترانسمیترها می شود که در فرایند پردازش حافظه مهم است (10).

### نتیجه گیری

به نظر می رسد تمرینات ورزشی منظم و بلند مدت با فرکانس بالا (تعداد جلسات تمرین در هفته) موجب کاهش عوامل خطر زا، بهبود عملکرد نوروتروفین ها، بهبود مسیرهای ژنتیکی می شود. با این حال انجام مطالعات بیشتر در زمینه سازگاری های ژنتیکی ناشی از ورزش در مدل های بیماری آلزایمر ضروری به نظر می رسد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاقی پژوهش

مطالعه حاضر براساس اصول اخلاقی اجرا شد.

#### حامی مالی

هزینه های مطالعه حاضر توسط نویسندگان مقاله تامین شد.

#### مشارکت نویسندگان

طرح و ایده پردازی: امیدرضا صالحی، محبوبه یوسفیان؛ روش شناسی تحقیق: امیدرضا صالحی، محبوبه یوسفیان، زهرا مصلی نژاد و مسعود کیانی؛ نظارت و نگارش نهایی: محبوبه یوسفیان

#### تعارض منابع

بنابر اظهار نویسندگان مقاله حاضر فاقد هرگونه تعارض منابع بوده است.

نورولوژیکی همراه خواهد بود (12). فعالیت ورزشی موجب تنظیم افزایشی تولید نوروپپتیدها و نوروتروفین ها، مانند نوروتنسنین و BDNF در مغز می شود. این انتقال دهنده های عصبی در بقای سلول های عصبی، تمایز، اتصال و شکل پذیری سیناپسی درگیرند (48). رواسی<sup>۱</sup> و همکاران به بررسی دو نوع تمرین مقاومتیو استقامتی بر سطوح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و کورتیزول موش های نر پرداختند و اشاره کردند که تمرین مقاومتی سبب افزایش معنادار سطح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز می شود و تمرینات مقاومتی نسبت به تمرینات استقامتی موجب افزایش بیشتر سطح عمل نوروتروفیک مشتق از مغز می شود (49) گوبکینت<sup>۲</sup> و همکاران اثر تمرینات مقاومتی ده هفته ای بر پاسخ عامل نوروتروفیک مشتق از مغز سرمی را در یک جلسه تمرین، مطالعه کردند محققان در پایان تغییر معناداری در غلظت سرمی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز مشاهده نکردند. محققان پایین بودن شدت و نیز کوتاه بودن طول فعالیت (یک جلسه) را عامل عدم تغییر سطح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز معرفی کردند و بیان داشتند احتمالاً محرک تمرینی باید از آستانه شدت و مدت لازم برخوردار باشد تا بتواند افزایش غلظت عامل نوروتروفیک مشتق از مغز را به دنبال داشته باشد (50). ادردال<sup>۳</sup> و همکاران نشان دادند که ۵ ماه دوییدن اختیاری بر روی چرخ دوار منجر به کاهش معنی داری در پلاک های خارج سلولی A $\beta$  درقشر قدامی (۳۸ درصد) و قشر واقع در سطح هیپوکمپ (۵۳ درصد) و هیپوکمپ (۴۰ درصد) شد (14). اطلاعات جدید نشانگر آن است که ورزش کردن منجر به تغییر در سطح رونویسی

## References

- Mouchlis VD, Melagraki G, Zacharia LC, Afantitis A. Computer-aided drug design of  $\beta$ -secretase,  $\gamma$ -secretase and anti-tau inhibitors for the discovery of novel alzheimer's therapeutics. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. [DOI: 10.3390/ijms21030703] [PMCID: PMC7038192]
- Hong-Qi Y, Zhi-Kun S, Sheng-Di C. Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: focused on considerations targeting A $\beta$  and tau [Internet]. 2012. Available from: <http://www.translationalneurodegeneration.com/content/1/1/21>. [DOI: 10.1186/2047-9158-1-21] [PMCID: PMC3514124]
- Lin TW, Shih YH, Chen SJ, Lien CH, Chang CY, Huang TY, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2015 Feb 1;118:189–97. [DOI: 10.1016/j.nlm.2014.12.005] [PMID: 25543023]
- Durrant CS, Ruscher K, Sheppard O, Coleman MP, Özen I. Beta secretase 1-dependent amyloid precursor protein processing promotes excessive vascular sprouting through NOTCH3 signalling. *Cell Death Dis.* 2020 Feb 1;11(2). [DOI: 10.1038/s41419-020-2288-4] [PMCID: PMC7005019]
- Girotra P, Behl T, Sehgal A, Singh S, Bungau S. Investigation of the Molecular Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Neuroscience.* Humana Press Inc.; 2021. [DOI: 10.1007/s12031-021-01824-8] [PMID: 34424488]
- Diniz BS, Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease:

1 Ravasi et al.,  
2 Goekint et al.,



- Physiopathology and beyond. Vol. 13, NeuroMolecular Medicine. 2011. p. 217–22. [doi: 10.1007/s12017-011-8154-x] [PMID: 21898045]
7. Géral C, Angelova A, Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: Emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Vol. 5, Pharmaceutics. MDPI AG; 2013. p. 127–67. [DOI: 10.3390/pharmaceutics5010127] [PMCID: PMC3834942]
8. Ismail NA, Leong Abdullah MFI, Hami R, Ahmad Yusof H. A narrative review of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on cognitive performance in Alzheimer's disease. Vol. 38, Growth Factors. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 210–25. [doi: 10.1080/08977194.2020.1864347.] [PMID: 33427532]
9. Elesawy BH, Raafat BM, Al Muqbal A, Abbas AM, Sakr HF. The Impact of Intermittent Fasting on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin 3, and Rat Behavior in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. 2021; Available from: [DOI: 10.3390/brainsci11020242] [PMCID: PMC7918995]
10. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016 Jun;8(6):595–608. [doi: 10.15252/emmm.201606210] [PMID: 27025652]
11. Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gutierrez Gomez M, Langois CM, et al. Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional study. JAMA Neurol. 2015 Mar 1;72(3):316–24. [DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3314] [PMCID: PMC4355261]
12. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson P V., Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. Nature. 2012 Aug 2;488(7409):96. [doi: 10.1038/nature11283.] [PMID: 22801501]
13. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, et al. Amyloid-assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline A multicenter study [Internet]. 2012. Available from: www.neurology.org [DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182661f74] [PMCID: PMC3468774]
14. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021 May 6;384(18):1691–704. [doi: 10.1056/NEJMoa2100708] [PMID: 33720637]
15. Veldema J, Jansen P. Ergometer Training in Stroke Rehabilitation: Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 101, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. W.B. Saunders; 2020. p. 674–89. [doi: 10.1016/j.apmr.2019.09.017] [PMID: 31689416]
16. Frederiksen KS, Madsen K, Andersen BB, Beyer N, Garde E, Høgh P, et al. Moderate- to high-intensity exercise does not modify cortical  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv. 2019 Jan 1;5:208–15. [DOI: 10.1016/j.trci.2019.04.006] [PMCID: PMC6556817]
17. Oriquat GA, Ali MA, Mahmoud SA, Eid RMHM, Hassan R, Kamel MA. Improving hepatic mitochondrial biogenesis as a postulated mechanism for the antidiabetic effect of spirulina platensis in comparison with metformin. Appl Physiol Nutr Metab. 2019;44(4):357–64. [DOI: 10.1139/apnm-2018-0354] [PMID: 30208279]
18. Gad AS, Khadrawy YA, El-Nekeety AA, Mohamed SR, Hassan NS, Abdel-Wahhab MA. Antioxidant activity and hepatoprotective effects of whey protein and Spirulina in rats. Nutrition [Internet]. 2011;27(5):582–9. [DOI: 10.1016/j.nut.2010.04.002] [PMID: 20708378]
19. Hosseini SA, Salehi OR, Farzanegi P, Farkhaie F, Darvishpour AR, Roozegar S. Interactive Effects of Endurance Training and Royal Jelly Consumption on Motor Balance and Pain Threshold in Animal Model of the Alzheimer Disease. Arch Neurosci. 2020 Mar 25;7(2). [doi: 10.5812/ans.91857]
20. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb 15;108(7):3017–22. [doi: 10.1073/pnas.1015950108] [PMID: 21282661]
21. Choi JS, Lee CK. Maintenance of cellular ATP level by caloric restriction correlates chronological survival of budding yeast. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2013;439(1):126–31. Available from: [DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.014] [PMID: 23942118]
22. 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. Vol. 128, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd; 2021. p. 394–405. [DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.025] [PMID: 34087277]
23. Jamali A, Shahrbanian S, Morteza Tayebi S. The Effects of Exercise Training on the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of the Randomized Controlled Trials. Vol. 19, Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. Springer; 2020. p. 633–43. [DOI: 10.1007/s40200-020-00529-w] [PMCID: PMC7271339]
24. Hellman M, Arumäe U, Yu LY, Lindholm P, Peränen J, Saarma M, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) has a

- unique mechanism to rescue apoptotic neurons. *J Biol Chem.* 2011 Jan 28;286(4):2675–80. [DOI: 10.1074/jbc.M110.146738] [PMCID: PMC3024763]
25. Gao J, Zhao L, Wang J, Zhang L, Zhou D, Qu J, et al. C-phycoyanin ameliorates mitochondrial fission and fusion dynamics in ischemic cardiomyocyte damage. *Front Pharmacol.* 2019;10(JUN):1–13. [DOI: 10.3389/fphar.2019.00733] [PMCID: PMC6611522]
26. Zare A, Nowzari V, Karimi-Jashni T. Coping with Exercise Induced Spatial Memory Improvement in Morphine Dependent Rats by Inhibiting Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J Zabol Med Sch [Internet].* 2021;4(2):61–9. Available from: <http://jzms.ir>
27. Jafarzadeh G, Shakerian S, Farbood Y, Ghanbarzadeh M. Effects of eight weeks of resistance exercises on neurotrophins and trk receptors in Alzheimer model male wistar rats. *Basic Clin Neurosci.* 2021 Jun 1;12(3):349–60. [DOI: 10.32598/bcn.2021.2067.1]
28. Barbieri E, Guescini M, Calcabrini C, Vallorani L, Diaz AR, Fimognari C, et al. Creatine Prevents the Structural and Functional Damage to Mitochondria in Myogenic, Oxidatively Stressed C2C12 Cells and Restores Their Differentiation Capacity. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016. [DOI: 10.1155/2016/5152029] [PMCID: PMC5005540]
29. Kumar R, Kumar KJ, Benegal V, Roopesh BN, Ravi GS. Effects of an integrated intervention program for alcoholism (IIPA) on learning, memory and quality of life (QOL) in persons with alcohol dependence at the Centre for Addiction Medicine, Bengaluru, India. *J Heal Res.* 2021;
30. Chang W, Fa H, Xiao D, Wang J. MicroRNA-184 alleviates insulin resistance in cardiac myocytes and high fat diet-induced cardiac dysfunction in mice through the LPP3/DAG pathway. *Mol Cell Endocrinol [Internet].* 2020;508(December 2019):110793. Available from: [DOI: 10.1016/j.mce.2020.110793] [PMID: 32229289]
31. Sinaei M, Nazem F, Alaei H, Talebi A. Investigating the intervention of long-term aerobic exercise on the passive avoidance memory in male rats. *J Isfahan Med Sch.* 2018 May 1;36(470):194–200. [DOI:10.22122/jims.v36i470.9710]
32. Kennedy G, Hardman RJ, MacPherson H, Scholey AB, Pipingas A. How Does Exercise Reduce the Rate of Age-Associated Cognitive Decline? A Review of Potential Mechanisms. Vol. 55, *Journal of Alzheimer's Disease.* IOS Press; 2016. p. 1–18. [DOI: 10.3233/JAD-160665] [PMID: 27636853]
33. Meng Q, Lin MS, Tzeng IS. Relationship Between Exercise and Alzheimer's Disease: A Narrative Literature Review. Vol. 14, *Frontiers in Neuroscience.* Frontiers Media S.A.; 2020. [DOI: 10.3389/fnins.2020.00131] [PMCID: PMC7113559]
34. Frederiksen KS, Gjerum L, Waldemar G, Hasselbalch SG. Effects of Physical Exercise on Alzheimer's Disease Biomarkers: A Systematic Review of Intervention Studies. *J Alzheimer's Dis.* 2018;61(1):359–72. [DOI: 10.3233/JAD-170567] [PMID: 29154278]
35. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. Vol. 62, *Ageing Research Reviews.* Elsevier Ireland Ltd; 2020. [DOI: 10.1016/j.arr.2020.101108] [PMID: 32561386]
36. Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: A systematic review. Vol. 26, *International Psychogeriatrics.* 2014. p. 9–18. [DOI: 10.1017/S1041610213001385] [PMID: 23962667]
37. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci.* 2013;5(NOV). [DOI: 10.3389/fnagi.2013.00075] [PMCID: PMC3825180]
38. Theurey P, Connolly NMC, Fortunati I, Basso E, Lauwen S, Ferrante C, et al. Systems biology identifies preserved integrity but impaired metabolism of mitochondria due to a glycolytic defect in Alzheimer's disease neurons. *Aging Cell.* 2019 Jun 1;18(3). [DOI: 10.1111/accel.12924] [PMCID: PMC6516149]
39. Diederich K, Bastl A, Wersching H, Teuber A, Strecker JK, Schmidt A, et al. Effects of different exercise strategies and intensities on memory performance and neurogenesis. *Front Behav Neurosci.* 2017 Mar 16;11. [DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00047] [PMCID: PMC5352691]
40. Suijo K, Inoue S, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Ishibashi H, et al. Resistance exercise enhances cognitive function in mouse. *Int J Sports Med.* 2013;34(4):368–75. [DOI: 10.1055/s-0032-1323747] [PMID: 23041964]
41. Ebrahimi K, Majdi A, Baghaiee B, Hosseini SH, Sadigh-Eteghad S. Physical activity and beta-amyloid pathology in Alzheimer's disease: A sound mind in a sound body. Vol. 16, *EXCLI Journal.* Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors; 2017. p. 959–72. [DOI: 10.17179/excli2017-475] [PMCID: PMC5579405]
42. Fan CH, Liu WL, Cao H, Wen C, Chen L, Jiang G. O6-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of temozolomide-resistant gliomas. Vol. 4, *Cell Death and Disease.* 2013. [DOI: 10.1038/cddis.2013.388] [PMCID: PMC4648381]
43. Vilela T, De Andrade V, Radak Z, De Pinho R. The role of exercise in brain DNA damage. Vol. 15,

- Neural Regeneration Research. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020. p. 1981–5. [DOI: 10.4103/1673-5374.282237] [PMCID: PMC7716049]
44. Hurtado E, Cilleros V, Nadal L, Simó A, Obis T, Garcia N, et al. Muscle contraction regulates bdnf/trkb signaling to modulate synaptic function through presynaptic cPKC $\alpha$  and cPKC $\beta$ i. *Front Mol Neurosci.* 2017 May 18;10. [DOI: 10.3389/fnmol.2017.00147] [PMCID: PMC5436293]
45. de las Heras N, Klett-Mingo M, Ballesteros S, Martín-Fernández B, Escribano Ó, Blanco-Rivero J, et al. Chronic exercise improves mitochondrial function and insulin sensitivity in brown adipose tissue. *Front Physiol.* 2018;9(AUG):1–10. [DOI: 10.3389/fphys.2018.01122] [PMCID: PMC6107710]
46. Hoffman-Goetz L, Spagnuolo PA. Effect of repeated exercise stress on caspase 3, Bcl-2, HSP 70 and CuZn-SOD protein expression in mouse intestinal lymphocytes. *J Neuroimmunol.* 2007 Jul;187(1–2):94–101. [DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.04.012] [PMID: 17561270]
47. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, Fang H, Tian LB, Zhou DH, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 May;227(1):93–100. [DOI: 10.1007/s00213-012-2942-3] [PMID: 23263460]
48. Kim B-K, Shin M-S, Kim C-J, Baek S-B, Ko Y-C, Kim Y-P. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *J Exerc Rehabil.* 2014 Feb 28;10(1):2–8. [DOI: 10.12965/jer.140086] [PMCID: PMC3952831]
49. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med.* 2007;4(3):485–94. [DOI: 10.1371/journal.pmed.0040076] [PMCID: PMC1808482]
50. Goekint M, De Pauw K, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Sep;110(2):285–93. [DOI: 10.1007/s00421-010-1461-3] [PMID: 20467874]