

تأثیر تمرین مقاومتی بر تعادل حرکتی موش‌های آلزایمری تحت درمان با دونپزیل

غلامحسین جعفرزاده^{۱*} - احمد ولی‌زاده^۲ - ایمان فتحی^۳

۱. استادیار، دانشگاه صنعتی خاتم‌الانبیاء (ص) بهبهان، بهبهان، ایران ۲. عضو هیأت علمی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی،

دانشگاه فنی و حرفه‌ای، تهران، ایران ۳. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج)،

رفسنجان، ایران

(تاریخ دریافت : ۱۴۰۰/۰۷/۱۷ ، تاریخ تصویب : ۱۴۰۱/۰۴/۱۳)

چکیده

بیماری آلزایمر یک اختلال مغزی پیش‌رونده است که موجب آسیب به مناطق مغزی دخیل در تثبیت حافظه و دیگر نواحی شناختی می‌شود. دونپزیل داروی ضد آلزایمر و یک مهارکننده غیررقابتی برگشت‌پذیر آنزیم کولین استیل استراز است. از عوارض جانبی دونپزیل سرگیجه و کاهش تعادل و گرفتگی عضلات است. در این تحقیق تجربی ۶۰ سر موش صحرائی نر بالغ با میانگین وزن ۲۳۰-۲۸۰ گرم انتخاب و به دو گروه اصلی آلزایمری و کنترل تقسیم شدند. حیوانات در گروه کنترل نرمال سالیین دریافت کردند و در گروه آلزایمری به وسیله تزریق داخل بطنی STZ آلزایمری شدند. نمونه‌ها به شش زیرگروه: ۱. کنترل-غیرفعال، ۲. کنترل-تمرین، ۳. آلزایمر-غیرفعال، ۴. آلزایمر-تمرین، ۵. آلزایمر-دونپزیل-غیرفعال و ۶. آلزایمر-دونپزیل-تمرین تقسیم شدند. دونپزیل به صورت روزانه و با دوز ۱/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم به گروه‌های تحت درمان خورانده شد. تمرین شامل بالا بردن وزنه از نردبان بود. موش‌ها پس از ۲۴ ساعت از آخرین جلسه تمرین روی دستگاه روتارود قرار گرفتند و زمان فعالیت آنها روی دستگاه ثبت شد. در این پژوهش از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ به منظور مقایسه گروه‌ها استفاده شد. نتایج نشان داد که در موش‌های آلزایمری مصرف داروی دونپزیل موجب کاهش معنادار تعادل حرکتی شد ($P=0.013$). همچنین در موش‌های آلزایمری تحت درمان با داروی دونپزیل اجرای هشت هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش معنادار تعادل حرکتی شد ($P=0.039$). به نظر می‌رسد انجام تمرینات مقاومتی با تقویت عضلات، نوروژنزی، افزایش تعداد فاکتورهای نوروتروفیک مربوط به بقا، تمایز و تغییر سیناپس‌های عصبی موجب بهبود تعادل حرکتی در موش‌های آلزایمری تحت درمان با دونپزیل شده و این نوع تمرینات می‌تواند جهت کاهش عوارض مربوط به کاهش تعادل در بیماران آلزایمری در دوران مصرف دونپزیل توصیه شود.

واژه‌های کلیدی

آلزایمر، تمرین مقاومتی، تعادل حرکتی، دونپزیل، موش صحرائی.

مقدمه

مبتلا به آلزایمر دچار اختلال می‌کنند، هرچند نتایج متناقضی در تعداد محدودی از تحقیقات انجام گرفته در این موضوع به دست آمد (۱۰، ۱۱).

فعالیت ورزشی می‌تواند یک مکانیسم محافظتی غیرتهاجمی و غیردارویی را در برابر بیماری‌ها و ناتوانی‌های عصبی عضلانی ایجاد کند. همچنین برای حفظ عملکرد و ساختار سیناپس و ریکاوری نورون‌های آسیب دیده اهمیت بسزایی دارد (۱۲، ۱۳). فعالیت ورزشی همچنین می‌تواند در موش‌های پیر، تغییرات مورفولوژیکی و از دست رفتن عصب را در عضلات اسکلتی کاهش دهد (۱۴). در همین زمینه مشخص شده است که فعالیت ورزشی بخشی از تأثیرات خود را بر اعصاب محیطی و اتصال عصبی-عضلانی، از طریق تحریک بیان عوامل رشدی، افزایش بیوتنز میتوکندریایی (۱۵، ۱۶) و افزایش سرعت و میزان انتقال آکسونی (۱۷) اعمال می‌کند. تمرین به‌طور مثبتی بر کارکردهای مغز مانند توانایی شناختی اثر می‌گذارد (۱۸). تحقیقات انجام گرفته نشان می‌دهند افرادی که فعالیت‌های بدنی متوسط دارند، نسبت به افراد کم‌تحرک کمتر در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های ذهنی قرار دارند، این مسئله نشان می‌دهد که فعالیت بدنی فواید جسمانی و روان‌شناختی دارد (۱۹، ۲۰). از طرف دیگر، به نظر می‌رسد بین عملکرد شناختی و حرکتی ارتباطی وجود دارد، به گونه‌ای که هرگونه اختلال در عوامل شناختی بر عملکردهای عصبی اثر می‌گذارد و سبب بروز اختلال در عملکرد حرکتی می‌شود، بر عکس احتمال دارد افزایش قابلیت‌های جسمانی بر عملکرد شناختی اثر بگذارد (۲۱). همچنین با افزایش سن، قدرت عضلانی به‌طور پیش‌رونده‌ای کاهش می‌یابد. از آنجا که قدرت عضلانی از عوامل مهم در حفظ تعادل و جلوگیری از نوسانات پوسچری است، کاهش این فاکتور

بیماری آلزایمر از اصلی‌ترین و شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی است که موجب از بین رفتن حافظه و عملکرد فکری و جسمانی می‌شود (۱). نورون‌های کولینرژیک به‌طور ویژه‌ای در بیماری آلزایمر دچار آسیب می‌شوند (۲). این نورون‌ها از قاعده مغز جلویی، ناحیه‌ای به نام هسته قاعده‌ای مگنوسولولاریس^۱ نشأت می‌گیرند و مناطق مختلف قشر را عصبدهی می‌کنند (۳). فرضیه کولینرژیک بیماری آلزایمر بیان می‌کند که سطح کاهش شناختی در بیماری آلزایمر به‌طور مستقیم با کاهش نورون‌های کولینرژیک در NBM در ارتباط است (۴). در حمایت از این فرضیه، سطح آنزیم استیل کولین ترانسفراز به‌طور چشمگیری در هیپوکامپ و قشر فرونتال کاهش یافت و تعداد نورون‌های کولینرژیک NBM به‌طور معناداری در شرایط بیماری آلزایمر پایین‌تر بود (۵). از دست دادن عملکرد کولینرژیک علت اصلی بیماری آلزایمر است (۶، ۷). از این رو راهبرد درمانی انتخابی، افزایش سطح استیل کولین‌آدر مغز افراد مبتلا به این بیماری با استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز^۲ مانند داروی دونپزیل^۴ است. این داروها تجزیه استیل کولین سیناپسی را کاهش داده، توانایی آن را برای تحریک گیرنده‌های پس سیناپسی طولانی‌تر می‌کند و الگوی طبیعی آزاد شدن استیل کولین در مغز را تقویت می‌کنند (۸). عوارض جانبی دونپزیل بیشتر در ارتباط با دستگاه گوارش از جمله اسهال و استفراغ و همچنین سرگیجه و غش است. دوبینی و گرفتگی عضلات نیز مشاهده شده است، ولی هیچ‌گونه سمیت کبدی در طول ۱۹۲ هفته درمان با دونپزیل وجود نداشته است و روی بافت‌های محیطی اثر کم دارد (۹). داروهای درمانی از جمله دونپزیل، تعادل و عملکرد راه رفتن را در بیماران مسن‌تر

3. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEI)
4. Donepezil

1. Nucleus basalis of magnocellularis (NBM)
2. Acetylcholine (Ach)

موش‌ها توزین شده و با استفاده از کتامین (۱۰٪) با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۲٪) با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی، بی‌هوش شدند. STZ با دوز ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در بطن تزریق شد (۲۵)، مراحل مذکور در موش‌های گروه شم نیز به همین صورت انجام گرفت و فقط به جای تزریق STZ از سرم فیزیولوژیک استفاده شد.

بررسی حافظه اجتنابی غیرفعال: دو هفته پس از تزریق STZ، به منظور بررسی یادگیری و حافظه و تأیید ایجاد مدل آلزایمر از روش یادگیری اجتنابی غیرفعال استفاده شد. دستگاه شاتل باکس: این دستگاه به شکل جعبه مستطیلی است که به دو قسمت یکسان به ابعاد ۲۰*۲۰*۳۰ سانتی‌متر تقسیم شده است و از جنس پلکسی است. کف هر جعبه متشکل از میله‌های فلزی موازی به قطر ۵/۲ میلی‌متر و با فاصله ۸ میلی‌متر از همدیگر است. در موقع آموزش اگر نیاز به شوک الکتریکی باشد، از طریق همین میله‌ها اعمال می‌شود. جهت ارتباط میان دو جعبه پنجره‌ای کوچک به ابعاد ۸*۵/۶ سانتی‌متر تعبیه شده که در مواقع لزوم باز یا بسته می‌شود. این دستگاه دارای یک قسمت کنترل کننده است که با تنظیم شدت، مدت و فرکانس میزان شوک الکتریکی لازم به پاهای حیوان اعمال می‌شود (۲۶، ۲۷).

مصرف دونپزیل: در دو گروه از موش‌ها که شامل گروه آلزایمر-دونپزیل و گروه آلزایمر-دونپزیل-تمرین بودند، دونپزیل ۱۰ میلی‌گرم ساخت شرکت داروسازی جالینوس به صورت روزانه و با دوز یک‌ونیم میلی‌گرم در کیلوگرم خورنده شد (۲۸).

تمرین مقاومتی: در گروه‌های تمرین رت‌ها به مدت هشت هفته و هر هفته سه روز تمرین می‌کردند.

سبب برهم خوردن تعادل در افراد می‌شود (۲۲). بر اساس نتایج تحقیقات با افزایش سن، کاهش عملکرد عصبی-عضلانی با از دست دادن قدرت و توده عضلانی، استقامت قلبی-عروقی و تحرک مفصلی همراه است (۲۳). فعالیت ورزشی کنترل وضعیتی، ظرفیت هوازی و عملکردهای حرکتی را در بیماران مبتلا به آلزایمر بهبود می‌بخشد. ورزش روشی ایمن و مؤثر برای درمان اختلالات جسمی در بیماران مبتلا به آلزایمر است و به راحتی می‌تواند در برنامه‌های مختلف برای مدیریت بیماری آلزایمر ادغام شود (۲۴). بنابراین تحقیق حاضر در پی بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر روی تعادل حرکتی در موش‌های آلزایمری تحت درمان با دونپزیل است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی، آزمایش‌ها روی ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با وزن ۲۳۰-۲۸۰ گرم تهیه شده از مرکز تکثیر حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز انجام گرفت. حیوانات در اتاقی با دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و آب و غذای آزادانه نگهداری شدند.

حیوانات به دو گروه اصلی کنترل و STZ تقسیم شدند. حیوانات در گروه‌های کنترل و STZ، به ترتیب نرمال سالین و STZ را به صورت تزریق داخل بطنی (ICV) دریافت کردند. سپس به شش زیرگروه: ۱. کنترل-غیرفعال، ۲. کنترل-تمرین، ۳. آلزایمر-غیرفعال، ۴. آلزایمر-تمرین، ۵. آلزایمر-دونپزیل-غیرفعال و ۶. آلزایمر-دونپزیل-تمرین تقسیم شدند.

ایجاد مدل آلزایمری: پس از چند روز مراقبت از حیوانات و زیر نظر گرفتن و اطمینان از سلامت آنها،

حیوان روی میله افقی چرخنده در حال چرخش که سرعت آن از پنج دور در دقیقه شروع و در مدت ۴۵ ثانیه به ۳۰۰ دور در دقیقه می‌رسید، قرار گرفت و زمان حفظ تعادل و باقی ماندن روی میله برای هر حیوان ثبت می‌شد. ابتدا به هر حیوان دو بار فرصت برای عادت کردن و تطابق با دستگاه داده می‌شد و سپس سه بار دیگر حیوان روی دستگاه قرار می‌گرفت و میانگین زمان به دست آمده محاسبه می‌شد (۳۱).

روش آماری

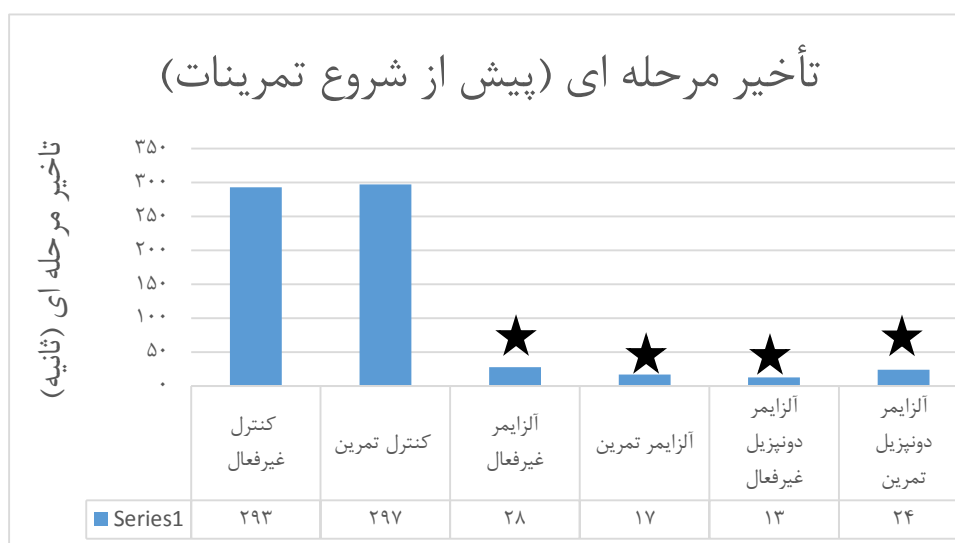
در این پژوهش از آزمون تحلیل واریانس یکراهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ به منظور مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

زمان تأخیر ورود به جعبه تاریک در قبل از تمرینات مقاومتی در گروه‌های آلزایمری نسبت به گروه‌های کنترل کاملاً معنادار بوده است (نمودار ۱).

بدین منظور وزنه‌ها داخل یک کیسه پارچه‌ای قرار داده شده و کیسه با چسب پارچه‌ای بیمارستانی به دم آنها متصل می‌شد، که باید این وزنه را از نردبانی با ۲۶ پله‌ای بالا می‌بردند. در هر بار بالا رفتن این حیوانات ۱۳ بار با دست و پای چپ و ۱۳ بار با دست و پای راست وزنه الحاقی را لیفت می‌کردند. گروه‌های تمرین‌کننده هر هفته به صورت دقیق وزن می‌شدند و وزنه تمرینی هر موش بر اساس وزن انتخاب می‌شد. وزنه تمرینی این گروه‌ها با ۳۰ درصد وزن بدنشان شروع شد و به تدریج طی هفت هفته به ۱۵۰ درصد وزن بدن افزایش یافت. افزایش این وزنه‌ها از هفته اول تا چهارم، هر هفته ۳۰ درصد وزن بدن و در سه هفته بعد، هر هفته ۱۰ درصد وزن بدن بود. هفته آخر نیز وزنه‌ها ثابت بود (۲۹). ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، جهت بررسی وضعیت تعادل موش‌ها از آزمون روتارود استفاده شد.

آزمون روتارود: برای بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر فعالیت‌های تعادلی و قدرت هماهنگی حرکتی بین اندام‌ها همانند اراجو و همکاران از دستگاه روتارود استفاده شد (۳۰). برای ارزیابی فعالیت تعادلی توسط این دستگاه،



نمودار ۱. مقایسه زمان تأخیر در ورود به جعبه تاریک (شاتل باکس) پیش از تمرین مقاومتی

★: اختلاف معنادار با گروه کنترل-غیرفعال

آلزامر-دونپزیل-غیرفعال افزایش معناداری داشت ($P < 0/05$). همچنین میانگین تغییرات وزن گروه آلزامر-تمرین در هفته‌های پایانی نسبت به گروه آلزامر-غیرفعال افزایش معناداری داشت ($P < 0/05$). نتایج تحلیل‌های آماری نشان داد که میانگین تغییرات وزن گروه کنترل-تمرین نسبت به گروه کنترل-غیرفعال معنادار نبود ($P > 0/05$) (جدول ۱).

در بررسی تغییرات وزن موش‌های صحرایی اختلاف معناداری در وزن اولیه موش‌ها در گروه‌های مورد بررسی وجود نداشت ($P > 0/05$), اما در پایان تحقیق، میانگین تغییرات وزن گروه آلزامر-دونپزیل غیرفعال به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل-غیرفعال بود ($P < 0/05$). از طرفی هشت هفته تمرین مقاومتی مانع از کاهش وزن ناشی از القای آلزامر شد و میانگین تغییرات وزن گروه آلزامر-دونپزیل-تمرین در هفته‌های پایانی نسبت به گروه

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار وزن بدن موش‌های گروه‌های مختلف

گروه‌ها	القای آلزامر	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
وزن (گرم)	آلزامر-دونپزیل غیرفعال	۲۱۱/۱۳±۴/۷	۲۰۵/۱۳±۴/۱	۱۹۸/۱۰±۰/۲	۱۹۰/۱۰±۱/۱	۱۸۵/۱۰±۵/۴	۱۷۲/۹±۳/۳	۱۶۰/۸±۱/۱	۱۴۱/۷±۰/۴
	آلزامر-دونپزیل-تمرین	۲۱۲/۹±۱/۶	۲۱۰/۹±۶/۶	۲۰۳/۸±۳/۷	۱۹۵/۶±۰/۸	۱۹۷/۶±۴/۹	۱۹۸/۴±۹/۱	۲۰۰/۸±۰/۴	۲۰۵/۹±۹/۰
	کنترل-تمرین	۱۹۹/۱۱±۵/۵	۱۹۸/۱۰±۵/۳	۲۰۳/۱۰±۵/۱	۲۰۷/۱۰±۹/۲	۲۱۶/۹±۹/۱	۲۲۱/۸±۳/۱	۲۲۷/۸±۸/۶	۲۳۵/۸±۹/۳
وزن (گرم)	کنترل-غیرفعال	۲۰۱/۱۰±۳/۳	۲۰۶/۱۱±۸/۴	۲۱۴/۱۱±۶/۱	۲۲۲/۱۰±۴/۱	۲۲۹/۹±۳/۱	۲۳۵/۸±۹/۹	۲۴۲/۸±۸/۱	۲۴۹/۹±۸/۳
	آلزامر-تمرین	۲۰۴/۷±۷/۱	۲۰۷/۴±۶/۴	۲۰۷/۸±۳/۱	۲۰۸/۶±۷/۱	۲۱۲/۹±۴/۲	۲۱۴/۳±۹/۳	۲۱۸/۳±۷/۱	۲۲۰/۴±۸/۳
	آلزامر-غیرفعال	۲۰۶/۷±۴/۲	۲۰۵/۴±۴/۴	۲۰۵/۳±۵/۱	۲۰۴/۷±۸/۱	۲۰۲/۱±۶/۳	۲۰۰/۴±۵/۹	۱۹۸/۷±۶/۵	۱۹۲/۱±۴/۴

با توجه به اینکه مهم‌ترین پیش فرض‌های استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکراهه رعایت شده، نتایج اجرای این آزمون در جداول ۲ و ۳ ارائه شده است.

جدول ۲. میانگین زمان حفظ تعادل در گروه‌های مختلف

شاخص آماری			
گروه	تعداد	میانگین (ثانیه)	انحراف استاندارد
کنترل-غیرفعال	۱۰	۴۳۳/۵۳	۶۰/۵۸۰
کنترل-تمرین	۱۰	۴۲۲/۵۳	۵۸/۱۶۲
آلزامی-غیرفعال	۱۰	۴۱۰/۶۷	۵۵/۱۹۶
آلزامی-تمرین	۱۰	۵۴۰/۸۷	۳۹/۵۷۲
آلزامی-دونپزیل-غیرفعال	۱۰	۱۶۴/۷۳	۴۲/۸۵۸
آلزامی-دونپزیل-تمرین	۱۰	۴۰۳/۵۳	۴۸/۲۱۱

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس یکراهه برای بررسی معناداری تفاوت میانگین‌ها

منبع	DF	Ss	Ms	F	Sig	Eta
بین‌گروهی	۵	۱۱۸۲۹۶۷/۹۲۲	۲۳۶۵۹۳/۵۸۴			
درون‌گروهی	۸۴	۳۲۸۲۸۴۷/۲	۳۹۰۸۱/۵۱۴	۶/۰۵۴	۰/۰۰۱	۰/۲۶۵
کل	۸۹	۴۴۵۶۸۱۵/۱۲۲				

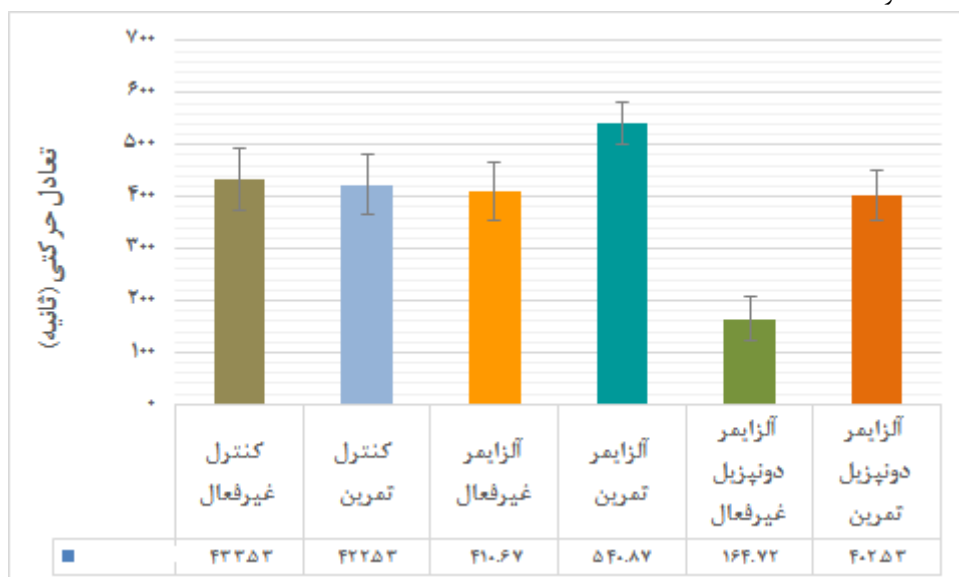
نتایج آزمون تعقیبی توکی در جدول ۴ ارائه شده است.

جدول ۴. مقایسه چندگانه آزمون تعقیبی توکی

گروه	گروه‌ها	میانگین دو گروه	انحراف معیار	سطح معناداری	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	
					کرانه پایین	کرانه بالا
کنترل-غیرفعال	کنترل-تمرین	۱۱	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۱۹۹/۵۳	۲۲۱/۵۳
	آلزامی-غیرفعال	۲۲/۸۶۷	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۱۸۷/۶۷	۲۳۳/۴۰
	آلزامی-تمرین	-۱۰۷/۳۳	۷۲/۱۸۶	۰/۶۷۲	-۳۱۷/۸۷	۱۰۳/۲۰
	آلزامی-دونپزیل-غیرفعال*	۲۸۶/۸۰۰	۷۲/۱۸۶	۰/۰۰۵	۵۸/۲۷	۴۷۹/۲۲
	آلزامی-دونپزیل-تمرین	۳۰	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۱۲۱/۵۳	۲۹۹/۵۳
کنترل-تمرین	کنترل-غیرفعال	-۱۱/۰۰۰	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۲۲۱/۵۳	۱۹۹/۵۳
	آلزامی-غیرفعال	۱۱/۸۶۷	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۱۹۸/۶۷	۲۲۳/۴
	آلزامی-تمرین	-۱۱۸/۳۳	۷۲/۱۸۶	۰/۵۷۵	-۳۳۸/۸۷	۹۲/۲
	آلزامی-دونپزیل-غیرفعال*	۲۵۷/۸	۷۲/۱۸۶	۰/۰۰۸	۴۷/۲۷	۴۶۸/۳۳
	آلزامی-دونپزیل-تمرین	۱۹	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۱۳۲/۵۳	۲۸۸/۵۳
آلزامی-غیرفعال	کنترل-غیرفعال	-۲۲/۸۶۷	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۲۳۳/۴	۱۸۷/۶۷
	کنترل-تمرین	-۱۱/۸۶۷	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۲۳۳/۴	۱۹۸/۶۷
	آلزامی-تمرین	-۱۳۰/۲	۷۲/۱۸۶	۰/۴۶۹	-۳۴۰/۷۳	۸۰/۳۳
	آلزامی-دونپزیل-غیرفعال*	۲۵۴/۹۳	۷۲/۱۸۶	۰/۰۱۳	-۳۴۰/۷۳	۸۰/۳۳
	آلزامی-دونپزیل-تمرین	۷/۱۴۳	۷۲/۱۸۶	۱/۰۰۰	-۱۴۴/۴	۲۷۶/۶۷
آلزامی-تمرین	کنترل-غیرفعال	۱۰۷/۳۳	۷۲/۱۸۶	۰/۶۷۳	-۱۰۳/۲	۳۱۷/۸۷
	کنترل-تمرین	۱۱۸/۳۳	۷۲/۱۸۶	۰/۵۷۲	-۹۲/۲	۳۲۸/۸۷
	آلزامی-غیرفعال	۱۳۰/۲	۷۲/۱۸۶	۰/۴۶۹	-۸۰/۳۳	۳۴۰/۷۳
	آلزامی-دونپزیل-غیرفعال*	۳۷۶/۱۳	۷۲/۱۸۶	۰/۰۰۱	۱۶۵/۶	۵۸۶/۶۷
	آلزامی-دونپزیل-تمرین	۱۳۷/۳۴	۷۲/۱۸۶	۰/۱۸۲	-۱۴/۲۰	۴۰۶/۸۷

-۵۸/۲۷	-۴۷۹/۳۳	۰/۰۰۵	۷۲/۱۸۶	-۲۶۸/۸	کنترل-غیرفعال*	آلزایمر-دونپزیل-غیرفعال
-۴۷/۲۷	-۴۶۸/۲۳	۰/۰۰۸	۷۲/۱۸۶	-۲۵۷/۸	کنترل-تمرین*	
-۳۵/۴	-۴۵۶/۴۷	۰/۰۱۳	۷۲/۱۸۶	-۲۴۵/۹۳	آلزایمر-غیرفعال*	
-۱۶۵/۶	-۵۸۶/۶۷	۰/۰۰۱	۷۲/۱۸۶	-۳۷۶/۱۳	آلزایمر-تمرین*	
۳۰/۷۳	-۳۹۰/۲۳	۰/۰۳۹	۷۲/۱۸۶	-۲۳۸/۸	آلزایمر-دونپزیل-تمرین*	
۱۲۱/۵۳	-۲۹۹/۵۳	۱/۰۰۰	۷۲/۱۸۶	-۳۰/۰۰۰	کنترل-غیرفعال	آلزایمر-دونپزیل-تمرین
۱۳۲/۵۳	-۲۸۸/۵۳	۱/۰۰۰	۷۲/۱۸۶	-۱۹/۰۰۰	کنترل-تمرین	
۱۴۴/۴	-۲۷۶/۶۷	۱/۰۰۰	۷۲/۱۸۶	-۷/۱۴۳	آلزایمر-غیرفعال	
۱۴/۲۰	-۴۰۶/۸۷	۰/۱۸۲	۷۲/۱۸۶	-۱۳۷/۳۴	آلزایمر-تمرین	
۳۹۰/۳۳	-۳۰/۷۳	۰/۰۰۵	۷۲/۱۸۶	۲۳۸/۸	آلزایمر-دونپزیل-غیرفعال*	

*اختلاف معنادار



نمودار ۲. میانگین زمان تعادل حرکتی در گروه‌های مختلف

مقاومتی موجب افزایش تعادل حرکتی در موش‌های آلزایمری تحت تیمار با دونپزیل شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که هشت هفته مصرف داروی دونپزیل بر تعادل حرکتی موش‌های آلزایمری تأثیر داشته است. یک راهبرد برای بهبود علائم آلزایمر جبران غلظت استیل کولین طبیعی در شکاف سیناپسی به‌منظور بهبود انتقال نورونی در پایانه‌های کولینرژیک مغز است. از آنجا که استیل کولین نقش مهمی در تنظیم رشد آکسونی و شکل‌پذیری سیناپس‌ها ایفا می‌کند، نقص کولینرژیک در اختلال آلزایمر

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی، اختلاف بین تعادل حرکتی موش‌های آلزایمر-دونپزیل-غیرفعال با میانگین ۱۶۳/۷۳ و انحراف استاندارد ۴۲/۸۵۸ با موش‌های گروه آلزایمر-غیرفعال با میانگین ۴۱۰/۶۷ و انحراف استاندارد ۵۵/۱۹۶ در سطح $p \leq 0.05$ معنادار است (نمودار ۲). همچنین اختلاف بین تعادل حرکتی موش‌های آلزایمر-دونپزیل-غیرفعال با میانگین ۱۶۳/۷۳ و انحراف استاندارد ۴۲/۸۵۸ با موش‌های گروه آلزایمر-دونپزیل-تمرین با میانگین ۴۰۳/۵۳ و انحراف استاندارد ۴۸/۲۱۱ در سطح $P \leq 0.05$ معنادار است (نمودار ۲). بدین معنا که مصرف دونپزیل موجب کاهش تعادل حرکتی و انجام تمرینات

شناختی می‌شود (۴۰). شواهد نشان می‌دهد که فعالیت بدنی با افزایش تعداد فاکتورهای نوروتروفیک مربوط به بقا، تمایز و تغییر سیناپس‌های عصبی مرتبط است (۳۶). فعالیت بدنی موجب کند شدن روند کاهش نورون‌های دوپامینرژیک و بهبود عملکرد نورون‌های باقی مانده می‌شود (۴۱). به نظر می‌رسد که تأثیر مثبت فعالیت بدنی بر عملکرد حرکتی حداقل تا حدودی از طریق تغییرات انطباقی در سیستم دوپامینرژیک در عقده‌های قاعده‌ای و مدار حرکتی انجام می‌گیرد. برای مثال پتیزینگر و همکاران افزایش رهاسازی دوپامین جسم مخطط و همچنین تنظیم هر دو انتقال‌دهنده دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز بر موش‌هایی را که با MPTP درمان شده‌اند و ۲۸ روز روی تردمیل دویده‌اند، نشان دادند (۴۲). بنابراین تصور می‌شود که ورزش و فعالیت بدنی بر ساختارهای مغزی و به‌ویژه ناحیه هیپوکامپ آن اثر کرده و نورون‌زایی، بقای سلولی، استحکام سیناپسی و تولید فاکتورهای نوروتروفیک را در سلول‌های آن تقویت کرده و با کنترل فعالیت و عملکرد ناقلان عصبی درگیر در فرایند حافظه و یادگیری، و نیز تقویت عضلانی اثر تقویت‌کننده خود را بر تعادل حرکتی اعمال می‌کند. از طرفی همان‌طور که مشاهده شد نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی موجب افزایش وزن موش‌های گروه‌های تمرینی نسبت به گروه‌های همتراز خود شده است و این احتمالاً نتیجه افزایش در فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای برای رشد سلول‌های عضلانی بوده است که بر طبق نتایج اعمان و همکاران (۲۰۱۹) (۴۳)، پادیلها و همکاران (۲۰۱۹) (۴۴) و بنائی‌فر و همکاران (۲۰۱۲) (۴۵)، تمرینات مقاومتی موجب افزایش قدرت عضلانی و افزایش حجم عضله (به‌واسطه‌های پیرتروفی) شده است که این افزایش وزن و نیز افزایش قدرت عضلانی موجب بالا رفتن تعادل در موش‌های مورد بررسی در گروه‌های تمرینی تحقیق حاضر نیز شده است. همچنین

می‌تواند شکل‌پذیری قشری را مختل کند. به این ترتیب بر پایه فرضیه کولینرژیک، مهارکننده‌های استیل کولین استراز برای بهبود کاهش شناختی وابسته به آلزایمر به کار می‌روند (۳۲). دونپزیل مهارکننده استیل کولین است و تأثیرات مثبتی در عملکردهای شناختی بیماران آلزایمری دارد (۳۳). این دارو به‌واسطه تأثیرات پروکولینرژیک خود، تأثیرات جانبی زیادی را به همراه دارد که می‌توان به مواردی همچون تهوع، سرگیجه، استفراغ و اسهال اشاره کرد (۳۴)، بنابراین می‌توان گفت که موش‌هایی که دونپزیل دریافت کرده‌اند، به دلیل تأثیرات جانبی این دارو دچار کاهش تعادل حرکتی شده‌اند.

نتایج نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی بر روی تعادل حرکتی موش‌های آلزایمری تحت درمان با دونپزیل تأثیر داشته است. در این خصوص در برخی مطالعات نشان داده شده که یافته‌های حاصل از آزمون روتراد کاهش معناداری در توانایی حرکتی و تعادل در حیوانات ایسکمی و تمرین‌کرده را نشان می‌دهد اما در مورد حیوانات تمرین‌کرده نیز توانایی حرکتی ضعیفی را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند، که می‌تواند مربوط به دوره زمانی کوتاه تحریک و نیاز حرکتی بالای آزمون باشد (۳۶). آگویار و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که فعالیت بدنی با شدت کم تا متوسط می‌تواند ابزار سودمندی برای پیشگیری از اختلال حرکتی و شناختی مرتبط با کاهش منوآمینرژیک‌های سیستم عصبی مرکزی باشد (۳۷). بر اساس نتایج تحقیقات یکی از دلایل بروز اختلال حرکتی و عدم تعادل حرکتی، فقدان یا ناکافی بودن دوپامین در جسم مخطط است که موجب تحریک کورتکس حرکتی می‌شود (۳۸، ۳۹). فعالیت ورزشی می‌تواند تأثیرات مثبتی را بر فعالیت مغز بگذارد. ورزش موجب نورون‌زایی، افزایش بقای نورون، افزایش مقاومت در برابر آسیب‌های مغزی، عروق‌زایی مغز، کاهش سخته و بهبود عملکرد

نمونه‌های آلزایمری که داروی دونپزیل دریافت می‌کردند، شد، اما در مطالعات آینده امکان بررسی و مقایسه اثر تمرینات مقاومتی و دیگر انواع تمرینات ورزشی برای مشخص شدن سازوکارها و حتی بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر میزان بهبود آلزایمر نیز وجود دارد.

توضیحات: این مقاله مستخرج از طرح پژوهشی با عنوان «تأثیر تمرین مقاومتی بر روی تعادل حرکتی موش‌های صحرایی آلزایمری تحت درمان با دونپزیل» با کد اخلاق EE/1400.3.02.23663/SCU.ac.ir از کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز است.

ارایجو و همکاران (۳۰) گزارش کردند که تمرینات مقاومتی موجب افزایش حافظه فضایی در موش‌ها خواهد شد و این نشان می‌دهد که اگرچه مصرف داروی دونپزیل موجب ایجاد سرگیجه و کاهش تعادل در افراد می‌شود، ولی با استفاده از تمرینات مقاومتی که موجب افزایش قدرت و حجم عضله می‌شود، تعادل در موش‌های گروه تمرینی که دارو دریافت کرده‌اند، افزایش معناداری داشته است.

مداخلات تمرینی و مطالعات بسیاری جهت مشخص شدن اثر تمرینات ورزشی بر تعادل حرکتی در نمونه‌های آلزایمری تحت درمان با داروهای مختلف نیاز است. اگرچه اجرای تمرینات مقاومتی موجب بهبود تعادل حرکتی در

References

1. Peric A, Annaert W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction? *Acta neuropathologica*. 2015;129(3):363-81.
2. Yoon B, Choi SH, Jeong JH, Park KW, Kim E-J, Hwang J, et al. Balance and mobility performance along the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;73(2):633-44.
3. Tangen GG, Bergland A, Engedal K, Mengshoel AM. The importance of parkinsonian signs for gait and balance in patients with Alzheimer's disease of mild degree. *Gait & Posture*. 2017;51:159-61.
4. Bartus RT, Dean III RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217(4558):408-14.
5. An Y, Zhang C, He S, Yao C, Zhang L, Zhang Q. Main hypotheses, concepts and theories in the study of Alzheimer's disease. *Life Sci J*. 2008;5(4):1-5.
6. Lawrence AD, Sahakian BJ. Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer disease and associated disorders*. 1995.
7. Souza LC, Goes AT, Fabbro LD, de Gomes MG, Savegnago L, Oliveira MS, et al. Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by β -Amyloid1-40 peptide. *Neurotoxicity research*. 2013;24(2):148-63.
8. Adlimoghaddam A, Neuendorff M, Roy B, Albensi BC. A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2018;24(10):876-88.
9. Rogers S, Farlow M, Doody R, Mohs R, Friedhoff L. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50(1):136-45.

10. Beauchet O, Launay C, Allali G, Annweiler C. Changes in gait variability with anti-dementia drugs: a systematic review and meta-analysis. *CNS drugs*. 2014;28(6):513-8.
11. Isik AT, Soysal P, Usarel C. Effects of acetylcholinesterase inhibitors on balance and gait functions and orthostatic hypotension in elderly patients with Alzheimer disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2016;31(7):580-4.
12. Gyorkos AM, McCullough MJ, Spitsbergen JM. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and NMJ plasticity in skeletal muscle following endurance exercise. *Neuroscience*. 2014;257:111-8.
13. Smith MB, Mulligan N. Peripheral neuropathies and exercise. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2014;30(2):131-47.
14. Valdez G, Tapia JC, Kang H, Clemenson Jr GD, Gage F, Lichtman JW, et al. Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction and exercise. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(33):14863-8.
15. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011.
16. Forbes SC, Little JP, Candow DG. Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health. *Endocrine*. 2012;42(1):29-38.
17. Valenzuela PL, Castillo-Garcia A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing research reviews*. 2020;62:101108.
18. Chae C, Jung S, An S, Park B, Wang S, Cho I, et al. RETRACTED: Treadmill exercise improves cognitive function and facilitates nerve growth factor signaling by activating mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase1/2 in the streptozotocin-induced diabetic rat hippocampus. Elsevier; 2009.
19. Jahangiri Z, Gholamnezhad Z, Hosseini M. Neuroprotective effects of exercise in rodent models of memory deficit and Alzheimer's. *Metabolic brain disease*. 2019;34(1):21-37.
20. Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, Lee SW, Pulli B, Clemenson GD, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*. 2018;361(6406):eaan8821.
21. McGough EL, Lin S-Y, Belza B, Becofsky KM, Jones DL, Liu M, et al. A scoping review of physical performance outcome measures used in exercise interventions for older adults with Alzheimer disease and related dementias. *Journal of geriatric physical therapy*. 2019;42(1):28-47.
22. Khoshbin S. Healthy and active ageing and aged care strategy 2015-2006 in the mediterranean region. Mezrab Tehran: World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean. 2010;72.

23. Lopes K, Costa D, Santos L, Castro D, Bastone A. Prevalence of fear of falling among a population of older adults and its correlation with mobility, dynamic balance, risk and history of falls. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2009;13:223-9.
24. Chortane OG, Hammami R, Amara S, Chortane SG, Suzuki K, Oliveira R, et al. Effects of Multicomponent Exercise Training Program on Biochemical and Motor Functions in Patients with Alzheimer's Dementia. *Sustainability*. 2022;14(7):4112.
25. Yosefi M, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian AA. Effect of Exercise on Learning and Memory in Rats after Intracerebroventricular Injection of Streptozotocin. *Journal of Isfahan Medical School*. 2011;29(151).
26. Miu AC, Andreescu CE, Vasiu R, Olteanu AI. A behavioral and histological study of the effects of long-term exposure of adult rats to aluminum. *International Journal of Neuroscience*. 2003;113(9):1197-211.
27. Crawley JN. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests. *Brain research*. 1999;835(1):18-26.
28. Stein C, Hopfeld J, Lau H, Klein J. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761, donepezil and their combination on central cholinergic function in aged rats. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2015;18(4):634-46.
29. Godfrey J, Kayser B, Gomez G, Bennett J, Jaque S, Sumida KD. Interrupted resistance training and BMD in growing rats. *International journal of sports medicine*. 2009;30(08):579-84.
30. Araujo PCO, Quines CB, Jardim NS, Leite MR, Nogueira CW. Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. *Experimental physiology*. 2017;102(7):845-53.
31. Shabani M, Hosseinmardi N, Haghani M, Shaibani V, Janahmadi M. Maternal exposure to the CB1 cannabinoid agonist WIN 55212-2 produces robust changes in motor function and intrinsic electrophysiological properties of cerebellar Purkinje neurons in rat offspring. *Neuroscience*. 2011;172:139-52.
32. Takada-Takatori Y, Kume T, Izumi Y, Ohgi Y, Niidome T, Fujii T, et al. Roles of nicotinic receptors in acetylcholinesterase inhibitor-induced neuroprotection and nicotinic receptor up-regulation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009;32(3):318-24.
33. Ager RR, LaFerla FM. Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *Translational Medicine: Molecular Pharmacology and Drug Discovery*. 2018:383.
34. SAHAB NS, MOHAMMAD SS, Kazemi H, MODARRES MSM, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. 2015.
35. Borisovskaya A, Pascualy M, Borson S. Cognitive and neuropsychiatric impairments in Alzheimer's disease: current treatment strategies. *Current psychiatry reports*. 2014;16(9):1-9.

36. de Araujo FLB, Bertolino G, Funayama CAR, Coimbra NC, de Araujo JE. Influence of treadmill training on motor performance and organization of exploratory behavior in *Meriones unguiculatus* with unilateral ischemic stroke: histological correlates in hippocampal CA1 region and the neostriatum. *Neuroscience Letters*. 2008;431(2):179-83.
37. Aguiar Jr AS, Araújo AL, da-Cunha TR, Speck AE, Ignácio ZM, De-Mello N, et al. Physical exercise improves motor and short-term social memory deficits in reserpinized rats. *Brain research bulletin*. 2009;79(6):452-7.
38. Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery*. 2006;58(3):464-73.
39. Cioni B. Motor cortex stimulation for Parkinson's disease. *Operative Neuromodulation*. 2007:233-8.
40. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences*. 2007;30(9):464-72.
41. Kintz N, Petzinger GM, Jakowec MW. Treadmill exercise modifies dopamine receptor expression in the prefrontal cortex of the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2017;28(15):987-95.
42. Petzinger GM, Walsh JP, Akopian G, Hogg E, Abernathy A, Arevalo P, et al. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(20):5291-300.
43. Aamann L, Ochoa-Sanchez R, Oliveira M, Tremblay M, Bémeur C, Dam G, et al. Progressive resistance training prevents loss of muscle mass and strength in bile duct-ligated rats. *Liver International*. 2019;39(4):676-83.
44. Padilha CS, Cella PS, Ribeiro AS, Voltarelli FA, Testa MT, Marinello PC, et al. Moderate vs high-load resistance training on muscular adaptations in rats. *Life sciences*. 2019;238:116964.
45. Banaeifar A, Gorzi A, Hedayati M, Nabiollahi Z, Rahmani-Moghaddam N, Khantan M. Effect of an 8-week resistance training program on acetylcholinesterase activity in rat muscle. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 2012;16(1).

The Effect of Resistance Training on Motor Balance in Donepezil-Treated Alzheimer's Rats

Gholamhasan Jafarzadeh*¹- Ahmad Valizadeh² - Iman Fathi³

1. Assistant Professor of Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran. 2. Faculty Member, Department of Physical Education and Sport Science, Technical and Vocational University (TVU), Tehran, Iran 3. Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Vali-e-Asr, Rafsanjan, Iran.

(Received:2021/10/09;Accepted:2022/07/04)

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive disorder that damages brain areas for the consolidation of memory and other cognitive areas. Donepezil is a reversible acetylcholinesterase inhibitor widely used to cure Alzheimer's disease. Among the side effects of this drug are nausea, muscle cramps, and a reduction in patients' balance. This study aimed to investigate the effect of an 8-week resistance exercise on the balance of rats with Alzheimer's disease during the treatment with Donepezil. In this study, 60 adult male rats with an average weight of 230-280 g were selected and then divided into two main groups: interventional group (those with Alzheimer's disease) and control group (those without Alzheimer's). In this regard, the control group received saline, while intervention group was intentionally pushed to develop Alzheimer's disease as STZ was injected into their body. The rats were divided into six subgroups as follows: 1)control-resting; 2)control-exercise; 3)Alzheimer-resting; 4)Alzheimer-exercise; 5)Alzheimer-Donepezil; and 6)Alzheimer-Donepezil-exercise. Donepezil was orally taken at a dose of 1.5 mg/kg per day. The exercise included lifting weights up a ladder. The rats were placed on a Rotarod device 24 h after the last session of resistant exercises, and the time of their activity on the rotarod was recorded. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey post-hoc test were used to compare groups at a significance level of $p < 0.05$. The results showed that in Alzheimer's mice, the use of Donepezil significantly reduced motor balance ($p=0.013$). Furthermore, in Alzheimer's mice treated with donepezil, performing eight weeks of resistance training significantly increased motor balance ($p=0.039$). It seems that resistance training by strengthening muscles, neurogenesis, increasing the number of neurotrophic factors related to survival, differentiation, alteration of nerve synapses improves motor balance in Alzheimer's mice treated with Donepezil. This type of exercise can reduce side effects related to losing balance in Alzheimer's patients who take Donepezil.

Keywords

Alzheimer's, resistance training, motor balance, Donepezil, rat.

*Correspondin Author: Email: jafarzadehasan@yahoo.com