

تأثیر دویدن اختیاری با چرخ ساده در برابر پیچیده بر مقدار اینترلوکین-۱۰ و هیستولوژی هیپوکامپ، عملکرد حافظه فضایی و افسردگی در رت‌های مدل بیماری آلزایمر

وحید طالبی^۱ - کریم آزالی علمداری^{۲*}

۱. پژوهشگر پسادکتری، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
۲. دانشیار گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۱/۰۵/۱۴۰۲، تاریخ تصویب: ۰۸/۰۷/۱۴۰۲)

چکیده

بیماری آلزایمر (AD) یکی از بیماری‌های تخریب عصبی است که با کاهش عملکرد شناختی و التهاب همراه است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین اختیاری بر روی چرخ دوار ساده و پیچیده بر مقدار اینترلوکین-۱۰ و آسیب بافتی هیپوکامپ، عملکرد حافظه و افسردگی در رت‌های مدل آلزایمر بود. تعداد ۶۰ سر موش وی ستار نر (۶-۴ هفته‌ای) به‌طور تصادفی در شش گروه شامل کنترل-سالم (C-H)، کنترل-آلزایمر (C-ALZ)، تمرین ساده-سالم (SWheel-H)، تمرین پیچیده-سالم (CWheel-H)، تمرین ساده-آلزایمر (SWheel-ALZ)، تمرین پیچیده-آلزایمر (CWheel-ALZ) تقسیم شدند. پس از القای AD از طریق تزریق STZ به بطن مغز و تأیید ابتلا با استفاده از تست شاتل باکس، حیوانات فعالیت اختیاری ساده و پیچیده با استفاده از چرخ دوار را به مدت دوازده هفته تجربه کردند. در پایان افسردگی با آزمون تعلیق دم و حافظه فضایی با ماز آبی موریس بررسی شد و پس از کشتار، بررسی آسیب بافتی بخش CA1 هیپوکامپ به‌روش هیستولوژی و سنجش اینترلوکین-۱۰ هیپوکامپ به‌روش الایزا انجام شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی مقایسه شدند. در گروه‌های آلزایمری در اثر تمرین با هر دو نوع چرخ دوار ساده و پیچیده، عملکرد حافظه فضایی و IL10 هیپوکامپ بیشتر و افسردگی و آسیب بافتی هیپوکامپ کمتر از گروه C-ALZ شد ($P < 0.05$). در اکثر موارد تمرین پیچیده نسبت به تمرین ساده مزیت بیشتری داشت ($P < 0.05$). به نظر می‌رسد که به‌کارگیری همزمان فعالیت شناختی همراه با تمرین بدنی در شرایط AD از فواید بیشتری برخوردار باشد.

واژه‌های کلیدی

آلزایمر، التهاب، تمرین اختیاری، عملکرد شناختی.

مقدمه

مایع مغزی نخاعی بیماران AD تأیید شده است. باین حال، نشان داده شده است که بازتنظیم ایمنی ذاتی از طریق مسدودکردن پاسخ ضدالتهابی IL10 می‌تواند از لحاظ درمانی برای بیماران AD بسیار کمک‌کننده باشد (۶).

به‌علاوه، یک‌روند موازی بین ابتلا به AD و خلق و خوی افسرده تأیید شده است (۷) در بیماران مبتلا به AD، افسردگی اساسی (۲۰ تا ۲۵ درصد از بیماران) و سایر سندرم‌های افسردگی از جمله افسردگی جزئی (۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران) شیوع قابل ملاحظه‌ای دارند. اختلال تنظیم مسیر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق‌کلیه^۴ (HPA)، آتروفی هیپوکامپ، التهاب، عوامل رشد عصبی و نور آدرنالین، سروتونین، پلاک‌های آمیلوئید و گره‌های نروفیبریلاری و تغییرات عروق مغزی به‌عنوان مکانیسم‌های مشترکی هستند که افسردگی را به AD مرتبط می‌کنند (۸). افسردگی همچنین به‌عنوان عاملی برای تسریع کاهش ظرفیت شناختی قبل و در حین بروز زوال شناختی AD شناسایی شده است. همچنین با توجه به اینکه بسیاری از مناطق مغز شامل قشر جلوی پیشانی، این سؤال و بخش‌های مختلف هیپوکامپ به تنظیم خلق و خو و رفتارهای عاطفی کمک می‌کنند، بنابراین جای تعجب نیست که چندین تغییر ماکروسکوپی مغز در طول دوره افسردگی رخ دهد. این نواحی به‌طور مداوم در مغزهای دچار افسردگی بالینی در مقایسه با افراد سالم کاهش فعالیت و پاسخ به محرک‌های عاطفی منفی را نشان داده اند که فعالیت به‌دنبال درمان ضد افسردگی مجدداً افزایش آنها بهبود یافته است (۹).

همچنین بروز مقاومت انسولین مغزی، کاهش متابولیسم گلوکز مغز، اختلالات کولینرژیک، تجمع تائو

بیماری آلزایمر^۱ (AD) یکی از شایع‌ترین انواع تخریب عصبی در افراد مسن است (حدود ۹۰ درصد) که معمولاً با اختلالات مختلف مغزی مانند فراموشی و زوال عقل همراه است و انتظار می‌رود در ۳۰ سال آینده شیوع آن در جهان و همچنین در ایران (۱) بیشتر شود. معمولاً علت‌های مختلفی از جمله زمینه ژنتیک، افزایش تجمع برخی پروتئین‌های معیوب، اختلال عملکرد میتوکندری و پراکسیداسیون لیپیدی، اختلال در انتقال اکسون و انتقال فازی و همچنین کاهش جریان خون مغزی به‌عنوان عوامل درگیر در آسیب‌شناسی آنها پیشنهاد شده‌اند. باین حال، همواره التهاب و به‌ویژه التهاب عصبی، به‌عنوان اصلی‌ترین عامل منجر به تحلیل عصبی مطرح شده است (۲). بروز وضعیت التهابی در مغز سبب تجمع بتا‌آمیلوئید^۳ (Aβ) در نواحی مختلف آن می‌شود که سبب تسریع مرگ سلولی در بخش‌های مختلف مغز و افت عملکرد حافظه می‌شود. این مسئله به‌ویژه در هیپوکامپ مغز (که مسئول یادگیری و حافظه است) شایع‌تر است که در مراحل اولیه AD به‌شدت در معرض آسیب قرار می‌گیرد (۳، ۴). از سویی شواهدی وجود دارد که اینترلوکین^۴ ۱۰ (IL10) به‌عنوان یک سیتوکین ضدالتهابی سبب تنظیم فعال سازی سلول‌های T، سلول‌های دندریت یک، ماکروفاژهای محیطی و میکروگلیا (سلول‌های ایمنی ساکن در سیستم عصبی مرکزی (CNS)) می‌شود (۵). مسیر پیام‌رسانی IL10 در بیماران AD به‌طور غیرطبیعی افزایش می‌یابد و بیشتر اجزای پیام‌رسانی مسیر IL10 و مسیرهای فرودست آن نیز در هیپوکامپ بیماران AD افزایش بیش از حدی دارند (۶). حتی همبستگی بین IL10 سرم با محتوای بتا‌آمیلوئید

4. Interleukin 10

5. Central Nervous System(CNS)

6. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (HPA)

1. Alzheimer's Disease (AD)

2. Amnesia

3. Amyloid Beta (Aβ)

نبوده‌اند، ولی در هر حال، بر وجود عدم قطعیت دلالت می‌کنند.

همچنین اجرای تمرینات اختیاری می‌تواند به صورت ساده و پیچیده باشد. دویدن با چرخ دوار ساده شامل نوعی تمرین استقامتی شبیه به فعالیت بدنی ساده با حداقل اجبار و آسیب است. اما در طراحی چرخ دوار پیچیده از پله‌هایی با شکاف‌های نامنظم استفاده می‌شود که دویدن را چالش‌انگیز و دشوارتر می‌کند و ظرفیت شناختی نیز به‌طور همزمان برای یادگیری مهارت حرکتی درگیر می‌شود (۱۵)، زیرا موش باید ریتم دویدن را به‌طور مداوم تنظیم کند و برای اجتناب از سقوط یا آسیب همواره باید به نحوه گام‌برداری و تنظیم تعادل و وضعیت بدن در حین دویدن توجه داشته‌باشد. حرکت ریتم یک در طول دویدن منظم بر روی چرخ دوار تا حد زیادی توسط مولد الگوی مرکزی در طناب نخاعی (توسط یک حلقه بازخوردی بین آوران‌های حسی و عصبی عمقی) کنترل می‌شود. در این شرایط، فرمان‌های حرکتی فوق نخاعی در حین دویدن منظم بر روی چرخ دوار از اهمیت کمتری برخوردار هستند (۱۶). در مقابل، انطباق مداوم طول گام و هماهنگی دو طرفه در حین دویدن روی چرخ پیچیده، دخالت قابل توجه مدارهای فوق نخاعی را ضروری می‌کند (۱۶). مک کنزی^۳ و همکاران (۲۰۱۴) نشان داده‌اند که تولید الیگودندروسیت‌های تشکیل‌دهنده میلین در موش‌های کسب‌کننده مهارت‌های جدید در حین دویدن بر روی چرخ دوار پیچیده، افزایش می‌یابد (۱۷). اما تاکنون تأثیر فعالیت بر روی چرخ ساده و پیچیده بر آسیب شناسی AD مقایسه مستقیم انجام نشده است که بسیار جالب و بدیع به نظر می‌رسد.

بنابراین، به نظر می‌رسد که مقایسه تأثیر تمرینات اختیاری ساده و پیچیده به‌طور همزمان بر وضعیت التهابی

پروتئین و $\text{A}\beta$ ، استرس اکسایش، گلیوز و اختلالات یادگیری و حافظه نیز در موش‌های تحت تزریق استرپتوزوسین^۱ (STZ) به بطن مغز (به‌عنوان مدل مناسب القای AD) تأیید شده‌اند (۱۰). از سویی دیگر، فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یک عامل محافظتی در پیشگیری از زوال شناختی و کاهش خطر ابتلا به AD در جمعیت سالمند عمل می‌کند و معمولاً با بهبود عملکرد حافظه و افزایش نورونز همراه شده است، ولی در مورد تأثیر تمرین بدنی بر مقدار IL-10 مغزی در شرایط AD، هنوز هم اطلاعات اندک و متناقضی وجود دارد (۱۱، ۱۲). به‌علاوه، استرس ورزش اجباری از طریق ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین^۲ (CRH) از هیپوتالاموس، به نارسایی شناختی منجر می‌شود (۱۳). بنابراین اکثر تحقیقات برای کاهش این تأثیر از ورزش اختیاری (چرخ دوار) استفاده می‌کنند (بدون نیاز به شوک، لمس، حضور دائمی محقق یا بر هم زدن ریتم شبانه‌روزی)، که رفتار فعالیت طبیعی موش را شبیه‌سازی می‌کند. تأثیر مفید ورزش اختیاری بر افزایش سه تا چهار برابری در تولید و بقای نورون‌های تازه متولد شده در شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ، تأیید شده است (۱۴). اما نتایج مربوط به تأثیر ورزش اختیاری بر ظرفیت شناختی و جنبه‌های آسیب‌شناختی AD هنوز قطعیت ندارند و در پیشینه موجود، بهبود بیشتر یادگیری و قابلیت‌های حافظه، بهبود یکسان اختلالات شناختی و غیر شناختی در مقایسه با ورزش غیراختیاری (از طریق تحریک الکتریکی) و اجباری و عدم تأثیر ورزش اختیاری بر التهاب عصبی و رفتارهای غیر شناختی موش‌های AD گزارش شده است. بنابراین اگرچه همه مداخلات فوق دقیقاً در مورد متغیرهای یکسان و با پروتکل‌های تمرین اختیاری و اجباری نسبتاً مشابهی

3. McKenzie

1 . Streptozotocin (STZ)

2 . Corticotropin-releasing hormone (CRH)

با اطلس واتسون و پاکسینوس تأیید شد. به‌علاوه، دو هفته پس از تزریق، صحت القای آلزایمر از طریق مقایسه عملکرد گروه‌های مورد تزریق و سالم در تست شاتل باکس بررسی شد. لازم به ذکر است که این آزمون شامل دو مرحله یادگیری و حافظه کوتاه‌مدت است و با استفاده از نور به عنوان محرک شرطی، تغییرات رفتاری مربوط به حافظه و یادگیری حیوان را بررسی می‌کند. سپس حیوانات به‌طور تصادفی در شش گروه شامل شامل کنترل-سالم (C-H)، کنترل-آلزایمر (C-ALZ)، تمرین ساده-سالم (S-Wheel-H)، تمرین پیچیده-سالم (C-Wheel-H)، تمرین ساده-آلزایمر (S-Wheel-ALZ)، تمرین پیچیده-آلزایمر (C-Wheel-ALZ) تقسیم شدند و به‌مدت ۱۲ هفته به‌طور شبانه‌روزی در قفس‌های مجهز به چرخ دوار ساده یا پیچیده یا فقط در قفس ساده قرار داده شدند. گروه‌های تمرین در هر زمان از درون قفس به داخل چرخ دوار دسترسی آزاد داشتند و تعداد دورهای طی شده توسط دورسنج دستگاه ثبت می‌شد (هر دور کامل برابر با یک متر بود) و بدین ترتیب هر روز مسافت طی شده رأس زمان معین تعیین می‌شد. سطح محیطی چرخ دوار معمولی متشکل از ۳۸ میله با فاصله‌های منظم بود، در حالی که در چرخ دوار پیچیده از ۲۲ میله با ترتیب قرارگیری نامنظم با استفاده از سه الگوی یک جای خالی در برابر میله، یک جای خالی در برابر دو میله و یک جای خالی در برابر سه میله، به‌طور تصادفی چیدمان شد. این ترتیب در هر دو هفته تغییر کرد تا حیوانات با الگوی منظم مواجه نباشند.

در انتهای دوره تمرینی جهت بررسی حافظه فضایی از تست آبی موریس استفاده شد. ماز آبی به عمق ۲۵ سانتی‌متر با دمای 22 ± 2 درجه پر شد و یک سکوی سیاه رنگ به قطر ۱۰ سانتی‌متر که غیر قابل دیدن بود در ۲ سانتی‌متری زیر سطح آب قرار گرفت. ردیابی مسیر حرکت رت‌ها

و ریخت شناسی مغزی و همچنین عملکرد شناختی و افسردگی در شرایط AD، زمینه‌ساز بهینه‌سازی احتمالی نسخه‌های تمرینات بدنی متداول برای کنترل و درمان بیماران AD باشد. بدین ترتیب، در مطالعه حاضر به بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین اختیاری ساده و پیچیده بر تغییرات اینترلوکین-۱۰ و آسیب‌شناسی هیپوکامپ، عملکرد حافظه فضایی و افسردگی رت‌های مدل AD پرداخته شد.

روش‌شناسی

در این مطالعه تجربی، ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۴-۶ هفته‌ای) از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه و به آزمایشگاه جانوری دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران منتقل شد. موش‌ها به‌مدت یک هفته جهت تطابق با محیط جدید، در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش، حیوانات به غذا (ساخت شرکت به پرور (پلت)) و آب دسترسی آزاد داشتند.

سپس برای القای آلزایمر ابتدا حیوانات به‌وسیله ترکیبی از کتامین و زایلازین (به‌ترتیب ۶۰ و هشت میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شده و درون دستگاه استریو تاکسی قرار گرفتند. سپس مقدار سه میلی‌گرم بر کیلوگرم استریپتوزوسین^۱ (STZ) حل شده در پنج میکرولیتر آب مقطر در ناحیه بطن جانبی مغز تزریق شد. جهت اطمینان از تزریق درست به بطن، پس از تزریق ماده آبی متیلین به مقدار ۱/۵ میکرولیتر به بطن جانبی یکی از موش‌ها، حیوان بلافاصله جراحی شد و مغز در محلول فرمالین ۰/۲۵ به‌مدت یک هفته نگهداری گردید. سپس صحت تزریق در مقایسه

1. Streptozotocin (STZ)

هرمی، رتبه یک به آسیب مختصر، رتبه دو به آسیب ملایم همراه با تخریب جزئی، رتبه سوم به آسیب متوسط و تغییر شکل یافته بافتی و رتبه چهار به آسیب شدید سلولی اختصاص داده شد.

سنجش IL-10 بافت هیپوکامپ با استفاده از تکنیک الایزا (توسط دستگاه ELISA-reader (Ststfax، آمریکا) و کیت شرکت (ABCAM) انجام شد (حساسیت ۱/۳ پیکوگرم بر میلی گرم و دامنه سنجش ۱/۵۶ تا ۵۰ پیکوگرم بر میلی گرم).

پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها با آزمون شاپیرو ویلک، از آزمون تی مستقل برای بررسی تفاوت نتایج گروه‌های سالم و AD در تست شاتل باکس، از آزمون تی همبسته برای مقایسه درون گروهی و از تحلیل واریانس یک راهه (آزمون تعقیبی توکی) برای مقایسه بین گروهی داده‌های کمی استفاده شد. همچنین از آزمون خی دو برای مقایسه بین گروهی شدت آسیب بافتی استفاده شد. کلیه آزمون‌های آماری در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شدند.

یافته‌ها

در این تحقیق قبل از آغاز مداخله، برای کسب اطمینان کلی از القای صحیح AD در اثر تزریق STZ، نتایج عملکرد موش‌ها در تست شاتل باکس با استفاده از آزمون تی مستقل مقایسه شد که نشان داد زمان سپری شده در بخش تاریک (گروه سالم: $14/02 \pm 46/81$ ، گروه آلزایمر: $15/10 \pm 94/98$): $t = -12/797$ ، $P = 0/001$) و تعداد ورود به بخش تاریک (گروه سالم: $1/43 \pm 2/50$ ، گروه آلزایمر: $2/22 \pm 6/53$): $t = -8/350$ ، $P = 0/001$) در گروه‌های آلزایمری

در این ماز توسط سیستم ردیابی خودکار (ساخت آمریکا) انجام شد. همه موش‌ها برای یادگیری فضایی تحت آموزش قرار گرفتند. آموزش آنها شامل دو تمرین ۶۰ ثانیه‌ای برای پنج‌روز متوالی بود. پس از هر بار یافتن سکو برای ۲۰ ثانیه اجازه استراحت داده شد. در تست اصلی مدت زمان جستجوی سکوی پنهان توسط موش به‌عنوان عملکرد در تکلیف حافظه فضایی در نظر گرفته شد (شکل ۱).

برای برآورد علائم افسردگی از آزمون تعلیق دم (TST) استفاده شد. بدین‌منظور هر رت به‌طور جداگانه توسط دم با استفاده از گیره با فاصله ۳-۴ سانتی‌متر از انتها، در یک محفظه چوبی خاکستری (۲۰ × ۳۰ × ۶۰ سانتی‌متر) به‌حالت تعلیق در آمد. برای جلوگیری از استرس همودینامیک و درد اندام، یک سکوی مربع در زیر پیشانی حیوان قرار داده شد تا به‌راحتی آن را لمس کند. مدت زمان بی‌حرکتی حداکثر تا مدت شش دقیقه پس از تعلیق به عنوان شاخصی برای ابتلا به افسردگی ثبت شد. دو دقیقه اول به‌منظور عادت با شرایط محیط در نظر گرفته نشد.

پس از پایان دوره ۱۲ هفت‌های تمرینات، موش‌ها توسط کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوش شدند. پس از خارج‌سازی خون از مغز، ناحیه هیپوکامپ یک سمت استخراج و بلافاصله در دمای -۸۰ درجه سانتیگراد منجمد شد. هیپوکامپ سمت مقابل نیز با فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شده و در محلول پارافین قالب‌گیری شده و با ضخامت پنج میکرون برش داده شد. مقاطع تهیه شده با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد و سپس با استفاده از میکروسکوپ نوری الیمپوس دوربین دار AH2 با بزرگ‌نمایی ۴۰ برابر، تصویر تهیه شد. شدت آسیب بافتی بر اساس مقیاس رتبه‌بندی شده برآورد شد که رتبه صفر به نبود شواهد آسیب قابل ملاحظه در سلول‌های

بیشتر از همتایان سالم آنها بود و از این طریق صحت کلی القای آلزایمر تأیید شد.

همه موش‌ها بدون مرگ و میر دوره پژوهش را به پایان رساندند و در بین چهار گروه دارای دسترسی به چرخ دوار (جدول ۱) میانگین مسافت طی شده در هر روز تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). ولی با این‌که وزن موش‌های شش گروه در مرحله پایه (جدول ۱) تفاوت بین‌گروهی نداشت ($F = 1/181$, $P = 0.331$), اما همه گروه‌ها در طول پژوهش افزایش وزن را تجربه کردند ($P = 0.001$) در همه

موارد). همچنین زمان عملکرد حافظه فضایی در تست موريس (جدول ۱) در بین گروه‌ها تفاوت معناداری داشت ($F = 18/745$, $P = 0.001$). به‌طوری که بیشترین زمان عملکرد در گروه C-ALZ مشاهده شد ($P < 0.05$). اما آنچه که مهم است در گروه CWheel-ALZ زمان عملکرد در این تست، تفاوتی با گروه کنترل-سالم (C-H) نداشت ($P > 0.05$) که نشان‌می‌دهد تمرین پیچیده توانسته‌بود عملکرد موش‌های مدل آلزایمر در آزمون حافظه فضایی را اصلاح کند.

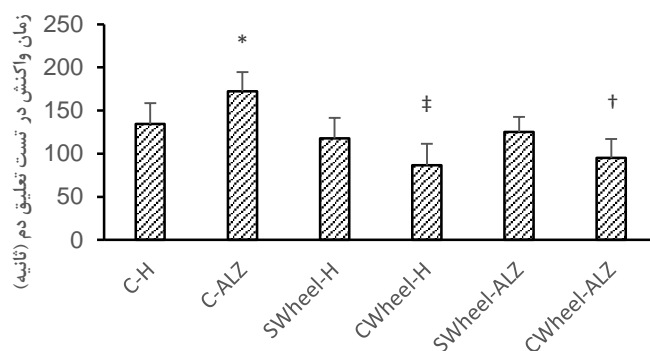
جدول ۱. وزن و مسافت طی شده در طی دوره مداخله و نتایج عملکرد در آزمون آبی موريس

متغیر	وزن اولیه (گرم)	وزن نهایی (گرم)	مسافت طی شده (متر در روز)	زمان عملکرد در آزمون موريس (ثانیه)
C-H	207/20 ± 19/70	268/30 ± 35/47	-	101/10 ± 10/33
SWheel-H	219/30 ± 15/15	260/60 ± 15/73	395/20 ± 18/27	85/8 ± 8/34
CWheel-H	219/10 ± 9/91	279/20 ± 41/23	400/20 ± 11/85	81/7 ± 7/93
C-ALZ	206/70 ± 21/22	227/00 ± 26/77	-	# 153/20 ± 17/95
SWheel-ALZ	216/00 ± 14/77	295/60 ± 7/77	301/90 ± 18/41	□ 106/80 ± 12/89
CWheel-ALZ	213/5 ± 14/55	□ 302/90 ± 8/60	□ 324/60 ± 9/41	95/30 ± 11/66

کنترل-سالم (C-H)، کنترل-آلزایمر (C-ALZ)، تمرین ساده-سالم (SWheel-H)، تمرین پیچیده-سالم (CWheel-H)، تمرین ساده-آلزایمر (SWheel-ALZ)، تمرین پیچیده-آلزایمر (CWheel-ALZ)
 † تفاوت معنادار نسبت به گروه C-H، ‡ تفاوت معنادار نسبت به گروه SWheel-H، □ تفاوت معنادار نسبت به گروه CWheel-H، □ تفاوت معنادار نسبت به گروه SWheel-ALZ؛ # تفاوت معنادار نسبت به سایر گروه‌ها ($P < 0.05$).

میانگین امتیاز تست افسردگی (تست تعلیق دم، TST) در بین شش گروه اختلاف معناداری داشت ($F = 18/271$), ($P = 0.001$) (شکل ۱) و طبق نتایج آزمون تعقیبی توکی، مقدار افسردگی در گروه C-ALZ از همه گروه‌های مورد

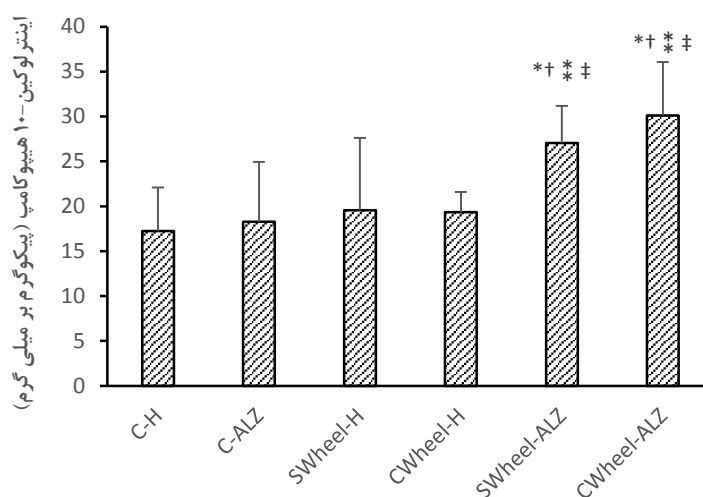
بررسی بیشتر بود ($P < 0.05$) در همه موارد) و در هر دو گروه تمرین اختیاری ساده و پیچیده آلزایمری افسردگی از گروه C-ALZ کمتر بود ($P < 0.05$) در هر دو مورد).



شکل ۱. سطوح افسردگی در گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنادار با همه گروه‌های پژوهش، † تفاوت معنادار با همه گروه‌ها به جز CWheel-ALZ، ‡ تفاوت معنادار با گروه C-H ($P < 0.05$).

ساده و پیچیده آلزایمری بیشتر از سایر گروه‌ها بود ($P < 0.05$ در همه موارد). اما بین دو گروه مذکور تفاوتی مشاهده نشد ($P > 0.05$).

به‌علاوه، بین میانگین IL-10 در هیپوکامپ گروه‌ها (شکل ۲). نیز تفاوت معناداری مشاهده شد ($P = 0.001$). مقدار IL10 در گروه‌های تمرین اختیاری ($F = 8.866$) و



شکل ۲. مقدار IL-10 هیپوکامپ در گروه‌های پژوهش. *، †، ‡ و †: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنادار نسبت به گروه‌های C-H، C-ALZ، SWheel-H و CWheel-H ($P < 0.05$).

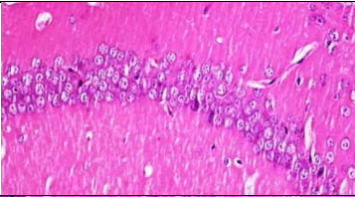
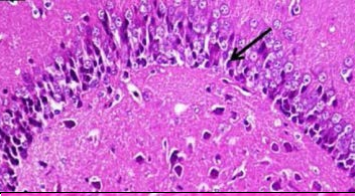
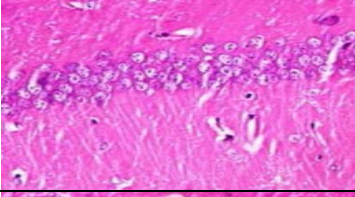
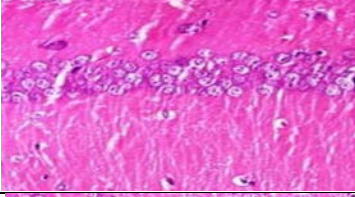
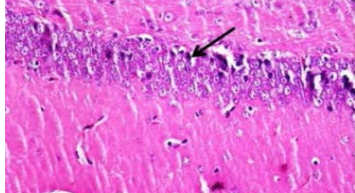
بررسی ریز بینی (میکروسکوپی) بافتی (جدول ۲ و ۳) نشان داد که سلول‌های هرمی ناحیه CA1 در گروه C-ALZ تخریب بیشتری نسبت به هر دو گروه آلزایمری تحت تمرین داشتند ($P = 0.001$) (جدول ۲).

جدول ۲. رتبه بندی آسیب بافتی ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف

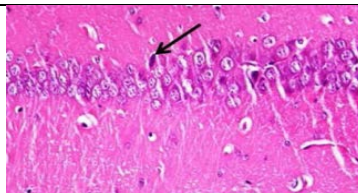
کل	تعداد موش‌های دارای هر رده از شدت آسیب در گروه‌ها						امتیاز
	CWheel-ALZ	SWheel-ALZ	CWheel-H	SWheel-H	C-ALZ	C-H	
۳۳	۲	۱	۱۰	۱۰	۰	۱۰	صفر
۱۰	۵	۴	۰	۰	۰	۰	یک
۴	۱	۱	۰	۰	۲	۰	دو
۸	۲	۳	۰	۰	۳	۰	سه
۶	۰	۱	۰	۰	۵	۰	چهار
۶۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	کل
	۱/۳ ملایم	۱/۹ خفیف	۰ فاقد آسیب	۰ فاقد آسیب	۳/۳ متوسط	۰ فاقد آسیب	شدت آسیب در گروه بر حسب استاندارد به میانگین رده آسیب

کنترل-سالم (C-H)، کنترل-آلزایمر (C-ALZ)، تمرین ساده-سالم (SWheel-H)، تمرین پیچیده-سالم (CWheel-H)، تمرین ساده-آلزایمر (CWheel-ALZ)، تمرین پیچیده-آلزایمر (SWheel-ALZ)

جدول ۳. تغییرات هیستولوژیک در ناحیه CA1 هیپوکامپ.

توضیحات	بافت‌شناسی	گروه
نورون‌های طبیعی و بدون تغییرات هیستولوژیک		C-H
آتروفی، پیکنوز، کوچک شدن و تحلیل نورون‌های هرمی (پیکان).		C-ALZ
نورون‌های طبیعی و بدون تغییرات هیستولوژیک		SWheel-H
نورون‌های طبیعی و بدون تغییرات هیستولوژیک		CWheel-H
نکروز برخی از نورون‌های هرمی (پیکان).		SWheel-ALZ

نکروز تک و توک نورون‌های هرمی
(پیکان).



CWheel-ALZ

بحث و نتیجه‌گیری

عنوان شاخص غیر شناختی پیش بین این بیماری باشد (۸).

تأثیر ورزش بر کاهش افسردگی به افزایش حجم بخش‌های مختلف مغز (به‌ویژه هیپوکامپ)، افزایش کاتکولامین‌ها (نور آدرنالین و دوپامین، سروتونین و نروتروفین‌های مغزی (BDNF و IGF-1)، بهبود فرآیندهای ایمنی-عصبی؛ افزایش نورونز، بتاندورفین‌ها و اندوکانابینوئیدها، افزایش دمای مغز؛ رفع اختلال در یکپارچگی ماده سفید مغز و همچنین مکانیسم‌های روانشناختی از قبیل حواس‌پرتی؛ بهبود خودپنداره، عزت نفس، حمایت اجتماعی و خودکارایی مربوط است (۱۹، ۲۰). اما اگرچه تمرین بدنی همراه با درگیری ظرفیت شناختی شاید بتواند حواس‌پرتی بیشتر و خودکارایی بهتری ایجاد کند، ولی خیلی از این مکانیسم‌های پیشنهادی زیستی و روانشناختی هنوز به‌طور مستقیم تأیید نشده‌اند و به نظر نمی‌رسد که در موش‌ها حواس‌پرتی از نگرانی روانی در مورد بیماری و افکار افسرده‌کننده یا حس خودکارایی به‌اندازه انسان باشد. ولی نتایج ما هم‌راستا با شواهد موجود (۲۰) نشان می‌دهد که احتمالاً روش‌های درمانی AD با رویکرد زیستی-روانشناختی-اجتماعی^۵ به ویژه با استفاده از فعالیت بدنی توأم با درگیری همزمان ظرفیت شناختی بسیار امیدبخش‌تر باشند که نیاز به مطالعه مستقیم انسانی را مطرح می‌کند.

هدف این تحقیق مقایسه تأثیر دو نوع فعالیت اختیاری با چرخ ساده در برابر پیچیده بر مقدار اینترلوکین-۱۰ و هیستولوژی هیپوکامپ، عملکرد حافظه فضایی و افسردگی در رت‌های مدل بیماری آلزایمر بود. مورد انتظارترین یافته تحقیق، بهبود افسردگی در اثر هر دو نوع تمرین اختیاری بود که البته در گروه CWheel-ALZ، مقدار بهبود افسردگی از گروه SWheel-ALZ هم بیشتر بود. افسردگی با اختلال در تنظیم فعالیت‌محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA)، به افزایش CRF و گلوکوکورتیکوئیدها از جمله کورتیزول منجر می‌شود که در برهمکنش با NA و 5-HT به افزایش افسردگی منجر می‌شوند. گلوکوکورتیکوئیدها نیز باعث افزایش بیان پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، تجمع تائو پروتئین و فسفوریلاسیون آن می‌شوند که این تغییرات ساختاری در هیپوکامپ زمینه‌ساز زوال عقل و اختلال افسردگی اساسی است (۱۸). بدین ترتیب به نظر می‌رسد که افسردگی در یک چرخه معیوب تشدید شده و به بدتر شدن عملکرد شناختی و زوال عقل منجر شود. اما به‌دلیل اینکه تحلیل عصبی مرتبط با AD سال‌ها زودتر از تشخیص بالینی AD اتفاق می‌افتد، بنابراین افسردگی به‌دلیل شروع زود هنگام علائم (حتی ۲۵ سال زودتر از آغاز علائم شناختی زوال عقل) می‌تواند به

۳. فعالیت بدنی به عنوان ابزاری برای منحرف کردن حواس از نگرانی‌ها و افکار افسرده‌کننده عمل می‌کند.

۴. ورزش سبب القای باور دارا بودن مهارت‌های ضروری و مفید و تقویت حس رقابت‌طلبی و توانایی رسیدن به موفقیت و شایستگی می‌شود.

۱. سیتوکین‌های آزاد شده توسط سلول‌های ایمنی می‌توانند در CNS با تولید واسطه‌های التهابی موضعی (مانند سایتوکین‌ها، کموکاین‌ها و اکسید نیتریک) به افسردگی منجر شوند.

۲. بر مبنای فرضیه ترموتونیک، افزایش دمای بدن به دنبال ورزش، مسئول کاهش علائم افسردگی است و به ویژه افزایش دما در نقاط ویژه مغز از جمله ساقه مغز می‌تواند به احساس راحتی کلی و کاهش تنش عضلانی منجر شود.

نداشت، اما در گروه CWheel-ALZT زمان عملکرد بسیار بهتر بود (حتی با گروه CWheel-H هم تفاوت نداشت). این یافته هم‌راستا با تحقیقات گذشته (۲۵) بر مزیت انجام هم‌زمان تمرین شناختی و بدنی برای بهبود قابلیت‌های شناختی در مدل AD دلالت می‌کند. اشاره شده است که هر دو نوع تمرین بدنی و شناختی قادر به کاهش استرس اکسایش هیپوکامپ، احیای تغییر فعالیت استیل کولین استراز ناشی از سمی بودن $A\beta$ و بهبود یکپارچگی بافت هیپوکامپ هستند (۲۶) که می‌تواند در توجیه بهتر بودن عملکرد حافظه فضایی در گروه آلزایمری تحت تمرین اختیاری پیچیده کمک‌کننده باشد.

افزایش جمعیت میکروگلیا^۲ محافظت در برابر تحلیل، افزایش رشد دندریت یک، بهبود شکل‌پذیری سیناپس و افزایش BDNF در نواحی مختلف مغز و به‌ویژه هیپوکامپ (۲۷) به‌عنوان سازوکارهای احتمالی ویژه برای بهبود حافظه ناشی از تمرینات اختیاری پیشنهاد شده‌اند. اما تمرین پیچیده به‌دلیل تحریک قشر مغز، درگیر کردن مدارهای کنترل حرکتی در عقده‌های قاعده‌ای، مخچه، قشر حرکتی و مسیرهای عبوری از جسم پینه‌ای به‌صورت مستقل از هیپوکامپ و افزایش میلینه شدن اکسون‌های جسم پینه‌ای و قشری (۱۷) و تحریک ظهور نرون‌های هرمی جدید و افزایش تراکم ستون دندریت یک نرون‌های موجود در هیپوکامپ به‌دلیل افزایش ترشح و بیان گیرنده اریتروپویتین در اثر ایجاد کمبود نسبی اکسیژن (۲۸)، به بهبود فعالیت شناختی منجر می‌شود. اما ورزش همچنین شاخص‌های التهابی از قبیل IL-6 با قابلیت سرکوب بیان BDNF را افزایش می‌دهد و همچنین سطوح BDNF هم می‌تواند در تعدیل محور ایمنی-عصبی مشارکت کند (۲۹). بنابراین شاید اندازه‌گیری BDNF در تحقیقات آینده هم

به‌علاوه ممکن است موش‌ها ترجیح بیشتری برای فعالیت روی پله‌های دارای بستر پلاستیکی توری با جنس سفت نسبت به پله‌های فلزی معمول در چرخ‌های استاندارد داشته‌باشند. همچنین چرخ‌های دارای قطر کم نسبت به چرخ‌های دارای قطر استاندارد (که در این تحقیق نیز چرخ استاندارد استفاده شد) هم ترجیح بیشتری دارند و بنابراین شاید بهتر باشد به‌ویژه برای مطالعه افسردگی در تحقیقات آینده چنین ملاحظات نیز در نظر گرفته شوند (۲۱).

در بخش دیگر یافته‌ها، بر مبنای انتظار وجود آنهدونیا (بی لذت) در موش‌های مدل AD که به کاهش جابه‌جایی، فعالیت اکتشافی و میل به غذا و بی‌تفاوتی (۲۲) منجر می‌شود، انتظار وجود داشت که این موش‌ها میل کمتری به غذا نشان دهند و قاعدتاً باید لاغر می‌شدند. ولی با اینکه فعالیت کمتر در موش‌های مدل AD (مسافت کمتر طی شده در روز (جدول ۱) نسبت به موش‌های سالم همراه با افسردگی بیشتر، می‌تواند بر بروز آنهدونیا دلالت کند، اما برعکس انتظار موجود موش‌های AD وزن بیشتری در پایان تحقیق داشتند. اگرچه که شاید این مسئله به آدم و آسیب بافت مغزی ناشی از تزریق STZ مربوط باشد، اما در تحقیقات گذشته پس از تزریق STZ به مغز نتایج متفاوتی از جمله کاهش، عدم‌تغییر و یا افزایش وزن بدن به‌دنبال کاهش اولیه گزارش شده است (۲۳، ۲۴) و هنوز علت این تغییرپذیری وزن بدن مشخص نشده است.

در دیگر یافته‌های تحقیق، بالاترین زمان عملکرد در تست حافظه فضایی در گروه C-ALZ مشاهده شد که بر افت ظرفیت شناختی و صحت کلی پروتکل القای AD دلالت دارد. ولی اگرچه در هر دو گروه SWheel-ALZ و CWheel-ALZ زمان عملکرد با گروه C-H تفاوت

۲. سلول‌های ایمنی ساکن در مغز که واسطه التهاب و کاهش نوروزن و عامل اصلی تسریع کاهش شناختی

در موش‌های مسن هستند

1. Aanhedonia

در هر حال، بهبود بیشتر حافظه فضایی موش‌های مدل AD در اثر تمرین اختیاری پیچیده، اهمیت احتمالی تمرین ورزشی توأم با درگیری ظرفیت شناختی را برای بهبود اختلالات حافظه در بیماران AD را برجسته و نوید بخش می‌کند که نیازمند تأیید مستقیم در تحقیقات انسانی آینده است. ولی با اینکه القای AD به تنهایی یا انجام هر دو نوع تمرین اختیاری ساده و پیچیده در گروه‌های سالم تفاوتی در مقدار IL10 هیپوکامپ نسبت به گروه کنترل سالم ایجاد نکرد، اما در هر دو گروه تمرین اختیاری ساده و پیچیده آلزایمری، مقدار این سیتوکین ضدالتهابی نسبت به کنترل سالم هم بیشتر شد. اگرچه که IL-1 β مهم‌ترین سیتوکین پیش‌التهابی دخیل در افزایش شیوع AD است، اما بیان کمتر IL-10، ابتلا به AD را افزایش می‌دهد (۳۵).

البته در حین تلاش جسمانی، ترشح IL-6 از عضلات به اوج می‌رسد که این پیام‌رسانی پیش‌التهابی حاد ناشی از ورزش با یک وضعیت ضدالتهابی گذرای ناشی از القای سیتوکین‌های ضدالتهابی از قبیل IL-10 دنبال می‌شود (۳۶). به نظر می‌رسد که در موش‌های مدل AD تحقیق حاضر نیز چنین پاسخی در طول هر جلسه تمرین اختیاری روی داده است که انباشت این اثرات در دوره تمرین، منجر به افزایش IL-10 در مغز منجر شده است. اما افزایش شدت و مدت می‌تواند نتیجه خالص نهایی را از وضعیت ضدالتهابی به التهابی تغییر دهند (۲۷) و چون در این تحقیق، چرخ‌های دوآر مورد استفاده، امکان تعیین شدت و مدت تمرین در هر جلسه در بین موش‌های گروه‌های چرخ پیچیده و ساده و همچنین موش‌های سالم و آلزایمری را میسر نکرد، بنابراین پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات آینده با ضبط دائمی ویدئویی شدت و مدت تمرین ۲۴ ساعته برای هر موش نیز تعیین شود.

همچنین دویدن روی چرخ دوآر ممکن است به دلیل افزایش IL-6 مرکزی و محیطی، دارای برخی ویژگی‌های

برای ترسیم بهتر رویدادهای ناشی از دویدن اختیاری ساده و پیچیده در مدل‌های AD کمک‌کننده باشد. به علاوه یک ناهنجاری بارز مغز بیماران AD، کاهش گلوکز به دلیل اختلال در پیام‌رسانی انسولین مغزی (۳۰) و همچنین کاهش ناشی از افسردگی در اشتها و احساس بو و مزه و سرکوب دریافت غذا (۳۱) است که این کاهش گلوکز مغزی با شدت افت عملکرد شناختی همبستگی دارد (۳۲). بنابراین شاید افزایش مصرف غذا و بهبود فراهمی گلوکز مغز در اثر بهبود افسردگی و انهدونیا، بهبود عملکرد فضایی را در هر دو گروه تمرین اختیاری توجیه کند. بدین ترتیب، به نظر می‌رسد که برای تعیین مکانیسم دقیق بهبود ظرفیت شناختی در اثر تمرین بدنی و شناختی، اندازه‌گیری مقدار دریافت غذا و مقاومت انسولینی و گلوکز خون پیشنهاد بسیار جالبی برای تحقیقات آینده باشد.

همچنین دویدن کلیشه‌ای (با حالت یکنواخت) روی چرخ دوآر ساده، به‌ویژه در سرعت بالا، سبب کاهش آتشبار نرون‌های قشری می‌شود (۳۳). بنابراین احتمالاً در اثر فعالیت روی چرخ پیچیده باید درگیری قشر مغز بیشتر از چرخ ساده باشد. ولی به دلیل ریتم متناوب گام‌برداری و ایجاد تکان‌های نامنظم (مشهور به بروز سکت) در مسیر چرخش چرخ دوآر پیچیده، سرعت در چرخ ساده بیشتر است. همچنین دویدن روی چرخ ساده سطح یکنواخت و پایین‌تری از فعالیت مغز (ذهن آگاهی) را نسبت به چرخ پیچیده طلب می‌کند و این ذهن آگاهی بیشتر در طول روز، نیاز به خواب و شدت و مدت خواب را افزایش می‌دهد (۳۳). بنابراین شاید گروه تمرین پیچیده، زمان خواب بیشتری داشته‌اند که البته در این تحقیق مدت خواب، فعالیت قشر مغز، سرعت دویدن و سطح ذهن آگاهی اندازه‌گیری نشده است، اما با در نظر گرفتن این نکته که خواب بیشتر سبب تثبیت بهتر یادگیری می‌شود (۳۴)، بنابراین بهبود بیشتر حافظه فضایی در گروه تمرین پیچیده، قابل توجیه می‌شود.

است. اما در مورد موش‌های سالم، به دلیل مطرح نبودن وضعیت التهابی خاص شاید عملاً نیازی به افزایش IL-10 هیپوکامپ وجود نداشته‌است.

از سویی طبق برخی شواهد، اختلال در سیگنال‌دهی IL-10، فاگوسیتوز میکروگلیال A β را کاهش داده، رسوب بیشتر پلاک را بیشتر کرده و به پیشرفت AD کمک می‌کند (۳۹، ۴۰). بنابراین شاید در موش‌های آلزایمری تحت هر دو نوع تمرین ساده و پیچیده اصولاً نباید افزایش IL-10 به‌عنوان یک اثر ضدالتهابی و مفید در نظر گرفته شود. اما با در نظر گرفتن سایر یافته‌ها مبنی بر بهبود عملکرد حافظه و ریخت‌شناسی بافتی، اگرچه فرضیه آسیب‌زا بودن افزایش IL-10 در گروه‌های آلزایمری تحت تمرین کم رنگ می‌شود، اما این احتمال همچنان باقی است و برای شفاف‌سازی بیشتر، مقدار رسوب پلاک‌های A β در مغز و به‌ویژه در هیپوکامپ به‌عنوان یک پیشنهاد جالب برای تحقیقات آینده حتماً باید اندازه‌گیری شود.

در بخش دیگری از یافته‌ها، طبق نتایج بررسی بافتی (هیستولوژی) شدت آسیب پس از تمرین با چرخ پیچیده کمتر از چرخ ساده بود (جدول ۲) که این نتایج با یافته‌های تست حافظه فضایی نیز همسو بود. قبلاً هم گزارش شده است که ورزش از طریق تکثیر سلولی و مهار آپوپتوز، افزایش فضای سیناپس و بهبود پلاستیسیته در قسمت‌های مختلف مغز و به‌ویژه در هیپوکامپ، موجب بهبود حافظه و کارکرد سیستم عصبی می‌شود. قشر اوربیتوفرونتال^۱ اطلاعات فضایی را به‌طور غیر مستقیم از قشر پروفرونتال میانی، مناطق قشری هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ (که در حافظه فضایی دخالت دارند) دریافت می‌کند (۴۳) و تخریب قشر پروفرونتال و هیپوکامپ در رت منجر به اختلال در یادگیری، اختلالات رفتاری همچون افسردگی و حافظه

اعتیاد گونه (عادت) باشد که می‌تواند به رفتار ناسازگار و وسواسی هم تبدیل شود (۳۷). مثلاً ممکن است حیوانات به‌جای صرف زمان برای خوردن، دویدن روی چرخ دوار را انتخاب کنند. اما با اینکه افزایش پیام‌رسانی IL-6 می‌تواند مستعد بودن به استرس (یکی عوامل اصلی ایجاد افسردگی) را پیش‌بینی کند (۳۸)، ولی به‌دنبال اجرای فعالیت بدنی، سطوح IL-10 هم افزایش می‌یابد که به‌طور بالقوه می‌تواند اثرات مفیدی بر کنترل ترشح IL-6 داشته‌باشد (۳۹، ۴۰). بنابراین به نظر می‌رسد که تعیین مقدار IL-6 مرکزی و محیطی برای درک بهتر تأثیر دویدن اختیاری بر پاسخ ایمنی و حتی افسردگی ضروری باشد.

در این تحقیق همانند بسیاری از تحقیقات گذشته، برای القای AD از تزریق درون بطنی STZ استفاده شد که التهاب عصبی برجسته‌ترین ویژگی این مدل است (۲۳). از سوئی افزایش سطوح IL-10 در مغز در شرایط پاتولوژیک، به‌منظور اطمینان از بقای بافت عصبی و کاهش پاسخ‌های التهابی از قبیل TNF- α ، IL-1 β ، IL-6 و IFN- γ روی می‌دهد (۴۱). بنابراین به دلیل احتمال وجود وضعیت التهابی در مغز موش‌های تحت تزریق STZ، شاید افزایش بیان IL-10 در هیپوکامپ به دلیل نقش داشتن در نورونز و بهبود ظرفیت شناختی (۴۲)، در بهبود عملکرد حافظه نقش آفرینی کرده است. ولی اگر چه بهبود حافظه فضایی موش‌های مدل AD در تمرین با چرخ دوار پیچیده بیشتر از چرخ دوار ساده بود، ولی مقدار IL-10 در هر دو گروه مشابه بود. این نکته حداقل بیان می‌کند که شاید تغییرات IL-10 مغز مدل‌های AD در سازگاری با تمرین بدنی فقط به بهبود ظرفیت شناختی مرتبط نیست و احتمالاً کارکردهای دیگری نیز دارد. به‌علاوه، شاید فقط بهبود التهاب مغزی نتواند به بهبود حافظه منجر شود که با در نظر گرفتن سازوکار چند علتی AD، این تفسیر نیز منطقی

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پسادکتری با حمایت صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور (Iran National Science Foundation: INSF) و دانشگاه شهید مدنی آذربایجان با کد طرح ۴۰۰۰۱۹۴ می‌باشد. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از کلیه عوامل محترم حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان و دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران اعلام می‌دارند.

فضایی می‌شود (۴۴). بنابراین با بهبود ساختار ناحیه هیپوکامپ، بهبود فعالیت شناختی نیز توجیه می‌شود.

در کل، طبق نتایج این مطالعه تمرینات اختیاری پیچیده از اثر بخشی بهتری بر ساختار، عملکرد و التهاب مغز موش‌های مدل AD برخوردار بود که بر تبعیت از سبک زندگی فعال همزمان با فعالیت ذهنی تأکید می‌کند. ارزیابی تأثیر همزمان دو پروتکل، انجام تست حافظه و افسردگی به عنوان دو علامت مهم AD و بررسی بافت‌شناسی از جمله نقاط قوت این مطالعه بودند. عدم اندازه‌گیری عوامل التهابی، BDNF و سطوح $A\beta$ مغز نیز از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه بود که باید همراه با سایر محدودیت‌های مورد اشاره در بحث در مطالعات آینده مدنظر قرار گیرد. اما با وجود همه شواهدی که بهبود ساختار و افزایش نورونز در مدل‌های حیوانی و انسانی AD را گزارش کرده‌اند، آلازایمر هنوز هم درمان کامل ندارد (۴۵). بدین ترتیب این یافته‌ها در مورد موش‌های مدل AD همانند آنچه که قبلاً هم بارها در نمونه‌های حیوانی اشاره شده است (۴۶)، فعلاً باید تنها برای پیشگیری از بروز AD و نه برای درمان آن، تفسیر و استفاده شوند. همچنین پیشگیری قطعاً مستلزم شروع از سنین خیلی زودتر و حتی اوایل میانسال‌ی (۴۷) است که با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر به نظر می‌رسد نیازمند تأکید همزمان بر دارا بودن سبک زندگی فعال از هر دو منظر جسمی و ذهنی باشد.

پیام مقاله

تمرینات اختیاری پیچیده بر ساختار، عملکرد و التهاب مغز موش‌های مدل AD از اثر بخشی بهتری دارند. بنابراین به نظر می‌رسد که برای کنترل بهتر سیر پیشرفت این بیماری، تبعیت از سبک زندگی فعال از هر دو منظر جسمی و ذهنی بسیار مفید باشد.

References

1. Saleh Manige H, Papi S, Sahaf R, Abbasi Asl M, Ramshini M, Rassafiani M, et al. Predicting the Perception of Aging Based on Optimism in the Elderly People. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. 2020;14(4):450-61.
2. Rauf A, Badoni H, Abu-Izneid T, Olatunde A, Rahman MM, Painuli S, et al. Neuroinflammatory markers: key indicators in the pathology of neurodegenerative diseases. 2022;27(10):3194.
3. Rezaki M. Prefrontal cortex: implications for memory functions and dementia. *Turk Psikiyatri Dergisi= Turkish Journal of Psychiatry*. 2007;18(3):262-9.
4. Jobson DD, Hase Y, Clarkson AN, Kalaria RN. The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia. *Brain communications*. 2021;3(3):fcab125.
5. Williams LM, Ricchetti G, Sarma U, Smallie T, Foxwell BMJI. Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation—a continuing puzzle. 2004;113(3):281-92.
6. Guillot-Sestier M-V, Doty Kevin R, Gate D, Rodriguez J, Leung Brian P, Rezai-Zadeh K, et al. IL10 Deficiency Rebalances Innate Immunity to Mitigate Alzheimer-Like Pathology. *Neuron*. 2015;85(3):534-48.
7. Rodríguez J, Noristani H, Verkhatsky A. Microglial response to Alzheimer's disease is differentially modulated by voluntary wheel running and enriched environments. *Brain Structure and Function*. 2015;220(2):941-53.
8. Dafsari FS, Jessen F. Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):160.
9. Galts CP, Bettio LE, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, et al. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;102:56-84.
10. Salkovic-Petrisic M, Osmanovic J, Grünblatt E, Riederer P, Hoyer SJJ, AsdJ. Modeling sporadic Alzheimer's disease: the insulin resistant brain state generates multiple long-term morphobiological abnormalities including hyperphosphorylated tau protein and amyloid-beta. 2009;18(4):729-50.
11. Naghibi S, Joneydi MS, Barzegari A, Davoodabadi A, Ebrahimi A, Eghdami E, et al. Treadmill exercise sex-dependently alters susceptibility to depression-like behaviour, cytokines and BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with sporadic Alzheimer-like disease. 2021;241:113595.
12. 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. 2013;24(2):148-63.

13. Belviranlı M, Okudan N. Voluntary, involuntary and forced exercises almost equally reverse behavioral impairment by regulating hippocampal neurotrophic factors and oxidative stress in experimental Alzheimer's disease model. *Behavioural Brain Research*. 2019;364:245-55.
14. Van Praag HJTin. Exercise and the brain: something to chew on. 2009;32(5):283-90.
15. Chomiak T, Block EW, Brown AR, Teskey GC, Hu B. Development and testing of a new system for assessing wheel-running behaviour in rodents. *BMC Research Notes*. 2016;9(1):262.
16. Fazalzadeh M, Afzalpour ME, Fallah Mohammadi Z, Falah Mohammadi H. The effects of voluntary complex and regular wheel running exercises on the levels of 8-oxoguanine DNA glycosylase, semaphorin 3B, H2O2, and apoptosis in the hippocampus of diabetic rats. *Brain and Behavior*. 2021;11(3):e01988.
17. McKenzie IA, Ohayon D, Li H, Paes de Faria J, Emery B, Tohyama K, et al. Motor skill learning requires active central myelination. *science*. 2014;346(6207):318-22.
18. Dafsari FS, Jessen F. Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):1-13.
19. De Sousa RAL, Rocha-Dias I, de Oliveira LRS, Improta-Caria AC, Monteiro-Junior RS, Cassilhas RC. Molecular mechanisms of physical exercise on depression in the elderly: a systematic review. *Molecular Biology Reports*. 2021;48(4):3853-62.
20. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2004;6(3):104-11.
21. Banjanin S, Mrosovsky NJLA. Preferences of mice, *Mus musculus*, for different types of running wheel. 2000;34(3):313-8.
22. Scheggi S, De Montis MG, Gambarana CJIJoN. Making sense of rodent models of anhedonia. 2018;21(11):1049-65.
23. Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai CL, Sun S, Lee MH, et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):711-25.
24. Poddar J, Singh S, Kumar P, Bali S, Gupta S, Chakrabarti S. Inhibition of complex I-III activity of brain mitochondria after intracerebroventricular administration of streptozotocin in rats is possibly related to loss of body weight. *Heliyon*. 2020;6(7):e04490.
25. Joubert C, Chainay HJCiia. Aging brain: the effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone—a systematic review. 2018:1267-301.

26. Dare LR, Garcia A, Soares CB, Lopes L, Neves B-HS, Dias DV, et al. The reversal of memory deficits in an Alzheimer's disease model using physical and cognitive exercise. 2020;14:152.
27. Ferrer-Pérez C, Reguilón MD, Miñarro J, Rodríguez-Arias MJB. Effect of Voluntary Wheel-Running Exercise on the Endocrine and Inflammatory Response to Social Stress: Conditioned Rewarding Effects of Cocaine. 2022;10(10):2373.
28. Ehrenreich H, Garcia-Agudo LF, Steixner-Kumar AA, Wilke JB, Butt UJ. Introducing the brain erythropoietin circle to explain adaptive brain hardware upgrade and improved performance. *Molecular Psychiatry*. 2022;27(5):2372-9.
29. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. *Frontiers in neurology*. 2019;10:515.
30. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CXJTJop. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. 2011;225(1):54-62.
31. Sergi G, De Rui M, Coin A, Inelmen EM, Manzato EJPotNS. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. 2013;72(1):160-5.
32. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. 2003;30:1104-13.
33. Fisher SP, Cui N, McKillop LE, Gemignani J, Bannerman DM, Oliver PL, et al. Stereotypic wheel running decreases cortical activity in mice. 2016;7(1):13138.
34. Nagai H, de Vivo L, Bellesi M, Ghilardi MF, Tononi G, Cirelli CJS. Sleep consolidates motor learning of complex movement sequences in mice. 2017;40(2):zsw059.
35. Su F, Bai F, Zhang Z. Inflammatory Cytokines and Alzheimer's Disease: A Review from the Perspective of Genetic Polymorphisms. *Neuroscience bulletin*. 2016;32(5):469-80.
36. Gleeson M, Walsh NP. The BASES expert statement on exercise, immunity, and infection. *J Sports Sci*. 2012;30(3):321-4.
37. Novak CM, Burghardt PR, Levine JA. The use of a running wheel to measure activity in rodents: relationship to energy balance, general activity, and reward. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2012;36(3):1001-14.
38. Ferrer-Pérez C, Martinez TE, Montagud-Romero S, Ballestín R, Reguilón MD, Miñarro J, et al. Indomethacin blocks the increased conditioned rewarding effects of cocaine induced by repeated social defeat. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209291.
39. Lio D, Licastro F, Scola L, Chiappelli M, Grimaldi L, Crivello A, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism in sporadic Alzheimer's disease. *Genes & Immunity*. 2003;4(3):234-8.

40. Ma SL, Tang NLS, Lam LCW, Chiu HFK. The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2005;26(7):1005-10.
41. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, De Vries JE, Tjoens J. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. 1991;174(5):1209-20.
42. Kiyota T, Ingraham KL, Swan RJ, Jacobsen MT, Andrews SJ, Ikezu T. AAV serotype 2/1-mediated gene delivery of anti-inflammatory interleukin-10 enhances neurogenesis and cognitive function in APP+PS1 mice. *Gene therapy*. 2012;19(7):724-33.
43. Rolls ET. The orbitofrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 1996;351(1346):1433-44.
44. Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nature neuroscience*. 1998;1(2):155-9.
45. Ghazal TM, Issa GJC, Materials, Continua. Alzheimer disease detection empowered with transfer learning. 2022;70(3):5005-19.
46. Zahs KR, Ashe KH, Jin T. 'Too much good news'—are Alzheimer mouse models trying to tell us how to prevent, not cure, Alzheimer's disease? 2010;33(8):381-9.
47. Korczyn AD, Jin T. Why have we failed to cure Alzheimer's disease? 2012;29(2):275-82.

Effect of Regular versus Complex Wheel Running on Hippocampal Interleukin-10 level and Histology, Spatial Memory Function and Depression level in Rat Model of Alzheimer's Disease

Vahid Talebi¹- Karim Azali Alamdari^{*2}

1. Postdoc Fellow, Department of Sports Science, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
2. Associate Professor, Department of Sports Science, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

(Received:2023/08/02;Accepted:2023/09/30)

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the neurodegenerative diseases associated with reduced cognitive function and inflammation. The aim of this study was to investigate the effect of twelve weeks of regular versus complex voluntary wheel running on the amount of interleukin-10 and hippocampus tissue damage, memory function and depression in Alzheimer's model rats. 60 male Wistar rats (4–6 weeks old) were randomly divided into six groups including Control-Healthy (C-H), Control-Alzheimer (C-ALZ), Simple Wheel-Healthy (SWheel-H), Complex Wheel-Healthy (CWheel-H), Simple Wheel-Alzheimer (SWheel-ALZ) and Complex Wheel -Alzheimer (CWheel-ALZ). After inducing AD via STZicv injection and after the confirmation of disease by shuttle box test, regular and complex voluntary wheel running was experienced for 12 weeks. Depression and spatial memory function were respectively evaluated with tail suspension and Morris Water Maze tests and hippocampal IL-10 level and CA1 histology were also evaluated using ELISA and optic methods. Data were compared using one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test. In the AD groups, the spatial memory function and hippocampal IL-10 levels were higher. Meanwhile, the depression level and hippocampal CA1 tissue damage were lower than in the C-ALZ group, following both of the regular and complex voluntary wheel running training protocols ($p < 0.05$). The complex voluntary wheel running had more benefits compared to training with regular wheels in most circumstances ($p < 0.05$). It seems the concurrent stimulation of cognitive function along with physical exercise might be more advantageous in AD conditions.

Keyword

Alzheimer's disease, cognitive function, inflammation, voluntary exercise.

* Corresponding Author; E-mail: k.azali@azaruniv.ac.ir