The Effect of Interval Training on Cdk5/P25/Tau Gene Expression in the Hippocampus of Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease Rat

Zahra Barati[1], Ali Yaghoubi[1]*, Farzaneh Shakeri[2,3], Najme Rezaeian[1], Mohsen Tavakoli[1]

[1]Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnord, Iran
[2]Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran
[3]Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran

Article Info:

Received: **7 Apr 2026** ***Revised:*** **28 May 2026** ***Accepted*****: 1 June 2026**

ABSTRACT

Introduction: Cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) and p25 are involved in the abnormal hyperphosphorylation of tau protein. The aim of this study was to investigate the effects of interval training on the expression of Cdk5, p25, and tau proteins in the hippocampus of streptozotocin ***Materials and Methods:*** For this purpose, 30 male .(STZ)-induced Alzheimer's disease rats Wistar rats (8 weeks old; 200–250 g) were used. The animals were randomly assigned to three equal groups (n = 10 per group): healthy control, Alzheimer's disease control, and Alzheimer's disease training. Alzheimer's disease was induced by intracerebroventricular injection of STZ at a dose of 3 mg/kg. The training group underwent an interval training protocol consisting of 6–12 high-intensity bouts (1 min at 85–90% VO_2max) interspersed with 5 min of low-intensity running at a speed of 10 m/min on a treadmill. Seventy-two hours after the final training session, hippocampal tissue was removed, and the protein expression levels of ***Results:*** The expression levels. Cdk5, p25, and tau were determined by Western blot analysis of Cdk5, p25 and tau genes in the hippocampus of the Alzheimer's control group were significantly higher than in the healthy control group. The expression levels of Cdk5, p25 and tau genes in the Alzheimer's training group were significantly lower than in the Alzheimer's ***Conclusion:*** Our findings suggest that interval training may help alleviate. control group neurodegeneration associated with Alzheimer's disease through modulation of the Cdk5/p25 pathway and subsequent reduction in tau protein expression. Further research is needed to evaluate its potential as a complementary therapeutic intervention for Alzheimer's disease.

Keywords:

1. tau Proteins
2. Cyclin-Dependent Kinase 5
3. Exercise
4. Neurodegenerative Diseases

***Corresponding Author:** Ali Yaghoubi
Email: *al.yaghoubi@iau.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

اثر تمرینات تناوبی بر بیان ژن‌های Cdk5/P25/Tau در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر ناشی از استرپتوزوتوسین

زهرا براتی[۱]، علی یعقوبی*[۱]، فرزانه شاکری[۲،۳]، نجمه رضائیان[۱]، محسن توکلی[۱]

[۱]گروه علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
[۲]مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[۳]گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۸ فروردین ۱۴۰۵ **اصلاحیه:** ۷ خرداد ۱۴۰۵ **پذیرش:** ۱۱ خرداد ۱۴۰۵

چـــــکیده

مقدمـه: کینـاز وابسـته بـه سـایکلین ۵ (Cdk5) و p25 در هایپرفسـفوریلاسیون غیرطبیـعی پروتئین تائو نقـش دارنـد. هـدف از ایـن مطالعـه، بـررسی اثـر تمرینـات تنـاوبی بـر بیـان پروتئین‌هـای Cdk5، p25 و تائـو در هیپوکامـپ موش‌هـای صحـرایی مبـتلا بـه بیمـاری آلزایمـر القـا شـده بـا اسـترپتوزوتوسین (STZ) بـود. **مـواد و روش‌هـا:** بدیـن منظـور، از ۳۰ سـر مـوش صحـرایی نـر نـژاد ویسـتار (۸ هفتـه‌ای؛ ۲۰۰ تـا ۲۵۰ گـرم) اسـتفاده شـد. حیوانـات به‌طـور تصـادفی بـه سـه گـروه مسـاوی (۱۰ سـر در هـر گـروه) تقسیـم شـدند: گـروه کنتـرل سـالم، گـروه کنترل+آلزایمـر، و گـروه تمرین+آلزایمـر. بیمـاری آلزایمـر بـا تزریـق درون‌بطنـی STZ بـا دوز ۳ میلی‌گـرم بـر کیلوگـرم القـا شـد. گـروه تمریـن، تمرینـات تنـاوبی شـامل ۶ تـا ۱۲ نوبـت بـا شـدت بـالا (۱ دقیقـه بـا ۸۵-۹۰ درصـد اکسیـین مصـرفی بیشینـه) را انجـام دادنـد کـه بـا ۵ دقیقـه دویـدن بـا شـدت پاییـن (سـرعت ۱۰ متـر بـر دقیقـه) روی تردمیـل ترکیـب شـده بـود. ۷۲ سـاعت پـس از آخریـن جلسـهٔ تمرینـی، بافـت هیپوکامـپ جـدا شـد و سـطح بیـان پروتئین‌هـای Cdk5، p25 و تائـو بـا اسـتفاده از روش وسـترن بلات تعییـن گردیـد. **یافته‌هـا:** سـطح بیـان ژن‌هـای Cdk5، p25 و تائـو در هیپوکامـپ گـروه کنترل+آلزایمـر به‌طـور معـنی‌داری بیشـتر از گـروه کنتـرل سـالم بـود. همچنیـن، سـطح بیـان ایـن ژن‌هـا در گـروه تمرین+آلزایمـر به‌طـور معـنی‌داری کمتـر از گـروه کنترل+آلزایمـر گـزارش شـد. **نتیجه‌گیـری:** یافته‌هـای مـا نشـان می‌دهـد تمرینـات تنـاوبی ممکـن اسـت از طریـق تعدیـل مسـیر Cdk5/p25 و متعاقبـاً کاهـش بیان پروتئیـن تائو، بـه کاهـش تخریـب عصـبی مرتبـط بـا بیمـاری آلزایمـر کمـک کنـد. تحقیقـات بیشـتری بـرای ارزیـابی پتانسیـل ایـن تمرینـات به‌عنـوان یـک مداخلـهٔ درمـانی مکمـل بـرای بیمـاری آلزایمـر مـورد نیاز اسـت.

واژه‌های کلیدی:
۱- پروتئین‌های تائو
۲- کیناز ۵ وابسته به سایکلین
۳- ورزش
۴- بیماری‌هـای تحلیـل برنـده عصـبی

***نویسنده مسئول:** علی یعقوبی

پست الکترونیک: *al.yaghoubi@iau.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

مقدمه

بیماری آلزایمر[1] (AD) یکی از اختلالات تحلیل‌برنده عصبی است که با زوال تدریجی عملکردهای شناختی، کاهش حافظه و اختلال در یادگیری مشخص می‌شود و شایع‌ترین علت دمانس در سالمندان به شمار می‌رود. با توجه به افزایش امید به زندگی و روند رو به رشد سالمندی جمعیت، این بیماری به یکی از مهم‌ترین چالش‌های نظام‌های بهداشتی و اجتماعی در سراسر جهان تبدیل شده است. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در شناخت ابعاد مختلف این بیماری، تاکنون هیچ روش قطعی برای پیشگیری یا درمان مؤثر آن شناسایی نشده است (۱).

از نظر پاتوفیزیولوژیک، بیماری آلزایمر با تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی خارج‌سلولی و تشکیل گره‌های نوروفیبریلار[2] (NFT) داخل‌سلولی مشخص می‌شود (۳، ۲). یکی از اجزای اصلی این گره‌ها، پروتئین تائو[3] است که به طور طبیعی نقش مهمی در تثبیت میکروتوبول‌ها و حفظ ساختار اسکلت سلولی نورون‌ها ایفا می‌کند. در بیماری آلزایمر، پروتئین تائو دچار تغییرات ساختاری شده و به حالت هیپرفسفریله در می‌آید که این وضعیت موجب اختلال در عملکرد نورون‌ها و در نهایت مرگ سلول‌های عصبی می‌شود (۴، ۳).

هیپوکامپ به‌عنوان یکی از مهم‌ترین نواحی مغزی درگیر در بیماری آلزایمر، نقش اساسی در فرآیندهای یادگیری و حافظه دارد و از نخستین مناطقی است که در مراحل اولیه این بیماری دچار آسیب می‌شود. تغییرات مولکولی ایجادشده در این ناحیه ارتباط مستقیمی با شدت اختلالات شناختی در بیماران مبتلا به AD دارد (۵). هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو در هیپوکامپ موجب اختلال در پایداری میکروتوبول‌ها، کاهش انتقال آکسونی و اختلال در ارتباطات سیناپسی می‌شود (۶).

در میان کینازهای دخیل در فسفوریلاسیون پروتئین تائو، کیناز وابسته به سیکلین[4] (Cdk۵) نقش برجسته‌ای دارد. Cdk۵ در شرایط طبیعی توسط فعال‌کننده‌هایی نظیر p۳۵ تنظیم می‌شود و در فرآیندهای حیاتی مغز از جمله رشد نورونی، انتقال آکسونی و حفظ هموستاز عصبی نقش دارد (۷). با این حال، در شرایط پاتولوژیک AD، افزایش کلسیم داخل سلولی باعث فعال شدن کالپین‌ها و تجزیه p۳۵ به p۲۵ می‌شود. پروتئین p۲۵ با فعال‌سازی طولانی‌مدت و غیرقابل‌کنترل Cdk۵، منجر به فسفوریلاسیون غیرطبیعی پروتئین تائو و تشدید آسیب‌های عصبی می‌شود (۹، ۸).

فعال‌سازی بیش‌ازحد مسیر Cdk۵/p۲۵ موجب جدا شدن تائو از میکروتوبول‌ها، تجمع آن در قالب رشته‌های مارپیچی زوجی و تشکیل NFT می‌شود که این فرآیند نقش مهمی در از دست رفتن سیناپس‌ها و مرگ نورون‌ها دارد (۱۰، ۳). با این حال، برخی مطالعات نشان داده‌اند که p۲۵ ممکن است در مراحل اولیه بیماری نقش پیچیده‌تری ایفا کند و کاهش سطح آن در مراحل ابتدایی AD با اختلال در فرآیندهای طبیعی حافظه مرتبط باشد (۱۱) در سال‌های اخیر، توجه ویژه‌ای به نقش فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در پیشگیری و کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر معطوف شده است (۱۲). مطالعات نشان داده‌اند که ورزش منظم می‌تواند با افزایش فعالیت مغزی به‌ویژه در ناحیه هیپوکامپ، کاهش استرس اکسایشی و بهبود عملکرد شناختی، اثرات محافظت‌کننده عصبی قابل‌توجهی ایجاد کند (۱۴، ۱۳). همچنین گزارش شده است که ورزش یکی از مؤثرترین راهکارها برای کاهش شدت علائم شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر محسوب می‌شود (۱۶، ۱۵).

با توجه به اثرات متفاوت انواع مختلف تمرینات ورزشی بر پاتولوژی AD و اینکه عنوان شده است که تمرینات تناوبی به دلیل تفاوت در شدت و الگوی اعمال بار تمرینی، ممکن است اثرات متفاوتی بر سیستم عصبی داشته باشند (۱۸، ۱۷). همچنین شیوع روزافزون این بیماری، نبود درمان قطعی، نقش کلیدی مسیر Cdk۵/p۲۵ در هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو و پیشرفت بیماری و اهمیت بالقوه تمرینات ورزشی به‌عنوان یک راهبرد ایمن و کم‌هزینه، بررسی اثر تمرین ورزشی بر این شاخص‌های مولکولی، بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرینات تناوبی بر سطوح Cdk۵، p۲۵ و پروتئین تائو در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شده توسط استرپتوزوتوسین[5] (STZ) بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی آزمایشگاهی بر روی ۳۰ موش صحرایی نر ویستار انجام شد که به طور تصادفی به سه گروه مساوی (n=۱۰) تقسیم شدند: (۱) آلزایمر کنترل، (۲) آلزایمر تمرین تناوبی و (۳) سالم کنترل.

[1] Alzheimer's disease
[2] Neurofibrillary tangles
[3] Tau protein
[4] Cyclin-dependent kinase 5
[5] Streptozotocin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

حیوانات در قفس‌های پلی کربنات استاندارد تحت تهویه مناسب (پنج موش در هر قفس) با دسترسی آزاد به آب آشامیدنی استریل و غذای پلت (ad libi-tum) نگهداری شدند. برای القای مدل حیوانی بیماری آلزایمر، تزریق داخل بطن مغزی[6] (ICV) نوروتوکسین STZ به بطن جانبی مغز انجام شد. موش‌های صحرایی نر ویستار با وزن بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن تقریبی ۸ تا ۱۰ هفته در شروع مداخله استفاده شدند. برای اعتبارسنجی القای موفقیت‌آمیز مدل آلزایمر، از آزمون شاتل باکس اجتنابی غیرفعال استفاده شد. تأخیر در ورود به محفظه تاریک در طول آزمایش یادآوری به‌عنوان شاخصی از عملکرد حافظه استفاده شد.

القای بیماری آلزایمر

پس از رسیدن به وزن بدن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم، در مجموع ۳۰ حیوان به طور تصادفی به گروه‌های سالم کنترل، آلزایمر کنترل و آلزایمر تمرین تقسیم شدند. بیهوشی از طریق تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القا شد. موش‌ها در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند و بر اساس مختصات اطلس پاکسینوس و واتسون، تزریق‌های دو طرفه با هدف قرار دادن بطن‌های جانبی (قدامی- خلفی: ۰/۸- میلی‌متر، میانی- جانبی: ۱/۴± میلی‌متر، پشتی- شکمی: ۳/۶- میلی‌متر) انجام شد و با استفاده از سیمان دندانی به جمجمه محکم شدند. پس از یک هفته دوره بهبودی برای اطمینان از بهبودی کامل و شرایط فیزیولوژیکی پایدار، آلزایمر با تزریق ICV نوروتوکسین STZ که تازه در بافر سیترات ۰/۰۵ مولار (pH=۴/۵) حل شده بود، القا شد. برای اطمینان از پایداری و زیست‌فعالی، محلول به صورت تازه در لوله‌های میکروسانتریفیوژ پیچیده شده در فویل آلومینیومی برای محافظت از نور تهیه شد. دوز نهایی STZ، ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود که با حجم ۲ میکرولیتر در هر بطن (۲ میکرولیتر در دقیقه) با استفاده از یک میکروسرنگ همیلتون متصل به پمپ تزریق تزریق شد. تزریق به آرامی طی یک دوره دو دقیقه‌ای در هر طرف انجام شد و سوزن به مدت دو دقیقه دیگر در محل خود نگه داشته شد تا از رفلاکس جلوگیری شود و از تحویل دقیق اطمینان حاصل شود (۱۹). آزمون اجتناب غیرفعال (آزمون شاتل باکس) عملکرد شناختی و القای اعتبارسنجی آلزایمر از طریق آزمون اجتنابی غیرفعال با استفاده از دستگاه شاتل باکس ارزیابی شد. در طول مرحله آموزش، موش‌ها در دستگاه قرار داده شدند و پس از ورود به محفظه تاریک، شوک خفیفی به پا وارد شد. پس از ۲۴ ساعت، تأخیر در ورود به محفظه تاریک بدون هیچ گونه شوکی اندازه‌گیری شد. افزایش تأخیر ورود به ناحیه تیره نشان‌دهنده سالم بودن حافظه است، در حالی که کاهش تأخیر در ورود به ناحیه تیره نشان‌دهنده اختلال در حافظه می باشد (۲۰). برای تأیید القای موفقیت‌آمیز مدل آلزایمر، آزمایش رفتاری اجتنابی غیرفعال (جعبه شاتل باکس) ۷۲ ساعت پس از تزریق انجام شد (پیش‌آزمون). موش‌هایی که کاهش قابل توجهی در تأخیر ورود به محفظه تاریک در مقایسه با مرحله آموزش نشان دادند، به‌عنوان موش‌هایی که دچار نقص شناختی شبه آلزایمر شده‌اند، در نظر گرفته شدند. همچنین در انتهای پروتکل تحقیق (۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین) نیز مجدداً آزمون شاتل باکس به جهت بررسی عملکرد حافظه و یادگیری انجام شد (پس‌آزمون).

پروتکل تمرین تناوبی

پروتکل تمرین تناوبی از آذرنیوه و همکاران اقتباس شده است. در این گروه، تمرین به مدت ۸ هفته، ۵ روز در هفته (شنبه تا دوشنبه، چهارشنبه و پنجشنبه) بر روی تردمیل مخصوص جوندگان بین ساعت ۸:۰۰ تا ۱۲:۰۰ بامداد انجام شد. قبل از دوره تمرین، یک آزمون خستگی برای تعیین حداکثر سرعت دویدن قابل تحمل برای هر موش انجام شد. در این آزمون، متغیرهایی مانند سرعت دویدن، زمان رسیدن به خستگی و عدم توانایی در ادامه دویدن (خستگی) با استفاده از یک تردمیل موتوری مجهز به محرک شوک الکتریکی خفیف ثبت شد. پروتکل تمرین تناوبی شامل ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (۳۰-۴۰ درصد VO_2max) و به دنبال آن ۶ تا ۱۲ دوره تناوب با شدت بالا (۱ دقیقه با سرعت ۸۵-۹۰ درصد VO_2max) و یک دقیقه ریکاوری فعال با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بین فواصل بود. تعداد فواصل به صورت هفتگی افزایش یافت. موش‌ها به مدت ۵ روز، روزانه ۱۰ تا ۱۵ دقیقه (۱۰ تا ۱۵ دقیقه در روز به مدت ۵ روز) با محیط نوارگردان سازگار شدند. تحریک الکتریکی با ولتاژ پایین در پشت تردمیل برای ایجاد انگیزه در حیوانات استفاده شد (۲۱).

نمونه‌برداری از بافت

برای جمع‌آوری نمونه‌های بافت هیپوکامپ، همه حیوانات ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی با تزریق داخل صفاقی دوز ترکیبی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. متعاقباً، حیوانات از طریق قطع سر مکانیکی، که شامل قطع سر در سطح اولین مهره گردنی با استفاده از قیچی‌های جراحی تخصصی بود، کشته شدند. جمجمه با دقت با استفاده از تیغ جراحی باز شد و مغز به آرامی و بدون آسیب استخراج شد. با استفاده از نشانه‌های آناتومیکی از اطلس پاکسینوس، هیپوکامپ به صورت دو طرفه و طولی تشریح شد. بافت‌های جدا شده

[6] Intracerebroventricular

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

هیپوکامپ بلافاصله در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد برای تجزیه و تحلیل‌های بیوشیمیایی بعدی منجمد شدند برای اندازه‌گیری مقادیرسطح Cdk۵، p۲۵ و سطح پروتئینی تائو از روش وسترن بلات استفاده شد. برای استخراج پروتئین‌های هیپوکامپ از بافر سنجش رسوب رادیوایمنی (Radioimmunoprecipitation Assay Buffer) حاوی ۰/۰۵ میلی‌مولار بافر تریس (pH برابر ۸)، ۱۵۰ میلی‌مولار کلرید سدیم، ۰/۰۱ درصد اتیلن گلیکول تتراسید استیک (Ethylene Glycol Tetra Acetic Acid)، یک درصد SDS به اضافه ۰/۱ درصد آنتی پروتئاز کوکتیل (Protease Inhibitor Cocktail) استفاده شد. به این ترتیب که ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۵۰۰ میکرولیتر بافر حاوی آنتی پروتئاز توسط یک هموژنایزر دستی هموژن شد و نیم ساعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد گذاشته شدند و سپس دریک سانتریفوژ یخچال دار در دور ۱۲۰۰۰ و ۴ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. مایع رویی جمع‌آوری شده و غلظت پروتئین آن با کیت تعیین‌کننده پروتئین (Bio-Rad) در طول موج ۵۹۵ نانومتر اندازه‌گیری و در نهایت در دمای ۲۰ درجه زیر صفر در فریزر نگهداری شد. سپس، هموژن به دست آمده به نسبت ۱:۱ با نمونه لودینگ بافر (۵۰ mM تریس-کلرید هیدروژن، ۲ درصد سدیم دو دسیل سولفات، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتا- مرکاپتواتانول و ۰/۰۰۵ درصد برموفنول آبی) مخلوط گردید. آن‌گاه، نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه جوشانده شد تا تمام پروتئین‌ها کاملاً دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل SDS-polyacrylamide جدا شده و به غشای نیتروسلولز منتقل شدند. غشا به مدت ۱ ساعت در ۵ درصد BSA در Tris-Buffered Saline و ۰/۱ درصد Tween ۲۰ TBST مسدود شد و در آنتی‌بادی اولیه (۱: ۵۰۰) انکوبه شد. انکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در ۴ درصد TBST انجام شد. پروتئین‌ها با یک واکنش شیمیایی لومینسانس و با تجزیه و تحلیل densitometry با نرم‌افزار Image J اندازه‌گیری شدند.

آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه tau (F-۴):sc-۳۹۰۹۰۴ و mouse anti-rabbit IgG-HRP:sc-۲۳۵۷ از شرکت Santa Cruz Biotechnology, Inc مورد استفاده قرار گرفتند. تمام مراحل، از جمله کاشت کانول، القای آلزایمر، پروتکل‌های تمرینی، کشتن آسان و جمع‌آوری بافت، توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد (IR.IAU.BOJNOURD.REC.۱۴۰۳.۰۰۷) تأیید شد.

تحلیل آماری

پس از جمع آوری داده‌های خام، به منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو- ویلک و برای بررسی فرض برابری واریانس ها، از آزمون لون استفاده شد. پس از مشخص شدن طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده ها و مقایسهٔ بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در حالی که از تحلیل کوواریانس (ANCOVA) برای تحلیل داده‌های رفتاری حاصل از آزمون شاتل باکس (تأخیر در ورود به ناحیه تیره) و برای مقایسه‌های جفتی گروه ها با استفاده از آزمون بونفرنی انجام شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS16 در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ صورت گرفت. جهت رسم نمودارها از نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۲۲ استفاده گردید.

یافته‌ها

در این بخش، اطلاعات توصیفی مربوط به وزن موش‌ها و همچنین تأخیر در ورود به ناحیه تیره در آزمون اجتنابی غیرفعال (شاتل باکس) در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه‌های تحقیق ارائه شده است. جدول ۱ مقادیر میانگین و انحراف معیار وزن و تأخیر در ورود به ناحیه تیره موش‌ها را قبل و پس از ۸ هفته مداخله تمرینی در گروه‌های کنترل سالم، کنترل آلزایمر و آلزایمری تمرین نشان می‌دهد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار وزن اولیه موش‌ها بعد از دو هفته القای آلزایمر و وزن پایانی بعد از ۸ هفته تمرین

شاخص	مرحله	گروه		
		کنترل سالم	کنترل آلزایمر	آلزایمر تمرین
وزن (g)	پیش‌آزمون	۲۳۹/۶۸±۴۱/۲۳	۲۴۶/۳۲±۷۰/۷۳	۲۷۷/۲۲±۵۰/۵۱
	پس‌آزمون	۲۹۰/۲۱±۲۰/۶۸	۲۸۵/۲۲±۹۰/۵۸	۳۱۵/۱۲±۶۰/۹۴
تأخیر در ورود به ناحیهٔ تیره (s)	پیش‌آزمون	۱۶۱/۴۳ ± ۲۴/۸۱	۲۲/۷۹ ± ۹/۷۱	۲۲/۳۶±۷/۹۶
	پس‌آزمون	۱۶۶/۹ ± ۱۱/۱۵	۳۶/۹ ± ۱۲/۴۵	۱۴۶/۹±۵۴/۹۵

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

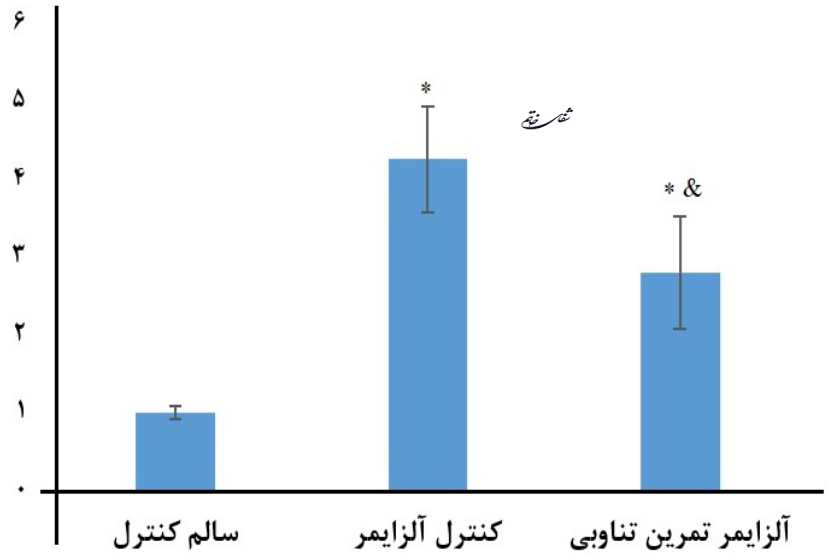
نتایج تحلیل آماری نشان داد که پس از ۸ هفته مداخله، وزن بدن در گروه‌های تحقیق تغییرات محسوسی را نشان داد. بررسی میانگین‌ها حاکی از آن بود که وزن بدن در گروه آلزایمر تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل آلزایمر افزایش بیشتری داشته است. همچنین گروه کنترل سالم نیز افزایش وزن را در مقایسه با گروه کنترل آلزایمر نشان داد. این نتایج بیانگر آن است که تمرین تناوبی می‌تواند تا حدی اثرات منفی القای آلزایمر بر وضعیت وزنی را تعدیل نماید تحلیل کوواریانس (ANCOVA) نشان داد که تفاوت معنی‌داری در تأخیر ورود به ناحیه تیره بین گروه‌های تحقیق وجود دارد (F=۲۷/۱۲۹ و P=۰/۰۰۱). آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که تأخیر ورود به ناحیه تیره برای گروه کنترل آلزایمر در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم به‌طور معنی‌داری کوتاه تر بود (P=۰/۰۰۱). این تغییر نشان دهنده تخریب حافظه در اثر تزریق STZ بود. همچنین میزان تأخیر ورود به ناحیه تیره در گروه آلزایمر تمرین به طور معنی‌داری نسبت به گروه آلزایمر کنترل طولانی تر بود (P=۰/۰۰۲). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین تناوبی می‌تواند اثر محافظتی بر عملکرد حافظه در مدل حیوانی آلزایمر داشته باشد داده‌ای مربوط به میانگین و انحراف معیار بیان Cdk۵، p۲۵ و تائو گروه های مختلف تحقیق در جدول ۲ ارائه شده است.

بیان پروتئین Cdk۵ گروه‌های تحقیق: در بررسی تفاوت بین گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه، مشخص شد که بین بیان پروتئین Cdk۵ هیپوکامپ گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته از القای آلزایمر و تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۳۲/۱۰۷ و P=۰/۰۰۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میزان بیان پروتئین Cdk۵ هیپوکامپ موش‌های گروه کنترل آلزایمر به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). بیان این شاخص در گروه آلزایمر تمرین تناوبی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل آلزایمر پایین تر بود (P=۰/۰۱۹) با این حال بیان Cdk۵ در گروه آلزایمر تمرین تناوبی نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۳). در نمودار ۱ میزان بیان Cdk۵ در گروه‌های تحقیق نمایش داده شده است.

بیان پروتئین p۲۵ گروه‌های تحقیق: در بررسی تفاوت بین گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه، مشخص شد که بین بیان پروتئین p۲۵ هیپوکامپ گروه های تحقیق پس از ۸ هفته از القای آلزایمر و تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۲۶۱/۶۳۲ و P=۰/۰۰۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان p۲۵ در گروه آلزایمر کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). بیان این شاخص در گروه آلزایمر تمرین تناوبی به

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای وابسته پس از ۸ هفته تمرین در گروه‌های تحقیق*

شاخص	کنترل سالم	کنترل آلزایمر	آلزایمر تمرین	F	P
Cdk5	۱/۰±۰/۰۸۲	۴/۲۳±۰/۶۷۶	۲/۸۸۵±۰/۷۲۵	۳۲/۱۰۷	*۰/۰۰۱
p25	۱/۰±۰/۰۱۴	۳/۴۱±۰/۲۷۳	۲/۹۹±۰/۰۲۷	۲۶۱/۶۳۲	*۰/۰۰۱
تائو	۱/۰±۰/۰۲۹	۲/۲۵۲±۰/۰۸۱	۱/۷۹±۰/۱۵۵	۱۵۳/۴۸۴	*۰/۰۰۱



نمودار۱- مقایسهٔ بیان Cdk۵ هیپوکامپ گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته
* نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم و & نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل آلزایمر در سطح P<۰/۰۵

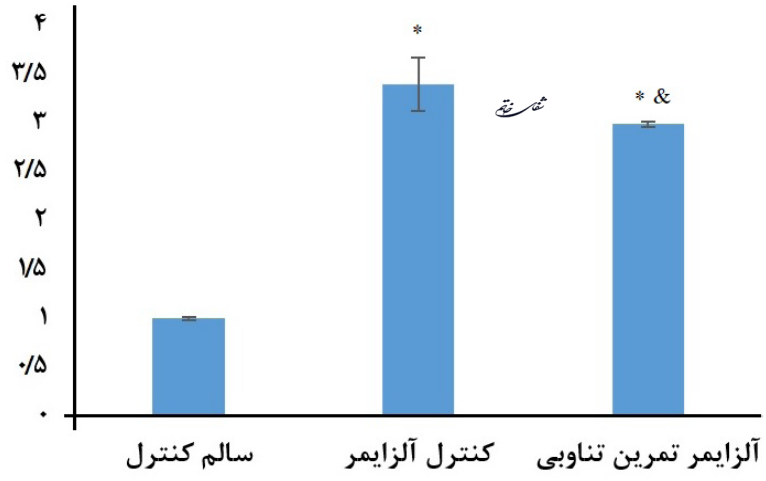
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

طور معنی‌داری نسبت به آلزایمر کنترل پایین تر بود (P=۰/۰۱۱). همچنین بیان p۲۵ در گروه آلزایمر تمرین تناوبی نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). در نمودار ۲ پروتئین p۲۵ در گروه‌های تحقیق نمایش داده شده است.

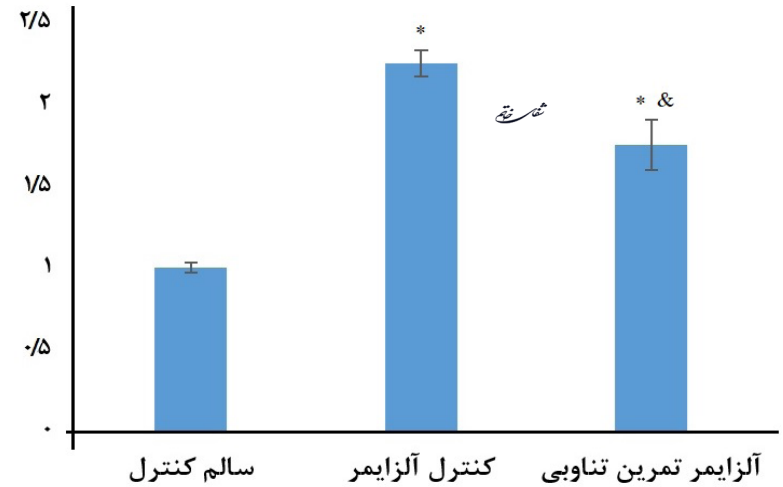
پروتئین تائو گروه های تحقیق: در بررسی تفاوت بین گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه، مشخص شد که بین بیان پروتئین تائو هیپوکامپ گروه های تحقیق پس از ۸ هفته از القای آلزایمر و تمرین تناوبی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۱۵۳/۴۸۴ و P=۰/۰۰۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بیان پروتئین تائو در گروه آلزایمر کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). بیان این شاخص در گروه آلزایمر تمرین تناوبی به طور معنی‌داری نسبت به آلزایمر کنترل پایین تر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین بیان پروتئین تائو در گروه آلزایمر تمرین تناوبی نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). در نمودار ۳ پروتئین تائو در گروه‌های تحقیق نمایش داده شده است.

بحث و نتیجه گیری

بیماری آلزایمر به‌عنوان یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده، با مجموعه‌ای از تغییرات مولکولی از جمله فعال‌سازی غیرطبیعی مسیر Cdk۵/p۲۵ و تجمع پروتئین تائو در نواحی حیاتی مغز، به‌ویژه هیپوکامپ، شناخته می‌شود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که القای مدل آلزایمر با تزریق داخل‌بطنی STZ موجب افزایش معنی‌دار بیان پروتئین‌های Cdk۵، p۲۵ و تائو در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر شد که با کاهش میانگین زمان تأخیر (شاتل باکس) در موش های آلزایمری همراه بود. در این ارتباط نتایج محمدزاده و همکاران نشان داد که تزریق STZ در موش‌های صحرایی به طور چشمگیری باعث آسیب به توانایی شناختی آن‌ها می‌گردد. موش‌های صحرایی ۹۰ روز بعد از تزریق STZ دچار بیشترین آسیب در حافظه شدند (۲۲). همچنین پسندمژده و همکاران نیز عنوان داشتند که تزریق STZ به صورت درون بطنی مغز باعث تکثیر سلول‌های بنیادی مغز در ناحیه تحت بطنی را کاهش می‌دهد و القای AD را در پی دارد (۲۳). این یافته‌ها با گزارش‌های



نمودار ۲- مقایسهٔ سطح p۲۵ هیپوکامپ گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته.
* نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم و & نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل آلزایمر در سطح P<۰/۰۵



نمودار ۳- مقایسهٔ بیان پروتئین تائو هیپوکامپ گروه‌های تحقیق.
* نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم و & نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل آلزایمر در سطح P<۰/۰۵

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

پیشین در مورد اعتبار مدل STZ همخوانی دارد (۲۵، ۲۴). فعال‌سازی پایدار Cdk۵ توسط p۲۵ منجر به فسفریلاسیون بیش‌ازحد تائو، اختلال عملکرد سیناپسی و در نهایت مرگ نورونی می‌شود که از مهم‌ترین مکانیسم‌های پاتولوژیک در پیشرفت آلزایمر محسوب می‌گردد (۲۶، ۹).

از طرف دیگر نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین تناوبی کاهش بیان پروتئین‌های Cdk۵، p۲۵ و تائو در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر آلزایمری شده توسط STZ شد. بایود[7] و همکاران اثر طولانی مدت تمرین هوازی را بر برخی از متغیرهای محافظتی عصبی در هیپوکامپ و قشر مغز موش‌های سالم بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد ۳۶ هفته تمرین هوازی (۵ روز در هفته به مدت ۳۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه) باعث کاهش معنی‌دار پروتئین فسفریله تائو در هیپوکامپ مغز موش‌های سالم می‌شود (۲۷). یوم[8] و همکاران تأثیر ۳ ماه تمرین هوازی را روی موش‌های تراریخته آلزایمری مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که تمرین هوازی با شدت پایین باعث کاهش پروتئین فسفریله تائو می‌شود (۲۸). اوهیا- وکو[9] و همکاران نیز تأثیر ۱۲ هفته تمرین نوارگردان را بر آسیب‌شناسی پروتئین تائو در موش‌های تراریخته آلزایمری بررسی کردند. بر اساس نتایج آن‌ها، تمرین هوازی باعث بهبود حرکت عمومی و فعالیت‌های اکتشافی و کاهش معنی‌دار پروتئین فسفریله تائو در نخاع و هیپوکامپ شد (۲۹). در همه افراد به‌ویژه افراد سالخورده به وضوح نشان داده شده است که انجام ورزش منظم باعث افزایش حافظه، یادگیری، بهبود در عملکرد اجرایی و مقابله با آتروفی مغز مرتبط با بیماری‌های وابسته به سن می‌شود و برای فرایندهای شناختی بسیار مهم است (۲۷). نورتون[10] و همکاران نیز عوامل خطر بیماری آلزایمر را بررسی کردند و نشان دادند که ۱۲/۷ درصد و ۲۰/۳ درصد از موارد بیماری آلزایمر به ترتیب در جهان و در اروپا در سال ۲۰۱۰، عدم فعالیت بدنی نسبت داده شد (۳۰).

از طرف دیگر یافته‌های مربوط به بیان Cdk۵ هیپوکامپ موش‌های آلزایمری نشان می‌دهد که تمرین تناوبی قادر است یکی از مسیرهای کلیدی دخیل در فسفریلاسیون پاتولوژیک تائو را مهار کند. کاهش Cdk۵ احتمالاً از طریق کاهش التهاب عصبی، تنظیم هموستاز کلسیم و کاهش استرس اکسایشی اعمال می‌شود (۳۱).

این مکانیسم ها توسط لیو[11] و همکاران و گارسیا-مسا[12] و همکاران نیز مورد بررسی قرار گرفته است (۳۳، ۳۲). علاوه بر این، ژانگ[13] و همکاران در یک مقاله مروری عنوان داشتند که تمرین ورزشی می‌تواند از طریق تغییرات ژنتیکی، بیان ژن Cdk۵ را مهار کند (۴).

در ادامه، نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین تناوبی باعث کاهش معنی‌دار سطح پروتئین p۲۵ در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شد. از نظر پاتوفیزیولوژیک، افزایش p۲۵ ناشی از برش غیرطبیعی p۳۵ بوده و با فعال‌سازی طولانی‌مدت و کنترل‌نشده Cdk۵ ارتباط مستقیم دارد (۳۱). کاهش p۲۵ در پاسخ به تمرین تناوبی نشان می‌دهد که این نوع تمرین قادر است یکی از مهم‌ترین عوامل آغازگر فعال‌سازی پاتولوژیک Cdk۵ را مهار کند (۷). این یافته با نتایج ژانگ و همکاران همسو است که گزارش کردند تمرین تناوبی شدید کاهش بیشتری در سطح p۲۵ نسبت به تمرینات تداومی ایجاد می‌کند (۳۴). همچنین چو[14] و همکاران نشان دادند که فعالیت بدنی می‌تواند نسبت p۲۵/p۳۵ را کاهش داده و از فعال‌سازی غیرطبیعی Cdk۵ جلوگیری کند (۳۵).

از منظر مکانیسمی، تمرین تناوبی با ایجاد نوسانات متناوب شدت، محرک قوی‌تری برای فعال‌سازی مسیرهای تطبیقی نورونی نسبت به تمرینات یکنواخت محسوب می‌شود. این نوع تمرین می‌تواند با افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF، کاهش عوامل التهابی و تنظیم استرس اکسایشی، زمینه را برای مهار مسیرهای پاتولوژیک مرتبط با آلزایمر فراهم سازد (۱۲، ۳۱).

شدت بالاتر تمرین تناوبی احتمالاً باعث تحریک قوی‌تر این مسیرها شده و توضیح‌دهنده اثربخشی معنی‌دار آن بر کاهش Cdk۵، p۲۵ و تائو در مطالعه حاضر است. در مجموع، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که تمرین تناوبی با شدت بالا می‌تواند به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در کاهش نشانگرهای مولکولی کلیدی بیماری آلزایمر عمل کند. تمرین تناوبی با مهار محور Cdk۵/p۲۵ و کاهش تجمع تائو، نقش محافظتی قابل‌توجهی در برابر تغییرات نورودژنراتیو هیپوکامپ ایفا می‌کند. بر این اساس، تمرین تناوبی می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد مکمل و عملی در مدیریت و کندسازی پیشرفت بیماری آلزایمر مورد توجه قرار گیرد.

[7] Bayod
[8] Um
[9] Ohia-Nwoko
[10] Norton
[11] Liu
[12] García-Mesa
[13] Zhang
[14] Cho

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]
[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

منابع

1. Abdulkhaliq AA, Kim B, Almoghrabi YM, Khan J, Ajoolabady A, Ren J, et al. Amyloid-β and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. 2026; 17(1) :21.

2. Yaghoubi A. Changes in Aβ42, Neprilysin, and γ-Secretase in the Hippocampus of Male Rats Alzheimer's model: The Effects of Aerobic Training and Omega-3 Intake %J Journal of Kerman University of Medical Sciences. 2023; 30(3): 136-45.

3. Iqbal K, Liu F, Gong C-XJNrn. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. 2016; 12(1): 15-27.

4. Zhang X, Wang J, Zhang Z, Ye KJTN. Tau in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies. 2024; 13(1): 40.

5. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BTJCSHpim. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. 2011; 1(1): a006189.

6. Arnsten AF, Del Tredici K, Barthélemy NR, Gabitto M, van Dyck CH, Lein E, et al. An integrated view of the relationships between amyloid, tau, and inflammatory pathophysiology in Alzheimer's disease. 2025; 21(8): e70404.

7. Jahan I, Adachi R, Egawa R, Nomura H, Kuba HJJoN. CDK5/p35-dependent microtubule reorganization contributes to homeostatic shortening of the axon initial segment. 2023; 43(3): 359-72.

8. Jiang T, Chang RC-C, Rosenmann H, Yu J-TJBRI. Advances in Alzheimer's disease: From bench to bedside. 2015; 2015: 202676.

9. Piedrahita D, Hernández I, López-Tobón A, Fedorov D, Obara B, Manjunath B, et al. Silencing of CDK5 reduces neurofibrillary tangles in transgenic alzheimer's mice. 2010; 30(42): 13966-76.

10. Kumari S, Singh AK, Kumar M, Pradhan R, Rao AR, Yadav Y, et al. Targeting a Tau Kinase Cdk5, Cyclin-Dependent Kinase: A Blood-Based Diagnostic Marker and Therapeutic Earmark for Alzheimer's Disease. 2025; 15(10): 1365.

11. Giese KPJFimn. Generation of the Cdk5 activator p25 is a memory mechanism that is affected in early Alzheimer's disease. 2014; 7: 36.

12. Pahlavani HAJFiAN. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. 2023; 15: 1243869.

13. 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. 2013; 5: 75.

14. Li W, Wang W-H, Song Y, Li X-J, Li Y, Wang X, et al. Mechanistic advances in exercise-mediated regulation of autophagy dysfunction in Alzheimer's disease. 2026; 57(4): 1-16.

15. Kang J, Liu M, Yang Q, Dang X, Li Q, Wang T, et al. Exercise training exerts beneficial effects on Alzheimer's disease through multiple signaling pathways. 2025; 17: 1558078.

16. Saghebjoo M, ia Fallah-Mohammadi Z, Hedayati M, Moghaddam AHJK. Effects of eight weeks aerobic training on levels of amyloid β42, neprilysin and γ-secretase in the hippocampus of male rat Alzheimer's model by homocysteine injection. 2016; 17(4): 996-1005.

17. Mattson MPJCm. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. 2012; 16(6): 706-22.

18. Sampaio A, Marques EA, Mota J, Carvalho JJD. Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized elders with Alzheimer's disease. 2019; 18(2): 417-31.

19. Moreira-Silva D, Vizin RC, Martins TM, Ferreira TL, Almeida MC, Carrettiero DCJB-p. Intracerebral injection of streptozotocin to model Alzheimer disease in rats. 2019; 9(20): e3397-e.

20. Yaghoubi AJJoKUoMS. Changes in Aβ42, Neprilysin, and γ-Secretase in the Hippocampus of Male Rats Alzheimer's model: The Effects of Aerobic Training and Omega-3 Intake. 2023; 30(3): 136-45.

21. Azarniveh MS, Vahdatpoor H, Khademosharie M, Balaghi Inaloo F, Taheri AJAoASS. The effect of eight weeks of High-Intensity interval training on plasma LRP1, AB1-42, and insulin resistance in obese elderly diabetic rats. 2024; 12(4).

22. Mohammadzadeh E, Alipour F, Khallaghi B. Evaluation of Spatial Memory Impairment after Intracerebroventricular Streptozocin Injection in Adult Rats. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 40-5.

23. Pasand Mozhdeh H, Zeynali HA, Iraj Kashani

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]

Radgerdi, Sahab Negah s, Hassanzadeh G. The Effect of Intracerebroventricular Administration of Streptozocin on Cell Proliferation in Subventricular Zone Stem Cells in a Rat Model of Alzheimer's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(4): 80-5.

24. Kazemi A, Rahmati M, MONTAZER S. The effect of decreased activity in the form of spinal cord ligation on cdk5 expression in sciatic nerve and behavioral test of wistar male rats with neuropathic pain. 2016.

25. Wang Y, Sheng H, Zhao J, Guo L, Liu J, Xu J, et al. Changes in the prefrontal cortex after the hippocampus was injected with Aβ25-35 via the P35/P25-CDK5-Tau hyperphosphorylation signaling pathway. 2021; 741: 135453.

26. Huang Y, Huang W, Huang Y, Song P, Zhang M, Zhang H-T, et al. Cdk5 inhibitory peptide prevents loss of neurons and alleviates behavioral changes in p25 transgenic mice. 2020; 74(4): 1231-42.

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

28. Um H-S, Kang E-B, Koo J-H, Kim H-T, Kim E-J, Yang C-H, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neuroscience research. 2011; 69(2): 161-73.

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

30. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. The Lancet Neurology. 2014; 13(8): 788-94.

31. Engmann O, Hortobágyi, T., Thompson, A. J., Guadagno, J., Troakes, C., Soriano, S., AlSarraj, S., Kim, Y., & Giese, K. P. . Cyclindependent kinase 5 activator p25 is generated during memory formation and is reduced at an early stage in Alzheimer's disease. Biological Psychiatry. 2011; 70(2): 10.

32. Liu Y, Chu, J.M.T., Yan, T., et al. . Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. Journal of Neuroinflammation. 2017; 17(1): 1-15.

33. García-Mesa Y, López-Ramos, J.C., Giménez-Llort, L., et al. . Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. Journal of Alzheimer's Disease. 2016; 50(4): 785-90.

34. Zhang J, Li, H., & Yabut, O. . Cdk5 inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease. Journal of Medicinal Chemistry. 2020; 63(15): 8178-94.

35. Cho SY, So, W.Y., Roh, H.T. . Resistance training improves cognitive function and decreases tau phosphorylation in APP/PS1 transgenic mice. Experimental Gerontology. 2018; 110(2): 284-91.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.66224/shefa.14.2.57]