

Comparison of Twelve Weeks of Endurance and Resistance Exercise on Acetylcholine and Interleukin-1 Beta Levels in Male Rats with Alzheimer's Disease

Azadeh Naderi¹, Abbas Saremi^{2*}, Mohammad Reza Afarinesh Khaki³

¹Department of Sports Physiology, Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Borujard Branch, Islamic Azad University, Borujard, Iran

²Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran

³Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Article Info:

Received: 3 July 2024

Revised: 5 Sep 2024

Accepted: 26 Oct 2024

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia, and there is growing evidence that exercise programs may help improve some symptoms of the disease. This study aimed to compare the effects of endurance and resistance training on acetylcholine and interleukin-1 beta levels in AD-model male rats. **Materials and Methods:** Twenty-eight male Wistar rats were selected and randomly assigned to four groups: healthy control, AD control, AD + resistance training, and AD + endurance training. AD was induced using an 8 mg dose of trimethyltin chloride. The endurance training consisted of swimming in water at 30–33°C, five days a week, for sessions gradually increasing from 15 to 60 minutes over 12 weeks. Resistance training involved rats climbing a one-meter ladder with weights attached to their tails, consisting of 26 steps at an 85-degree incline, also performed five days a week for twelve weeks. After the exercise period, blood levels of acetylcholine and interleukin-1 beta were measured using the ELISA method. **Results:** The results showed that acetylcholine levels in the AD control group were significantly lower than in both the AD + endurance group and the healthy control group. Following the exercise intervention, interleukin-1 beta levels in the healthy control group were significantly lower than in the AD control, AD + resistance, and AD + endurance groups. However, there was no significant difference in interleukin-1 beta levels between the endurance and resistance training groups. **Conclusion:** These findings suggest that exercise may be beneficial in reducing inflammation associated with AD, with endurance training showing slightly greater effectiveness than resistance training in this context. This suggests that specific types of exercise might play a role in managing the inflammatory state of AD, potentially offering therapeutic benefits.

Keywords:

1. Inflammation
2. Oxidative Stress
3. Dementia

*Corresponding Author: Abbas Saremi

Email: a-saremi@araku.ac.ir

مقایسه اثر ۱۲ هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی بر سطوح استیل کولین و اینترلوکین یک بتا در موش‌های نر آلزایمری

آزاده نادری^۱، عباس صارمی*^۲، محمد رضا آفرینش خاکی^۳

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران
^۲گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران
^۳مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۵ آبان ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۱۵ شهریور ۱۴۰۳

دریافت: ۱۳ تیر ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر علت اصلی زوال عقل است و شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد برنامه‌های ورزشی ممکن است به بهبود برخی از علائم این بیماری کمک کند. این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر تمرینات استقامتی و مقاومتی بر سطوح استیل کولین و اینترلوکین ۱ بتا در موش‌های صحرایی نر آلزایمری انجام شد. **مواد و روش‌ها:** ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار انتخاب و به طور تصادفی در چهار گروه کنترل سالم، کنترل آلزایمری، آلزایمر+ تمرین مقاومتی و آلزایمر+ تمرین استقامتی قرار گرفتند. آلزایمر با استفاده از دوز ۸ میلی‌گرم تری متیل کلرید القا شد. تمرین استقامتی شامل شنا در آب با دمای ۳۰ تا ۳۳ درجه سانتی‌گراد، پنج روز در هفته، برای جلسات به تدریج از ۱۵ تا ۶۰ دقیقه طی ۱۲ هفته افزایش یافت. تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبان یک متری با وزنه‌های متصل به دم، شامل ۲۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود، همچنین پنج روز در هفته به مدت دوازده هفته انجام شد. پس از اتمام دوره تمرین، سطوح خونی استیل کولین و اینترلوکین ۱ بتا به روش ایزا اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که سطح استیل کولین در گروه کنترل آلزایمری به طور معنی‌داری کمتر از هر دو گروه استقامتی+ آلزایمر و گروه کنترل سالم بود. پس از مداخله تمرینی، سطح بتا اینترلوکین ۱ در گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل آلزایمری، مقاومتی+ آلزایمر و استقامتی+ آلزایمر بود. با این حال، تفاوت معنی‌داری در سطوح اینترلوکین ۱ بتا بین گروه‌های تمرین استقامتی و مقاومتی وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش ممکن است در کاهش التهاب مرتبط با آلزایمر مفید باشد، به طوری که تمرین استقامتی در این زمینه نسبت به تمرین مقاومتی اثربخشی کمی بیشتر نشان می‌دهد. این نشان می‌دهد که انواع خاصی از ورزش ممکن است در مدیریت وضعیت التهابی آلزایمر نقش داشته باشد و به طور بالقوه مزایای درمانی را ارائه دهد.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- التهاب
- ۲- استرس اکسیداتیو
- ۳- زوال عقل

*نویسنده مسئول: عباس صارمی

پست الکترونیک: a-saremi@araku.ac.ir

مقدمه

زیادی در زمینه ورزش‌های مقاومتی و استقامتی صورت گرفته است و ورزش استقامتی و ورزش مقاومتی دو نوع اصلی تمرین ورزشی هستند که هر کدام بر روی سیستم‌های متفاوت بدن تأثیر می‌گذارند و ورزش استقامتی مانند دویدن، شنا و دوچرخه‌سواری، بر روی سیستم قلبی-عروقی و ریوی تأکید دارد و باعث افزایش ضربان قلب و تعداد تنفس می‌شود که این نوع ورزش‌ها باعث سوزاندن کالری و چربی بیشتر می‌شوند (۱۷). ورزش مقاومتی مانند وزنه‌برداری و بدنسازی، بر روی تقویت عضلات و استخوان‌ها تمرکز دارد. این ورزش‌ها باعث افزایش قدرت و حجم عضلات می‌شوند و ورزش استقامتی معمولاً با شدت متوسط و مدت‌زمان طولانی انجام می‌شود. ورزش مقاومتی با شدت بالا و مدت‌زمان کوتاه‌تر انجام می‌شود (۱۸). مطالعات نشان داده‌اند ورزش مقاومتی می‌تواند اثر مفیدی بر عملکرد مغز سالمندان از طریق تغییرات جریان خون، تحریک ناقل‌های عصبی و افزایش بازسازی عروق مغزی و حجم ماده خاکستری مغز داشته باشد (۱۹). ورزش مقاومتی می‌تواند باعث تحریک شیمیایی و عصبی و آزاد شدن موادی مانند لاکتات، کورتیزول و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۴ (BDNF)، فاکتور رشد شبه انسولین^۵ (IGF-1)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۶ (VEGF)، استیل کولین، دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین شود (۲۰). این محرک‌های شیمیایی و عصبی از طریق تعامل با عوامل تنظیم‌کننده، فرایندهای عصبی زیستی پیچیده را تحریک می‌کنند و با رگ‌زایی و تزریق خون بیشتر به هیپو کمپ با اختلالات حافظه ناشی از آلزایمر مقابله می‌کنند (۲۱). ورزش استقامتی به کاهش اندازه و مقدار پلاک‌های آمیلوئید بتا کمک می‌کند که در نتیجه حافظه را بهبود می‌بخشد. همچنین ورزش استقامتی اثرات مثبتی بر قدرت سیناپس، هموستاز ردوکس و عملکرد کلی مغز ایجاد می‌کند. ورزش استقامتی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را بیش از فاکتور رشد انسولینی^۱ افزایش می‌دهد. در مطالعات انسانی، غلظت سرمی VEGF در افراد مسن مبتلا به اختلال شناختی خفیف MCI پس از تمرین هوازی حاد افزایش یافت (۲۲). در حالی که اثرات مثبت ورزش بر سلامت بیماران آلزایمری تأیید شده است؛ اما در مورد اینکه کدام برنامه ورزشی (هوازی یا مقاومتی) بهتر است تفاهم عمومی وجود ندارد. از این رو در این پژوهش به مقایسه تمرینات استقامتی و مقاومتی بر میزان استیل کولین و اینترلوکین یک بتا در بیماری آلزایمر پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی با طرح پس‌آزمون و کنترل شده

بیماری آلزایمر^۱ (AD) نوعی زوال عقل است که با کاهش پیش‌رونده علائم شناختی حافظه شروع می‌شود (۱). آلزایمر به‌عنوان شایع‌ترین بیماری عصبی وابسته به سن در نظر گرفته می‌شود، که دو درصد از جمعیت‌های سالمند را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). این بیماری اغلب در دهه هفتم تا نهم عمر افراد ظاهر می‌شود (۳). هم‌اکنون ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به آلزایمراند و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۶۵ میلیون نفر افزایش یابد (۴). آلزایمر با استرس اکسیداتیو، ازدست‌دادن اتصال سیناپسی هیپو کمپ، تجمع پروتئین تاو داخل سلولی، و ایجاد پلاک‌های آمیلوئید بتا^۲ (A β) خارج سلولی همراه است (۵). نشان داده شده است که اختلال عملکرد میتوکندری استرس اکسیداتیو تخریب ساختار پروتئین و التهاب در بیماری‌زایی بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر نقش دارند (۶). بیماری‌زایی آلزایمر مرتبط با القای استرس اکسیداتیو است (۷). رادیکال‌های آزاد و متابولیت‌های اکسید شده در آلزایمر باعث اکسیداسیون DNA، پراکسیداسیون لیپیدی و اکسیداسیون پروتئین می‌شود که در نهایت منجر به مرگ نورون‌ها می‌شود. اینترلوکین ۱ بتا از سایتوکین‌های پیش‌التهابی مهم در مغز بیماران آلزایمری است (۸). اینترلوکین ۱ بتا در تولید رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی نقش دارد. افزایش سطوح این اینترلوکین با افزایش فعالیت آنزیم‌های که با آپوپتوز و کاهش تعداد سیناپس‌ها مرتبط هستند (۹). اینترلوکین ۱ بتا همچنین آزاد شدن میانجی عصبی استیل کولین را در فضای سیناپسی کاهش می‌دهد که خود این نیز می‌تواند منجر به اختلال شناختی بیش‌تر در بیماران آلزایمری گردد (۱۰). آلزایمر می‌تواند باعث تغییرات سلولی مختلفی، از جمله اختلال در سیستم کولینرژیک، تجمع آمیلوئید بتا، (A β) هیپرفسفروریلاسیون تاو، التهاب عصبی شود (۱۱). استیل کولین انتقال‌دهنده عصبی نورون‌های کولینرژیک است که نقش بسیار مهمی در سیستم عصبی محیطی و مرکزی دارد (۱۲). چگالی بالای نورون‌های کولینرژیک در تالاموس و جسم مخطط نقش مهم آن را در حافظه و یادگیری مشخص می‌کند (۱۳). سیستم کولینرژیک غیرطبیعی باعث تغییرات در متابولیسم پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید^۳ (APP) و فسفروریلاسیون تاو می‌شود که با التهاب عصبی و مرگ نورون همراه است (۱۴). کمبود استیل کولین در بیماران آلزایمری منجر به ازدست‌دادن پیش‌رونده و قابل توجه عملکردهای شناختی و رفتاری می‌شود (۱۵). از سوی دیگر، اثرات مثبت ورزش بر مغز و سلامت عمومی به‌خوبی شناخته شده است (۱۶). تحقیقات

¹ Alzheimer's disease

² Amyloid beta

³ Amyloid precursor protein

⁴ Brain -derived neurotrophic factor

⁵ Insulin-like growth factor 1

⁶ Vascular endothelial growth factor

مصرفی) و تمرین مقاومتی (۸۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل ارادی) تقریباً ایزوکالریک و یکسان بود (۲۴، ۲۵).

روش القای آلزایمر

یک هفته بعد از قرار گرفتن در محیط، در موش‌های صحرایی مورد مطالعه القای آلزایمر به صورت ذیل اعمال گردید: مقدار ۸ میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، تری متیل تین کلراید به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به‌عنوان حلال به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۲۶). از آزمون ماز هشت جهتی، یک هفته بعد از القای آلزایمر برای سنجش حافظه استفاده گردید (۲۷).

نمونه خون و اندازه‌گیری متغیرهای آزمایشگاهی

۴۸ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی، موش‌ها توسط گازپنتوباریتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلدریچ بی‌هوش شدند. برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی نمونه خونی مستقیماً از قلب به مقدار ۵ سی‌سی گرفته شد و به لوله‌های آزمایش منتقل گردید. سپس سرم توسط سانتریفیوژ (مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف ژاپن) ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا شده و در میکروتیوب به فریزر منفی بیست درجه انتقال داده شد. اندازه‌گیری اینترلوکین یک بتا و نیتریک اکساید با روش الایزا بر مبنای واحد پیکو گرم بر میلی‌لیتر و طبق دستور شرکت سازنده کیت، اندازه‌گیری صورت پذیرفت. برای اندازه‌گیری سطح اینترلوکین یک بتا کیت الایزا (ساخت شرکت R&D کشور آمریکا به شماره کاتالوگ DY501-05 و حساسیت ۹۹/۶ پیکو گرم بر میلی‌لیتر) و برای سنجش استیل‌کولین از کیت الایزا (ساخت شرکت zellBio محصول کشور آلمان با شماره کاتالوگ ZB-Ac-96) و میزان حساسیت یک میکروگرم در میلی‌لیتر طبق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده، استفاده شد. در تمامی مراحل مطالعه حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق حیوانات شماره مرجع IR.IAU.B.REC.1402.022 پیروی شده است. تمام سرم جمع‌آوری‌شده تا زمان تجزیه و تحلیل در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

روش آماری

برای آمار توصیفی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد از آزمون شاپیرو ویلک برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها و تست لون برای همگنی واریانس‌ها استفاده شد و برای آمار استنباطی و بررسی فرضیات پژوهش از تحلیل واریانس یک‌طرفه و برای مقایسات دوجه‌دو به از آزمون تعقیبی تی. سه دانست و توکی استفاده گردید. تمام تجزیه و تحلیل‌ها تحت نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۹ و در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ انجام شدند.

با گروه شاهد از ۲۸ سر موش نر از نژاد ویستار با سن ۸-۱۰ هفته‌ای با میانگین وزنی 230 ± 30 گرم استفاده شد. تمامی حیوانات در طی دوره پژوهش در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد و نور مناسب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوانات داشتند. موش‌ها از آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم پزشکی همدان تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف، ساخت شرکت رازی نگهداری شدند. آلاینده‌های هوا با توجه به شاخص‌های استاندارد در وضعیت سالم قرار داشت. همچنین برای ایجاد تهویه و جریان مناسب هوا از دو دستگاه تهویه هوا بدون صدا استفاده شد، همه گروه‌ها تحت رژیم غذایی یکسان و استاندارد (کالری غذا ۳.۸۶ کیلوکالری و درصد انرژی غذا از چربی‌ها ۳.۲ درصد) قرار گرفتند (۱۷). پس از آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین ورزشی، به صورت تصادفی به ۴ گروه هفت‌تایی، به شرح زیر تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل سالم، ۲. گروه آلزایمری شده، ۳. آلزایمری شده+گروه استقامتی، ۴. گروه آلزایمری شده+گروه مقاومتی.

برنامه تمرین: تمرین استقامتی به صورت شنا در آب در استخر ویژه موش به ابعاد $80 \times 50 \times 50$ سانتی‌متر، دارای موج ساز آب و آب با دمای ۳۰ تا ۳۳ درجه سانتی‌گراد انجام شد. دوره تمرین به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته بود. در هفته اول زمان تمرین با ۱۵ دقیقه شروع شد، از هفته دوم تا پنجم در هر هفته ده دقیقه به زمان تمرین شنا افزوده گردید (هفته دوم ۲۰ دقیقه، هفته سوم ۳۰ دقیقه، هفته چهارم ۴۰ دقیقه، هفته پنجم ۵۰ دقیقه). از هفته ششم تا هفته نهم مدت‌زمان تمرین ۶۰ دقیقه یک‌بار در روز بود. از هفته دهم تا دوازدهم تمرین شنا به مدت ۶۰ دقیقه و دو بار در روز در داخل استخر اجرا گردید (۲۳).

تمرین قدرتی به مدت ۱۲ هفته، و ۵ روز در هفته و به صورت بالارفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبانی به طول یک متر با ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، انجام گرفت. وزنه متصل به دم هر حیوان در هفته اول و دوم ۵۰ تا ۶۰ درصد، هفته سوم تا پنجم ۷۰ تا ۹۰ درصد، هفته ششم تا هشتم ۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد، هفته نهم و دهم ۱۲۰ تا ۱۳۰ درصد، و هفته یازدهم و دوازدهم ۱۴۰ تا ۱۵۰ درصد وزن بدن بود. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکراری بود، استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه بود (۱۹). مدت و شدت ورزش در هر دو برنامه تمرین استقامتی (۸۰ درصد حداکثر اکسیژن

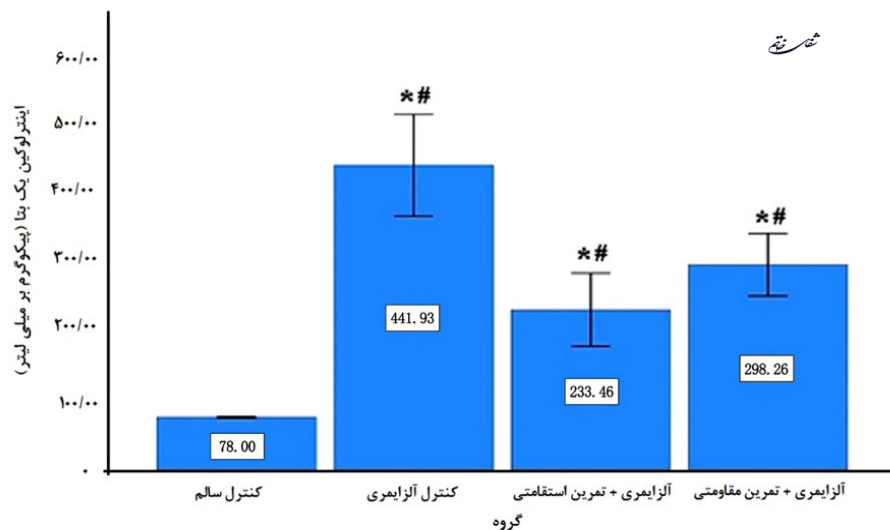
یافته‌ها

نتایج و مقایسه بین گروهی متغیر اینترلوکین یک بتا در نمودار ۱ آمده است. نتایج و مقایسه بین گروهی تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌هایی مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($F=23/75$ و $P=0/001$). آزمون تعقیبی تی سه دانت نشان داد پس از دوره مداخله سطح اینترلوکین ۱ بتا، به طور معنی‌داری از گروه‌های آزیامری ($P=0/03$)، آزیامری+تمرین مقاومتی ($P=0/02$) و گروه آزیامری+تمرین استقامتی ($P=0/03$) بیشتر از گروه کنترل سالم بود. (نمودار ۱).

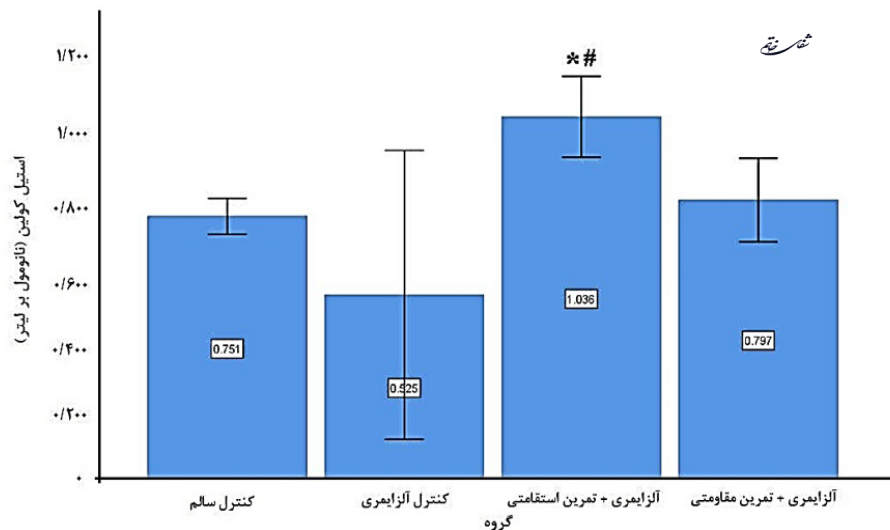
نتایج و مقایسه بین گروهی متغیر استیل کولین در نمودار ۲ آمده است. نتایج و مقایسه بین گروهی تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌های مورد بررسی اختلاف

معنی‌دار وجود دارد ($F=41/25$ و $P=0/001$). سپس نتایج توکی نشان داد پس از دوره مداخله سطح استیل کولین در گروه تمرین استقامتی به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه تمرین مقاومتی ($P=0/02$)، گروه کنترل آزیامری ($P=0/002$) و گروه کنترل سالم ($P=0/05$) بود (نمودار ۲).

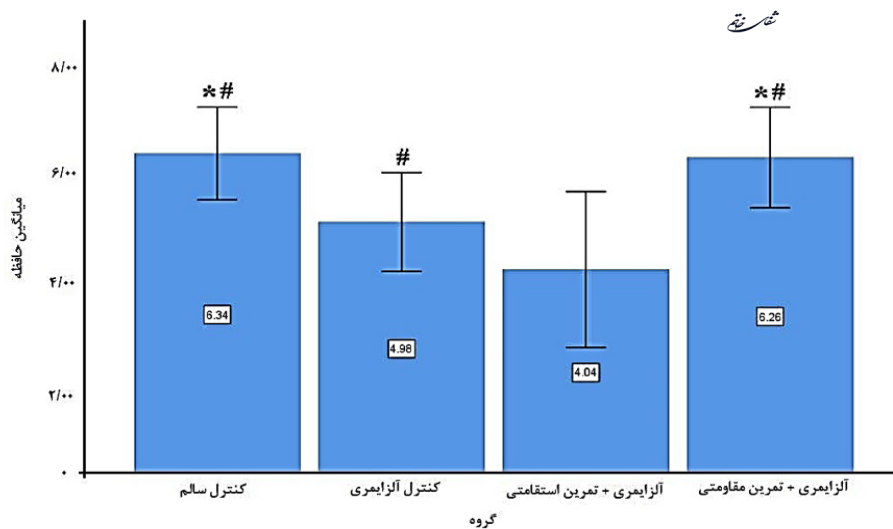
نتایج و مقایسه بین گروهی متغیر حافظه در نمودار ۳ آمده است. نتایج و مقایسه بین گروهی تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($F=24/75$ و $P=0/001$). آزمون تعقیبی نشان داد پس از دوره مداخله، سطح حافظه در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($P=0/994$). در صورتی‌که در گروه استقامتی تفاوت معنی‌داری ($P=0/001$) با گروه کنترل مشاهده شد (نمودار ۳).



نمودار ۱- سطح سرمی اینترلوکین یک بتا در گروه‌های مورد مطالعه تعداد نمونه در هر گروه هفت است. اختلاف میانگین‌ها در سطح کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل آزیامری، # تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های پژوهشی. مقادیر به‌صورت $Mean \pm SD$ گزارش شده است.



نمودار ۲- سطح سرمی استیل کولین در گروه‌های مورد مطالعه. تعداد نمونه در هر گروه هفت است. اختلاف میانگین‌ها در سطح کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل آزیامری، # تفاوت معنی‌دار نسبت به دیگر گروه‌ها. مقادیر به‌صورت $Mean \pm SD$ گزارش شده است.



نمودار ۳- میزان حافظه کارکردی در گروه‌های مورد مطالعه. اختلاف میانگین‌ها در سطح کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل آرایمیری، # تفاوت معنی‌دار نسبت به دیگر گروه‌ها. مقادیر به صورت $Mean \pm SD$ گزارش شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که تمرینات استقامتی در مقایسه با تمرینات مقاومتی اثر معنی‌داری بر بهبود سطح استیل کولین در بیماری آرایمر داشته است، این در حالی است که اینترلوکین یک بتا در گروه‌های آرایمیری+تمرین استقامتی و گروه آرایمیری+مقاومتی تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان ندادند. این نتایج با برخی از پژوهش‌ها هم‌سو و با برخی دیگر از پژوهش‌ها ناهم‌سو بود (۲۸-۳۱). از دلایلی که برای این عدم هم‌سویی عنوان نمود آزمودنی‌های پژوهش است چرا که در این پژوهش از حیوانات آزمایشگاهی استفاده شده بود و در آن کنترل بیش‌تری بر روی آزمودنی‌ها و محیط زندگی و رژیم غذایی آنان می‌شد و تأثیر متغیرهای مداخله‌گر بیش‌تر محدود می‌شد در صورتی که پژوهش‌های دیگر از آزمودنی‌های انسانی استفاده کرده بودند. در مطالعه که جنس و همکاران در سال ۲۰۱۹ در موش‌های آرایمیری انجام دادند نشان داده شد که ۳ هفته ورزش برای کاهش غلظت آمیلوئید بتا و سیتوکین‌های پیش‌التهابی اینترلوکین یک بتا و فاکتور نکروز تومور کافی است. این تغییرات با افزایش پروتئین‌های مرتبط با پاسخ ایمنی مانند اینترفرون گام و پروتئین‌های ماکروفاژ در هیپوکامپ همراه بود (۳۲). نیکل و همکاران در سال ۲۰۱۵ اثرات ضدالتهابی ورزش را به مدت ده روز بر CNS در حیوانات مسن بررسی کردند. سطوح بالاتر IL-10 (سایتوکین اصلی ضدالتهابی) و نسبت‌های پایین‌تر IL-10/IL-1B، IL-10/IL-6 و TNF-a/IL-10 در هیپوکامپ موش‌های ورزشکار مشاهده

شد (۳۳). نتیجه این مطالعات با مطالعه حاضر ناهم‌سو است، چرا که در مطالعه حاضر گروه آرایمیری+تمرین استقامتی در میزان اینترلوکین یک بتا تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل آرایمیری نشان نداد. از طرف دیگر در مطالعه که تاسی و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام دادند بیان داشتند که تمرینات هوازی و مقاومتی می‌توانند به طور مؤثر تا حدی عملکرد عصبی شناختی؛ مانند دقت، زمان‌های واکنش در شرایط متغیر را بهبود بخشد. اما ورزش مقاومتی ۱۶ هفته‌ای تغییری در نشانگرهای زیستی مانند، VEGF، FGF-2، IL-1B، IL-6، و IL-8، ایجاد نکرد (۳۰). در مطالعه دیگری که هنگامه مرادیان و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام دادند دریافتند که هشت هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای تغییر معنی‌داری در سطح اینترلوکین یک بتا در زنان میان‌سال ایجاد نکرده است (۳۴). نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر هم‌سو است. در مطالعه حاضر در گروه آرایمیری + ورزش مقاومتی تفاوت معنی‌داری در میزان اینترلوکین یک بتا نسبت به گروه کنترل آرایمیری مشاهده نشد که این تفاوت می‌تواند ناشی از شدت و مدت تمرین مقاومتی، تفاوت در سطوح اولیه اینترلوکین یک بتا باشد. همچنین یک دلیل دیگر می‌تواند زمان خون‌گیری پس از آخرین جلسه تمرین باشد که در مطالعه حاضر ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین خون‌گیری انجام شده در حالی که آسیب‌های ناشی از ورزش ممکن است تا ۷۲ ساعت پس از پایان تمرین هم مشاهده شوند. به همین دلیل احتمال دارد که عدم کاهش معنی‌دار در میزان اینترلوکین یک بتا به دلیل باقی‌ماندن اثرات آخرین جلسه تمرینی باشد. از طرفی نتایج مطالعات انسانی

استیل کولین در سلول‌های عصبی می‌شود. ورزش متوسط تا شدید در مدل‌های حیوانی تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (به‌ویژه سوپر اکسید دیسموتاز)، eNOS، BDNF، فاکتور رشد عصبی، فاکتور رشد شبه انسولین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را افزایش می‌دهد (۴۳). ورزش عملکرد مغز را بهبود می‌بخشد (۴۴).

با وجود این، مطالعه حاضر همانند هر پژوهش دیگری با برخی محدودیت‌ها مواجه است و یکی از مهم‌ترین محدودیت این پژوهش آزمودنی‌های پژوهش است که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده است و این محدودیت ممکن است بر روی اعتبار بیرونی آن تأثیرگذار باشد و نتایج این پژوهش ممکن است عمومی آن را به انسان‌ها و جوامع عادی تحت تأثیر قرار یکی از این محدودیت‌ها حجم نمونه کوچک آزمودنی‌های این پژوهش بود و این احتمال وجود دارد که استفاده از حجم نمونه بیش‌تر تأثیرات متفاوتی بر روی نتایج این پژوهش داشته باشد همچنین مدت زمان ۱۲ هفته تمرینات ورزشی نیز یکی دیگر از محدودیت‌های این پژوهش است و استفاده از مدت زمان طولانی‌تر ممکن است نتایج متفاوتی را به دست بیاورد همچنین کاهش یا افزایش تناوب جلسات تمرینی در طی یک هفته و یا تغییر مدت و شدت تمرینات ورزشی در هر جلسه تمرین نیز ممکن است بر نتایج یافته‌های این پژوهش اثرگذار باشند؛ لذا تحقیقات پژوهشگران آینده بایستی که این محدودیت‌ها را در بررسی‌های خود مدنظر قرار دهند.

در مجموع، باتوجه به یافته‌های این پژوهش این‌گونه نتیجه‌گیری می‌شود که احتمالاً تمرینات ورزشی اثرات مثبتی بر میزان افزایش استیل کولین و بهبود حافظه در بیماری آلزایمر داشته باشد و ورزش استقامتی در مقایسه با ورزش مقاومتی تأثیر معنی‌داری را بر بهبود حافظه کارکردی داشته باشد و بدین جهت توصیه می‌گردد تا افراد دارای آلزایمر و یا همه کسانی که به‌نوعی با این افراد درگیر هستند نسبت به گنجاندن فعالیت‌های استقامتی در برنامه روزمره و اتخاذ یک سبک زندگی فعال تجدیدنظر نمایند. هرچند که برای بررسی دقیق‌تر و بیش‌تر این نتایج باتوجه به محدودیت‌های ذکر شده در این پژوهش به بررسی‌های بیش‌تر و دقیق‌تری نیاز است.

سپاسگزاری

این مقاله زیر نظر گروه علوم ورزشی دانشگاه آزاد واحد بروجرد انجام شد و دارای کد اخلاق IR.IAU.B.REC.1402.022 از دانشگاه علوم پزشکی بروجرد است. بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در اجرای تحقیق مشارکت داشتند قدردانی می‌گردد.

استفاده از تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به آلزایمر به‌عنوان راهکاری برای تعدیل‌کننده التهاب سیستمیک بیان می‌کنند که می‌تواند اثر محافظت‌کننده عصبی داشته باشند (۳۵). کاهش استیل کولین یکی از عوارض آلزایمر است که باعث مشکلات شناختی می‌شود. در مطالعه‌ای که گرگین و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام دادند اعلام کردند ورزش باعث کاهش میزان استیل کولین در موش‌های آلزایمری می‌شود (۳۶). هم‌چنین مارلوتل و همکاران در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ انجام دادند اعلام کردند که ورزش باعث کاهش استیل کولین در آزمودنی‌های جانوری آلزایمری می‌شود که نتایج این مطالعات با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو بود که دلیل این ناهمسوئی می‌تواند به دلیل شدت فعالیت مدت فعالیت یا مرحله بیماری در زمان مطالعه باشد (۳۷). از طرفی در مطالعه‌ای که فانگ در سال ۲۰۱۱ انجام داد بیان کرد که استیل کولین در پاسخ به تحریک ورزش آزاد می‌شود، حتی اگر حجم تمرین زیاد نباشد (۳۸). در مطالعه‌ای که وایبو در سال ۲۰۲۱ بیان داشته که دویدن طولانی‌مدت روی تردمیل از کاهش مرتبط با سن فیبرهای کولینرژیک جلوگیری کرده است و باعث کاهش ناهنجاری‌های عصب کولینرژیک پیش مغز و هیپوکامپ شد و هم‌زمان با این تغییرات، بهبود در رفتارهای شناختی و حرکتی ثبت شد (۳۹). بهبهانی در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ گزارش داد که دویدن اختلالات عصب کولینرژیک مرتبط با سن را در هیپوکامپ موش معکوس کند (۴۰). علاوه بر این، کالوافیلورس ۲۰۱۸ ظهور مجدد فنوتیپ عصبی کولینرژیک/نستین (CHAT/nestin) را در سیتوم داخلی پس از تمرین ورزشی مشاهده کردند (۴۱). در تحقیقی کید ورس در سال ۲۰۱۹ نشان داده‌شده که پس از ۱۶ هفته دویدن، موش‌های آلزایمری شده گروه ورزش هیپوکامپ حجیم‌تری نسبت به هم‌تایان خود که ورزش نمی‌کردند، نشان دادند که مرتبط با نورونز هیپوکامپ با سیناپتوزن بود و ظرفیت یادگیری (حافظه فضایی) در موش‌های گروه ورزش در مقایسه با موش‌های کنترل غیرفعال بهبود یافته بود (۴۲) که این مطالعات با مطالعه حاضر هم‌سو هستند در مطالعه حاضر استیل کولین در گروه آلزایمری+تمرین استقامتی تغییرات معنی‌داری را نسبت به دیگر گروه‌ها نشان داد که این افزایش احتمالاً به دلیل افزایش فاکتور رشد اندوتلیال و فاکتور رشد عصبی در اثر ورزش است که دسترسی سلول‌های مغزی را به مواد غذایی و اکسیژن افزایش می‌دهد و باعث افزایش سلول‌های عصبی می‌شود از طرف دیگر افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از فعالیت گونه‌های اکسایشی تولید شده در محیط جلوگیری می‌کنند که همه این عوامل باعث افزایش فعالیت

1. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021;397(10284):1577-90.
2. Khaledi S, Ahmadi S. Amyloid Beta and Tau: from Physiology to Pathology in Alzheimer's disease. *Shefaye Khatam*. 2016;4(4):67-88.
3. Ghasemzadeh Z, Jelodar SK, Serenjuh FN, Ghadikolaii NL. The Role of microRNA in the Pathogenesis of Schizophrenia. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022;11(1):119-32.
4. Pasand Mojdeh H, Alipour F, Borhani Haghighi M. Alzheimer's disease: Background, current and future aspects. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2016; 4(3): 70-80.
5. Murdock MH, Tsai LH. Insights into Alzheimer's disease from single-cell genomic approaches. *Nature neuroscience*. 2023; 26(2): 181-95.
6. Moradi HR, Abdollahinezhad S, Heydarian S. The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(2): 87-101.
7. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the Effects of Water-and Fat-Soluble Vitamins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 11(3): 95-109.
8. Saragea PD. Alzheimer's Disease (AD): Environmental Modifiable Risk Factors. *International Journal for Multidisciplinary Research*. 2024;6(4):1-1.
9. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(7):1917-33.
10. McCarty MF, DiNicolantonio JJ, Lerner A. A fundamental role for oxidants and intracellular calcium signals in Alzheimer's pathogenesis—and how a comprehensive antioxidant strategy may aid prevention of this disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2140.
11. Tohma H, Altay A, Köksal E, Gören AC, Gülçin İ. Measurement of anticancer, antidiabetic and anticholinergic properties of sumac (*Rhus coriaria*): analysis of its phenolic compounds by LC-MS/MS. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2019;13:1607-19.
12. Yegla B, Parikh V. Developmental suppression of forebrain trkA receptors and attentional capacities in aging rats: A longitudinal study. *Behavioural brain research*. 2017;335:111-21.
13. Patil P, Thakur A, Sharma A, Flora SJ. Natural products and their derivatives as multifunctional ligands against Alzheimer's disease. *Drug development research*. 2020;81(2):165-83.
14. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of physical exercise in Alzheimer's disease. *Biomedical reports*. 2016;4(4):403-7.
15. Meng Q, Lin MS, Tzeng IS. Relationship between exercise and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:131.
16. Sobol NA, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, et al. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(12):1207-15.
17. Yu F. Guiding research and practice: a conceptual model for aerobic exercise training in Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2011;26(3):184-94.
18. Yu F, Vock DM, Zhang L, Salisbury D, Nelson NW, Chow LS, et al. Cognitive effects of aerobic exercise in Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;80(1):233-44.
19. Yu F, Nelson NW, Savik K, Wyman JF, Dysken M, Bronas UG. Affecting cognition and quality of life via aerobic exercise in Alzheimer's disease. *Western journal of nursing research*. 2013;35(1):24-38.
20. de Souto Barreto P, Cesari M, Denormandie P, Armaingaud D, Vellas B, Rolland Y. Exercise or social intervention for nursing home residents with dementia: a pilot randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(9): E123-9.
21. Mitra S, Behbahani H, Eriksdotter M. Innovative therapy for Alzheimer's disease-with focus on biodelivery of NGF. *Frontiers in neuroscience*. 2019; 13: 38.
22. Saidie P, Mohebbi H, Jorbonian A. Pathomorphological Changes of Macrophage and Adipose Tissue Change and Negative Energy Balance Methods in Unsaturated-High-Fat-Fed Male Obese Rats of Mesenteric and Retroperitoneal Areas to Food Content. *Sport Physiology*. 2022;14(53):120-89.
23. Sadananda G, Subramaniam JR. Absence of metabotropic glutamate receptor homolog (s) accelerates acetylcholine neurotransmission in *Caenorhabditis elegans*. *Neuroscience Letters*. 2021; 746: 135666.
24. Schwarthoff S, Tischer N, Sager H, Schaez

- B, Rohrbach MM, Raztsou I, et al. Evaluation of γ -carboline-phenothiazine conjugates as simultaneous NMDA receptor blockers and cholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2021; 46: 116355.
25. Segabinazi E, Gasperini NF, Faustino AM, Centeno R, Dos Santos AS, Almeida Wdat. Comparative overview of the effects of aerobic and resistance exercise on anxiety-like behavior, cognitive flexibility, and hippocampal synaptic plasticity parameters in healthy rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020;53: 9816.
26. Bloomer RJ. Energy cost of moderate-duration resistance and aerobic exercise. *The Journal of strength & conditioning Research*. 2005;19(4):878-82.
27. de Medeiros LM, De Bastiani MA, Rico EP, Schonhofen P, Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Cholinergic differentiation of human neuroblastoma SH-SY5Y cell line and its potential use as an in vitro model for Alzheimer's disease studies. *Molecular neurobiology*. 2019;56:7355-67.
28. Lian W, Fang J, Xu L, Zhou W, Kang D, Xiong W, et al. Ameliorates memory and cognitive impairments induced by scopolamine via increasing cholinergic neurotransmission in mice. *Molecules*. 2017;22(3):410.
29. Ali B, MS Jamal Q, Shams S, A Al-Wabel N, U Siddiqui M, A Sio, et al. In silico analysis of green tea polyphenols as inhibitors of AChE and BChE enzymes in Alzheimer's disease treatment. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2016;15(5):624-8.
30. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *Journal of biomedical science*. 2017; 24: 1-2.
31. Paz ML, Barrantes FJ. Autoimmune attack of the neuromuscular junction in myasthenia gravis: nicotinic acetylcholine receptors and other targets. *ACS chemical neuroscience*. 2019; 10(5): 2186-94.
32. Hahn B, Harvey AN, Concheiro-Guisan M, Huestis MA, Ross TJ, Stein EA. Nicotinic receptor modulation of the default mode network. *Psychopharmacology*. 2021;238:589-97.
33. Ren Z, Yang M, Guan Z, Yu W. Astrocytic $\alpha 7$ nicotinic receptor activation inhibits amyloid- β aggregation by upregulating endogenous α B-crystallin through the PI3K/Akt signaling pathway. *Current Alzheimer Research*. 2019;16(1):39-48.
34. Kosar M, Bozan B, Temelli F, Baser KH. Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (*Rhus coriaria* L.) extracts. *Food chemistry*. 2007;103(3):952-9.
35. Pourahmad J, Eskandari MR, Shakibaei R, Kamalinejad M. A search for hepatoprotective activity of aqueous extract of *Rhus coriaria* L. against oxidative stress cytotoxicity. *Food and chemical toxicology*. 2010 ;48(3):854-8.
36. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International wound journal*. 2017;14(1):89-96.
37. Yu F, Nelson NW, Savik K, Wyman JF, Dysken M, Bronas UG. Affecting cognition and quality of life via aerobic exercise in Alzheimer's disease. *Western journal of nursing research*. 2013;35(1):24-38.
38. Klaassens BL, van Gerven JM, Klaassen ES, van der Grond J, Rombouts SA. Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2019;199:143-52.
39. Fisar Z. Linking the amyloid, tau, and mitochondrial hypotheses of Alzheimer's disease and identifying promising drug targets. *Biomolecules*. 2022;12(11):1676.
40. Noura M, Arshadi S, Zafari A, Banaeifar A. The effect of running on positive and negative slopes on TNF- α and INF- γ gene expression in the muscle tissue of rats with Alzheimer's disease. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2020;7(1):35-42.
41. Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. In *Rodent model as tools in ethical biomedical research*. 2016;7(1): 271-311
42. Nagib RM. Hypolipidemic effect of sumac (*Rhus coriaria* L) fruit powder and extract on rats fed high cholesterol diet. *Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt*. 2017;50(5):75-98.
43. Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudic N, Zivkovic V, Srejoic I, Ilic KP, et al. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Physiological Research*. 2016;65(1):81.
44. Wang DM, Li SQ, Wu WL, Zhu XY, Wang Y, Yuan HY. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochemical research*. 2014;39:1533-43.