

# Preventive Effects of Endurance and Cognitive-Motor Training on TREM2 Expression and IL-33 Levels in Vascular Dementia Rats

Zahra Margani, Najmeh A. Shojaeian\*

Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

## Article Info:

Received: 1 Dec 2024

Revised: 24 Dec 2024

Accepted: 7 Jan 2025

**Introduction:** Vascular dementia (VaD) is a cognitive impairment that affects the expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) and interleukin 33 (IL-33). The present study aimed to investigate the preventive effect of endurance and cognitive-motor dual-task training on the TREM2 and IL-33 expression in rats with VaD. **Materials and Methods:** Forty middle-aged male Wistar rats were randomly assigned to four groups: healthy control, dementia, endurance training + dementia, and dual cognitive-motor task + dementia. The rats in the endurance training group underwent running exercises, while the cognitive-motor dual-task group participated in the Morris water maze for 8 weeks. Following the interventions and the creation of a vascular dementia model through a 30-minute common carotid artery occlusion, blood samples were collected. IL-33 serum levels were measured using the ELISA method, and TREM2 expression was assessed by Western blotting after extracting the hippocampus. **Results:** The results show that both training methods significantly affected the levels of TREM2 and IL-33. TREM2 levels were significantly higher in both exercise groups compared to the control group and significantly lower compared to the dementia group. Furthermore, IL-33 levels were significantly higher in both exercise groups compared to the control group, with a significant difference observed between the control and dementia groups. **Conclusion:** Endurance and cognitive-motor dual-task training appear to help maintain appropriate concentrations of TREM2, potentially preventing cognitive and functional decline associated with VaD. However, no significant difference in IL-33 levels was found between the exercise and dementia groups, highlighting the need for further research on the type, intensity, and impact of exercise on this variable.

## Keywords:

1. Exercise
2. Receptors, Immunologic
3. Interleukins
4. Neurodegenerative Diseases

\*Corresponding Author: Najmeh A Shojaeian

Email: shojaeian@bojnourdiau.ac.ir

## اثرات پیشگیرانه تمرينات استقامتی و شناختی - حرکتی بر گیرنده محرک بیان شده در سلول‌های میلوئید ۲ و سطح سرمی اینترلوکین ۳۳ در موش‌های صحرایی مبتلا به زوال عقل عروقی

زهرا مرگانی، نجمه السادات شجاعیان\*

گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد بنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بنورد، ایران

اطلاعات مقاله:  
اصلاحیه: ۴ دی ۱۴۰۳  
پذیرش: ۱۸ دی ۱۴۰۳

دریافت: ۱۱ آذر ۱۴۰۳

### چکیده

**مقدمه:** زوال عقل عروقی یک اختلال شناختی بوده که بر بیان گیرنده محرک بیان شده در سلول‌های میلوئید ۲ و اینترلوکین ۳۳ اثر می‌گذارد. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر پیشگیرانه تمرين استقامتی و تکلیف دوگانه شناختی - حرکتی بر بیان TREM2 و IL-33 در موش‌های صحرایی مبتلا به زوال عقل عروقی انجام شد. **مواد و روش‌ها:** ۴۰ سر موش صحرایی نر میانسال نژاد ویستار به صورت تصادفی در چهار گروه کنترل سالم، زوال عقل، تمرين استقامتی+زوال عقل و تکلیف دوگانه شناختی - حرکتی+زوال عقل قرار گرفتند. موش‌های گروه تمرين استقامتی به دوین پرداختند، در حالی که گروه تمرين شناختی - حرکتی به مدت ۸ هفته در ماز آبی موریس شنا کردند. پس از مداخلات و ایجاد مدل زوال عقل عروقی از طریق انسداد ۳۰ دقیقه‌ای شریان کاروتید مشترک، نمونه خون جمع‌آوری شد. سطح سرمی IL-33 با استفاده از روش الیزا اندازه گیری شد و بیان TREM2 بعد از استخراج هیپوكامپ، با استفاده از روش وسترن بلات بررسی شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان می‌دهد که دو روش تمرينی به طور معنی‌داری بر مقدار TREM2 و IL-33 اثر داشته است TREM2 در هر دو گروه تمرين نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی بالاتر و در مقایسه با گروه زوال عقل به طور معنی‌داری کمتر بود. علاوه براین، سطح IL-33 در هر دو گروه تمرين نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود، و تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و زوال عقل عروقی مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که تمرينات استقامتی و تکلیف دوگانه شناختی - حرکتی به حفظ غلظت مناسب TREM2 کمک کرده و به طور بالقوه از کاهش توانایی شناختی و عملکردی مرتبط با زوال عقل عروقی جلوگیری می‌کند. با این حال، هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح IL-33 بین گروه‌های مختلف تمرين و گروه زوال عقل یافت نشد که نیاز به تحقیقات بیشتر در مورد نوع، شدت و تاثیر تمرين بر این متغیر را نشان می‌دهد.

### واژه‌های کلیدی:

- ۱- تمرين
- ۲- گیرنده‌های ایمونولوژیکی
- ۳- اینترلوکین‌ها
- ۴- بیماری‌های تحلیل برنده عصبی

\*نویسنده مسئول: نجمه السادات شجاعیان

پست الکترونیک: shojaeian@bojnourdiau.ac.ir

# شناخت

## مقدمه

فنتیپی و عملکردی گستردہ قرار گیرد. به عنوان مثال، میکروگلیا با ترشح عوامل پیش التهابی سمت سلولی را افزایش می‌دهد یا با ترشح عوامل ضدالتهابی به بهبود زخم و ترمیم بافت کمک می‌کند (۹، ۱۰).

گیرنده محرك بیان شده در سلول های میلوئید<sup>۲</sup> (TREM2<sup>۳</sup>) اخیراً به عنوان یک نشانگر زیستی جدید منعکس کننده فعال شدن میکروگلیال و پاسخ ایمنی ذاتی در بیماری های تخریب کننده عصبی مختلف از جمله آزارایمر است (۱۱). به عنوان عضوی از ابرخانواده ایمونوگلوبولین ها، TREM2 یک پروتئین غشایی نوع I محسوب شده که منحصرًا توسط میکروگلیال در مغز بیان می‌شود (۱۲، ۱۳). TREM2 در طیف وسیعی از عملکردها از جمله تکثیر سلولی، فاگوسیتوz و پاسخ التهابی نقش دارد. اخیراً چندین مطالعه نشان داده اند که TREM2 نقش مهمی در فعال سازی و بقای سلول های میکروگلیا ایفا می‌کند. به طوری که در صورت عدم بیان یا کمبود این پروتئین، فعالیت میکروگلیا کاهش یافته، در ظرفیت آن برای فاگوسیتوz اختلال ایجاد شده و با افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی منجر به التهاب عصبی می‌شود (۷، ۱۴). اگرچه TREM2 به طور گستردہ بر تنظیم التهاب عصبی موثر بوده، اما نقش آن در VaD به ندرت گزارش شده است. TREM2 پتانسیل حفظ هموستاز سلول های اندوتیال را به عنوان یک گیرنده ارتباط اساسی بین پاسخ ایمنی و بیماری عروقی است (۱۵). با توجه به این که کمبود TREM2 میلین را تشدید می‌کند، به نظر می‌رسد TREM2 می‌تواند از اختلال عملکرد عروق مغز محافظت کند (۱۰). حضور TREM2 یک مرحله کلیدی در فعال سازی میکروگلیا است که در پاسخ به رویدادهای پاتولوژیک در مغز، مانند رسوب آمیلوئید بتا (A $\beta$ )، دمیلینه شدن و مرگ سلولی آپوپتیزو رخ می‌دهد. بنابراین، در تنظیم پاسخ ایمنی به آسیب های زوال عقل نقش دارد. اما نتایج در خصوص نقش آن متناقض است. در مطالعه ای به روی جمعیت سالمند ژاپنی نشان داده شد که سطوح بالاتر TREM2 سرم با افزایش خطر آزارایمر و VaD مرتبط است. سطوح بالای TREM2 سرم به صورت مقطوعی و طولانی مدت با افزایش خطر اختلال شناختی مرتبط با دیابت مرتبط خواهد بود (۱۶).

همان طور که اشاره شد، حضور TREM2 یک مرحله الباقيم و تسا ایلگورکیم بیان لاعف رد یدیلکمیکروگلیاهای فعال به طور همزمان سیتوکین ها و مولکول های سیگنال دهنده ایمنی مانند اینترلوکین ها و گونه های اکسیژن فعال (ROS) را ترشح می کنند. اینترلوکین-۳۳-

زوال عقل عروقی (VaD<sup>۱</sup>) دومین زیرگروه شایع زوال عقل بعد از آزارایمر حساب می‌شود و بیش از ۲۰ درصد از موارد زوال عقل در جهان را به خود اختصاص داده است (۱). VaD به عنوان یک سندروم اختلال شناختی حاد مرتبط با افزایش سن است که توسط آتروفی و تغییرات دزتراتیسو در بافت مغز به دنبال سکته مغزی ایسکمیک، سکته مغزی هموراژیک و تغییرات عروقی مغزی ایجاد می‌گردد. زوال عقل عروقی، هیپوپریفیوزن را در نواحی مختلف مغز به دنبال داشته و بر حافظه، شناخت و رفتار تأثیر می‌گذارد. این سندروم می‌تواند به صورت یک ضایعه به همراه عقب ماندگی ذهنی پیشرونده ظاهر شود (۲). علایم بالینی VaD بسته به علل و محل آسیب مغزی بسیار متفاوت بوده و شامل انفارکت های متعدد قشر مغز، سندروم زوال عقل چند کانونی، ایسکمی ماده سفید اطراف بطن و سکته های لکونار شده و از نظر بالینی با زوال عقل زیر قشری همراه با نقص لوب پیشانی، اختلال عملکرد اجرایی، پردازش کند اطلاعات، اختلال حافظه، بی توجهی، تغییرات خلقی، کند شدن عملکرد حرکتی، رفتارهای پارکینسونی، راه رفتن با قدم های کوچک، اختلالات ادراری و فلچ بصل النخاعی کاذب مشخص می‌شود (۳).

علی‌رغم تحقیقات صورت گرفته، مکانیسم دقیق هنوز ناشناخته است. بنابراین تعیین علت و جستجوی یک روش پیشگیرانه و درمانی موثر ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که التهاب و استرس اکسیداتیو ممکن است پاتوزنر اختلال عملکرد شناختی باشد که منجر به ناهنجاری های ساختار مغز و اختلال در عملکرد موش های مبتلا به VaD می‌شود (۴). التهاب عصبی به عنوان فعال شدن سیستم ایمنی در پاسخ به آسیب های مختلف مغزی تعریف می‌گردد. فعال شدن میکروگلیال در پارانشیم مغز نشانه کننده التهاب عصبی است و تصور می‌شود که تعیین کننده سرنوشت نورون ها باشد (۵، ۶). میکروگلیا به عنوان سلول های ایمنی غالب در سیستم عصبی مرکزی و یکی از انواع سلول های اصلی است که در پاسخ های التهابی سیستم عصبی مرکزی نقش دارد. با این حال، التهاب ناشی از میکروگلیا یک شمشیر دو لبه است که با توجه به وضعیت های مختلف، اثرات مفید و مضر روی نورون ها خواهد داشت. بنابراین، عملکرد مناسب آن برای هموستاز سیستم عصبی مرکزی بسیار مهم است (۷). میکروگلیا در پاسخ به سیگنال های مختلف انعطاف پذیر بوده و بسته به نوع و اندازه محرك ها، می‌تواند تحت برنامه ریزی مجدد مورفولوژیکی،

<sup>1</sup> Vascular dementia

<sup>2</sup> Triggering receptor expressed on myeloid cells 2

برای جلوگیری و یا بهبود نقايسص حرکتی و شناختی افراد، تلفیقی از شیوه‌های تمرينی مختلف از جمله تمرينات شناختی- حرکتی است (۲۷). تمرين قدرتی و تعادلی همراه با تمرينات شناختی یا اجرای تمرينات تکاليف دوگانه نمونه‌هایی از تمرينات شناختی- حرکتی می‌باشند. تمرينات شناختی- حرکتی، کنترل قامتی، تعادل وضعیت شناختی را بهبود می‌بخشد (۲۸). در آزمون راه رفتن و انجام یک تکلیف با تمایز بینایی و راه رفتن و نام بردن ماههای سال نشان داده شد که بین فرآيندهای توجه و فعل شدن مدارهای پیشانی- زیرقشری در راه رفتن ارتباط وجود دارد (۲۹-۳۰). بنابر ارتباط نزدیک بین عملکرد حرکتی و شناختی، بررسی اثر تکاليف دوگانه شناختی- حرکتی بهعنوان یک روش موثر و کم هزینه ضروری به نظر می‌رسید. با توجه به این که بیشتر مطالعات صورت گرفته از اثر فعالیت بدنی بر درمان و بازتوانی بیماران بعد از ابتلا به VaD سخن گفته است، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر پیشگیرانه تمرين استقامتی و تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی بر بیان TREM2 و IL-33 در موش‌های صحرایی مبتلا به زوال عقل عروقی انجام شد.

#### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به لحاظ روش تجربی بوده که با طرح پس آزمون با گروه کنترل و با استفاده از مدل حیوانی انجام پذیرفت. جامعه آماری پژوهش شامل ۴۰ سرمهش صحرایی میانسال نر نژاد ویستار با میانگین وزنی  $437/43 \pm 9/55$  گرم و سن ۱۴ ماهه بودند که از حیوانکده دانشکده علوم پزشکی دانشگاه فردوسی مشهد خریداری شده و پس از آشنايی حيوانات با محیط، به طور تصادفي در چهار گروه کنترل سالم، زوال عقل بدون فعالیت، گروه تمرين استقامتی+زوال عقل و گروه تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی+زوال عقل قرار گرفتند. فرایند کار، اصول اخلاقی و دستورالعمل های مراقبت از حيوانات آزمایشگاهی به تایید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد رسیده و با کد IR.IAU.BOJNOURD.REC.1401.022 ثبت شد. پس از خریداری، موش صحرایی در قفس‌های پلی کربنات شفاف به طول ۳۰، عرض ۱۵ و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر و با شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای  $25 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ تا ۶۰ درصد و در اتاقی با شرایط آرام و با حداقل استرس و چرخه خواب و روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) با دسترسی آزاد به آب و غذای یکسان در حیوانکده دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد نگهداری شدند (۳۱).

IL-33<sup>۳</sup>) یکی از اعضای خانواده IL-1 است که به عنوان یک آلامین برای تحریک پاسخ ایمنی به آسیب سلولی عمل می‌کند و بیشترین فراوانی را در مغز و ریه دارد (۱۷، ۱۸). اینتلرولکین ۳۳ به عنوان سیتوکین دوگانه شناخته می‌شود که با اعمال اثر محافظتی یا زیان آور و یا به عنوان فاکتور پیش التهابی یا ضد التهابی و همچنین به عنوان یک فاکتور رونویسی هسته شناخته می‌شود (۱۹). به عنوان مثال، هنگامی که سلول‌ها یا بافت‌ها آسیب می‌بینند، IL-33 به عنوان یک سیتوکین هشدار دهنده در فضای خارج سلولی منتشر می‌شود و با گیرنده ST2 خود به سلول‌های هدف متصل می‌گردد. در گیر شدن ST2/IL-33 یک آبشار سیگنال‌دهی درون سلولی را برای تنظیم فعالیت‌های ایمنی آغاز می‌کند (۲۰). با توجه به نقش دوگانه آن، هنگامی که بیش از سطح فیزیولوژیکی آزاد می‌شود، IL-33 ممکن است به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی برای فعال کردن سلول‌های التهابی، از جمله آستروسیت‌ها و ماست سل‌ها در CNS عمل کند. همچنین ممکن است مسیر سیگنالینگ NF-KB را فعال کند، و زن‌های پیش التهابی و اسطه‌های عصبی مانند سیتوکین‌های پیش التهابی و اسطه‌های عصبی مانند IL-1 یا TNF-α را تنظیم کرده که منجر به پاسخ‌های التهابی و اختلال عملکرد شناختی در بیماری‌های عصبی شود. در مقابل، مسیر ST2/IL-33 ممکن است پاسخ التهابی و آسیب عصبی را با تحریک میکروگلیا و ترشح سیتوکین‌های ضد التهابی مهار و سرکوب کرده و با تعديل پاسخ ایمنی، اختلال شناختی را کاهش دهد (۲۱).

طی سال‌های اخیر، VaD کمتر از آزالیم مورد توجه قرار گرفته است و با وجود رنج، امید به زندگی کم و بار اجتماعی سنگین مرتبط با این بیماری، علاقه مخصوصان در خصوص تأثیرات احتمالی سبک زندگی سالم بر آن در حال افزایش است. در میان عادات زندگی، نقش احتمالی فعالیت بدنی قابل توجه است. فعالیت بدنی به عنوان یک مدخله پیشگیرانه اولیه، یک درمان غیردارویی و یک ابزار توانبخشی برای بهبود عملکرد حرکتی و شناختی در این بیماری‌ها در حال بدست آوردن شواهد بیشتری است (۲۲-۲۴). نتایج مطالعه‌ای نشان داد که ورزش طولانی مدت با شدت متوسط می‌تواند بیان mRNA و پروتئین تی ال آر ۴ (mRNA TLR4<sup>۴</sup>) و فاکتور نکروز تومور (NF-KB<sup>۵</sup>) را کاهش داده و همچنین بیان پروتئین‌های شوک حرارتی و IL-33 توسط سلول‌های اندوتیال عروقی را افزایش دهد (۲۵). همچنین، دویدن طولانی مدت منجر به حفظ سطوح پروتئین TREM2 شد، که با ارتقای متابولیسم گلوکز میکروگلیال در هیپوكامپ موش‌های مبتلا به زوال عقل همراه بود (۲۶). یکی از شیوه‌های نوین تمرينی

<sup>۳</sup> Interleukin 33

<sup>۴</sup> Toll-like receptor 4

<sup>۵</sup> Nuclear factor-κB

# شناخت

سیستم رتبه‌بندی بدرسون (Bederson) نمره دهی شد که شامل: عدم هرگونه اختلال و حرکات طبیعی (نمره ۰)، خم شدن دست مقابله ضایعه در زمانی که حیوان از دم آویزان می‌شود (نمره ۱)، چرخش به سمت مخالف ضایعه هنگامی که حیوان از دم آویزان می‌شود (نمره ۲)، چرخش به سمت مخالف ضایعه هنگامی که حیوان روی میز قرار داده می‌شود (نمره ۳)، چرخیدن به یکطرف به اضافه کاهش سطح هوشیاری (نمره ۴)، مردن و یا عدم هوشیاری و تحرک (نمره ۵) بود. موش‌های صحرایی که امتیاز بین ۱ تا ۴ را نشان می‌دادند مدل‌های موفقی برای زوال عقل در نظر گرفته شدند (۳۱). نتایج ارزیابی سیستماتیک نشان داد که رتبه‌بندی بدرسون برای بررسی نتایج عصی پس از سکته مغزی و ثبت حرکات اندام مناسب بوده، روایی، پایایی و تعیین‌پذیری لازم را در بررسی وضعیت حاد سکته مغزی دارد. هم چنین، این آزمون می‌تواند تا ۴۸ دقیقه از واریانس اندازه سکته را توضیح دهد (۳۳). پس از ارزیابی اختلال یاد شده موش‌های صحرایی بیهوش، و پس از خونگیری از قلب، جمجمه آن‌ها شکافته شده و مغز خارج گردید (۳۴).

بعد از خونگیری مستقیم از قلب، نمونه‌ها در لوله‌های حاوی محلول EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده با سرعت پنج هزار دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند و پلاسمای آن‌ها جدا شد و برای استفاده در ادامه مراحل پژوهش به فریزر با دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. از کیت الایزا با مشخصات (ab236714, Abcam, United States) برای سنجش IL-33 مطابق با روش درج شده در بروشور کیت، استفاده گردید. حساسیت کیت، ۶ پیکوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی ۲ درصد و بین آزمونی ۳ درصد بود. بعلاوه، برای سنجش TREM2 به روش وسترن بلات، هیپوکامپ موش‌های صحرایی در هر گروه جدا و در نیتروژن مایع منجمد شد و در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد برای استخراج پروتئین ذخیره گردید. مخلوطی از بافر لیزکننده (RIPA, Beyotime, P0013C، شانگهای، چین)، فنیل متان سولفونیل فلوراید (PMSF، Beyotime, ST506، شانگهای، چین) و بازدارنده فسفاتاز (Beyotime, P1081) به بافت اضافه شد. سپس، بافت کاملاً آسیاب و با سرعت ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و مایع روی سانتریفیوژ شده جمع‌آوری شد و با استفاده از کیت سنجش پروتئین (BCA) ساخت کشور چین از نظر غلظت پروتئین (با غلظت یکنواخت ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) مورد سنجش قرار گرفت (۳۵).

برای طبقه‌بندی داده‌ها، از آمار توصیفی و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آمار استنباطی استفاده شد. در بخش

تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی شامل دو فاز سازگاری با محیط تمرين و تمرين اصلی بود. هر دو گروه تمرين به منظور سازگاری با محیط تمرين، در هفته دوم به ترمیم مخصوص حیوانات آزمایشگاهی (تمرين استقامتی) و ماز آبی (تکلیف دوگانه) منتقل شدند و برای ۵ جلسه متوالی در یک هفته و هر بار به مدت ۱۰ دقیقه به تمرين پرداختند. در شروع هفته سوم، موش‌های صحرایی گروه تمرين استقامتی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ روز و هر روز به مدت ۶۰ دقیقه دویden روی ترمیم (۳۲) و در گروه تمرين تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی موش‌های صحرایی در ماز آبی موریس به مدت ۸ هفته و در هر هفته ۳ روز و در هر روز ۴ بار با فاصله ۱۰ دقیقه به تمرين پرداختند. در هر بار تمرين، موش به طور تصادفی از یکی از هشت نقطه θئوگرافیک مخزن (شمال، جنوب، شرق، غرب، شمال غربی، شمال شرقی، جنوب غربی و جنوب شرقی) به داخل آب رها می‌شد. حیوان تا زمانی که می‌توانست سکوی زیر آب را پیدا کند و روی آن قرار گیرد، شنا می‌کرد. پس از پیداکردن سکو به موش اجازه داده می‌شد به مدت ۱۵ ثانیه روی آن باقی بماند. این مدت زمان به حیوان اجازه می‌داد تا با جستجوی اطراف و دیدن علائم موجود در آزمایشگاه موقعیت خود را شناسایی کند. درصورتی که موش قادر به پیداکردن سکو نبود، با دست به سمت آن هدایت می‌شد و نیز به مدت ۱۵ ثانیه روی آن باقی می‌ماند. پس از هر بار تمرين، حیوان از حوضچه خارج می‌شد، با حوله خشک شده و به قفس خود بازگردانده می‌شد. پس از ۱۰ دقیقه استراحت موش، تمرين دوباره تکرار شده، با این تفاوت که محل رهایی موش در ماز نسبت به مرحله قبل متفاوت بود. این روند برای هر موش به مدت سه هفته و در هر هفته سه روز و در هر روز چهار بار با فاصله ۱۰ دقیقه تمرين انجام شد (۳۱). موش‌های صحرایی در گروه کنترل و گروه زوال عقل بدون هیچ تمرينی ۸ هفته را پشت سر گذاشتند. بعد از پایان دوره تمرين، زوال عقلی اعمال گردید برای ایجاد مدل زوال عقل عروقی، ابتدا حیوانات با استفاده از مخلوط کتامین ۱۰۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن و زایلزین ۱۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بیهوش شدند. سپس تحت شرایط استریل در قسمت قدامی گردن برشی به اندازه ۱/۵-۱ سانتی متر داده شده و پس از مشخص کردن شریان کاروتید مشترک و جدا سازی دقیق آن از عصب واگ، با استفاده از کلمپ شریان‌های راست و چپ به مدت ۳۰ دقیقه مسدود شد و پس از آن کلمپ‌ها برداشته شد تا مجدداً جریان خون برقرار گردد. پس از گذشت ۲۴ ساعت، اختلال نرولوژیک مورد ارزیابی قرار گرفت. اختلال نورولوژیک با

33 نشان می‌دهد که دو روش تمرینی اثر معنی‌داری بر مقدار آن‌ها داشته است ( $P=0.0001$ ) (جدول ۲).

نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی در جدول ۳ نشان دهنده تفاوت معنی‌دار هر دو گروه تمرین با گروه کنترل و گروه زوال عقل در مقدار TREM2 می‌باشد. به عبارت دیگر، مقدار TREM2 در دو گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است ( $P=0.000$ ). همچنین، مقدار TREM2 در دو گروه تمرین نسبت به گروه زوال عقل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P=0.000$ ). این مقدار برای متغیر IL-33 در جدول ۴ گزارش شده است. بر طبق نتایج بدست آمده، مقدار IL-33 در دو گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ( $P=0.000$ ). همچنین، بین گروه کنترل با گروه زوال عقل نیز تفاوت معنی‌داری دیده شد ( $P=0.001$ ).

آمار استنباطی برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون کولموگروف اس‌میرنوف و برای بررسی تجانس واریانس از آزمون لون استفاده گردید. سپس برای آزمون فرضیه‌های تحقیق، از آزمون آنالیز واریانس یک راهه و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی بونفرونی برای مقایسه زوج گروه‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ گرفت. سطح معنی‌داری ( $P<0.05$ ) در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

نتایج متغیرهای وزن، TREM2 و IL-33 در جدول ۱ نشان داده شده است.

بر اساس نتایج آزمون کولموگروف- اس‌میرنوف و آزمون لون، در تمامی گروه‌ها توزیع طبیعی و تجانس واریانس داده‌ها وجود داشت. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای متغیرهای TREM2 و IL-

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار وزن و قد و TREM2 به تفکیک در گروه‌ها

متغیر	TREM2 (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	IL-33 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	تمرين استقاماتي M±SD	تمرين استقاماتي شناختي M±SD	زوال عقل M±SD	کنترل M±SD
وزن (گرم)			۴۳۷±۹/۴۰	۴۳۷/۲۱±۹/۲۰	۴۲۸±۱۰/۱۰	۴۳۷/۵۰±۹/۵۰
			۱۶/۲±۱/۲۰	۱۶/۲±۱/۵۰	۱۸/۸±۲/۹۰	۷/۱±۱/۵۰
			۰/۸۵±۰/۰۸	۰/۷۸±۰/۰۷	۰/۴۰±۰/۰۹	۰/۴۰±۰/۰۹

جدول ۲- آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای متغیر TREM2  $P\leq0.05*$

متغیر	TREM2 (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	IL-33 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	درجه آزادی	F	P
			۳۶	۷۳/۴۱	*۰/۰۰۰۱
			۳		

جدول ۳- آزمون تعقیبی بونفرونی برای تعیین تفاوت در گروه‌ها برای متغیر TREM2  $P\leq0.05*$

گروه‌ها	تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی	استقاماتی	زوال عقل	کنترل	کنترل	زوال عقل	استقاماتی	تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی

جدول ۴- آزمون تعقیبی بونفرونی برای تعیین تفاوت در گروه‌ها برای متغیر IL-33  $P\leq0.05*$

گروه‌ها	تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی	استقاماتی	زوال عقل	کنترل	کنترل	زوال عقل	استقاماتی	تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی

# شناخت

## بحث و نتیجه‌گیری

و شناختی ارتباط وجود دارد (۳۶، ۳۰، ۲۹). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که رسوب آمیلوبیید بتا و کاهش موضعی متابولیسم گلوکز سلول‌های میکروگلیا مغز منجر به کاهش عملکرد شناختی در بیماران می‌شود. در این بین، نقش TREM2 برای تنظیم متابولیسم سلول‌های میکروگلیا در زوال عقلی برجسته است (۳۶). نتایج نشان می‌دهد که فعالیت استقامتی به طور قابل توجهی اختلال شناختی را کاهش می‌دهد، حجم هیپوکامپ را افزایش داده و به تنظیم متابولیسم گلوکز در هیپوکامپ کمک می‌کند. همچنین، فعالیت بدنی می‌تواند رسوب آمیلوبیید بتا را در هیپوکامپ کاهش داده و به کاهش از دست دادن سینپاتی در موش‌های آپوپتوزیس کمک کند. علاوه بر این، ورزش از طریق ارتقای متابولیسم گلوکز سلول‌های میکروگلیا ممکن است یکی از مکانیسم‌هایی باشد که با آن از پیشرفت زوال عقلی جلوگیری شود. نتایج تحقیق زانگ<sup>۱</sup> نشان داد که افزایش تعداد سلول‌های میکروگلیا ناشی از دویتن ممکن است به دلیل تکثیر سلول‌ها نباشد، بلکه به دلیل بقای سلول‌های میکروگلیا باشد (۲۶). با توجه به ارتباط بین عملکرد شناختی- حرکتی و اثر نوع برنامه تمرینی بر توانبخشی بالینی بیماران، مطالعات بیشتری می‌بایست صورت پذیرد. جدای از برنامه ورزشی، جنسیت و سن نیز عوامل مهمی هستند که بر فعالیت میکروگلیا و سیستم عصبی تأثیر می‌گذارند. بیان می‌شود که استروژن یک هورمون محافظ در سکته مغزی است، پس انتخاب موش‌های صحرایی نر برای از بین بردن اثرات احتمالی جنس در این تحقیق در نظر گرفته شد (۳۹). علاوه بر این، گزارش شده است که میکروگلیایی فعال شده عوامل التهابی ایجاد کرده، مانع از تولید الیگومندروسیت گشته و منجر به پاسخ‌های ماندگاری در سیستم عصبی مرکزی طی دوران پیری می‌شود (۴۱). بنابراین، مقایسه جمعیت جوان و میانسال سخت بوده و باید در هر گروه عوامل و مکانیسم‌های موثر بر ترشح TREM2 مورد بررسی قرار گیرد.

مطالعه حاضر نشان داد که میانگین مقدار TREM2 در گروه‌های تمرین نسبت به گروه VaD پایین‌تر است. نتایج تحقیقات بر روی مدل‌های آزادایمр جوندگان نشان می‌دهد که اثرات ضد التهابی تمرین ورزشی با سطوح بیان TREM2 مرتبط است (۳۹، ۲۴). علاوه بر این، تمرینات ورزشی افزایش TREM2 محلول ناشی از التهاب عصبی را در موش‌ها کاهش می‌دهد، اما این تغییر در بیماران نمونه انسانی مبتلا به بیماری آزادایمر دیده نشد (۳۶، ۲۴). علاوه بر این، در غیاب بیماری (گروه‌های کنترل سالم مورد استفاده در مدل‌های آزادایمر جوندگان)، ورزش بیان TREM2 را بیش از حد

مطالعه حاضر افزایش قابل توجهی را در سطوح TREM2 بعد از یک دوره تمرین استقامتی و تمرین تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی نسبت به گروه کنترل نشان داد، اما این میزان نسبت به گروه زوال عقل که تجربه تمرینی نداشتند کمتر بود ( $P < 0.05$ ). همسو با این نتایج، جنسن<sup>۶</sup> و همکاران نیز اعلام داشتند که با ورزش طولانی مدت سطوح TREM2 محلول در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به آزادایمر به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۳۶). به طور مشابه، بیان شد که تمرینات دویتن استقامتی که موش صحرایی به طور آزادانه آن را انجام می‌دادند توانست تا اختلال شناختی را از طریق مهار کاهش TREM2 و حفظ سطح پروتئین TREM2 بهبود بخشد. این فرآیند از طریق متابولیسم گلوکز میکروگلیال و شکل پذیری مورفوЛОژیکی هیپوکامپ در موش‌های آزادایمر افزایش می‌یابد (۲۶). همچنین، لی<sup>۷</sup> و همکاران بیان کردند که تمرین ورزشی با تعديل فرآیند گلیکولیز و بیان گیرنده‌های TREM2 به طور مستقیم و غیرمستقیم بر فاگوسیتوز میکروگلیال تأثیر می‌گذارد (۹). در مقابل، نتایج مطالعه وین<sup>۸</sup> و همکاران نشان داد که کاهش TREM2 بر عملکرد متابولیک و هموستانز گلوکز در موش‌های چاق اثر منفی خواهد داشت. لازم به ذکر است که تغییرات مرتبط با TREM2 به شدت به وزن بدن و درصد چربی وابسته است و می‌تواند نتایج را تحت تأثیر قرار دهد (۳۷). بنابراین، می‌بایست در بررسی یافته‌های تحقیق عواملی مانند نوع و شدت آسیب، درصد چربی، سن، جنس و نوع فعالیت بدنی موثر بر میزان ترشح TREM2 را در نظر گرفت (۱۲، ۳۷-۳۹).

ژو<sup>۹</sup> و همکاران دریافتند که فعالیت بدنی باشد متوسط باعث افزایش بیان TREM2، کاهش آسیب ماده سفید مغز و کاهش نقص عملکرد عصبی موش‌هایی با انسداد موقت شریان مغزی میانی می‌شود. این اثرات تا حدی به محافظت عصبی ناشی از حضور میکروگلیا و میلین‌سازی مجدد در محور اکتنین A (واقع در هیپوفیز- آدرنال) نسبت داده شد (۳۸). اگر چه اثرات حفاظتی فعالیت بدنی به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است، تعیین زمان بهینه و شدت مناسب فعالیت بدنی، کلیدی است. تمرینات ورزشی باشد خفیف و متوسط در مقایسه با تمرینات ورزشی باشد بالا باعث محافظت عصبی مؤثرتر خواهد شد (۴۰). برنامه تمرینی مورد استفاده در مطالعه زانگ نشان داد که تمرینات باشد کم تا متوسط در ۴۸ ساعت پس از سکته مغزی ترکیبی بهینه برای حداکثر ریکاوری محسوب می‌شود (۳۹). همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، بین عملکرد حرکتی

<sup>6</sup> Jensen

<sup>7</sup> Lee

<sup>8</sup> Wynne

<sup>9</sup> Xu

<sup>10</sup> Zhang

می‌کند. TREM2 با افزایش سطوح آرژیناز-۱ و افزایش بیان سیتوکین‌های ضد التهابی سبب پلاریزاسیون میکروگلیا M2 می‌شود. به طوری که میکروگلیا فعال سبب جلوگیری از اختلال عملکرد عصبی ناشی از فاگوسیتوز سلول‌های عصبی و تخریب عصبی و اختلالات عصبی-روانی ناشی از اختلال فاگوسیتی می‌گردد (۸، ۱۲). این مکانیسم بیان می‌کند که با حفظ و افزایش سطوح پروتئین TREM2 طی فعالیت بدنه، متابولیسم لیپید و گلوکز میکروگلیا تحت تاثیر قرار گرفته و همچنین سبب تعديل بیان گیرنده های TREM2 و تکمیل گیرنده‌های آدرنرژیک خواهد شد. حفظ سطوح پروتئین TREM2 ارتباطی میان میکروگلیا و آستروسیت‌ها ایجاد کرده که سبب انعطاف پذیری ساختاری و عملکردی سیستم عصبی مرکزی می‌شود و ترمیم نورون‌های آسیب دیده را افزایش و منجر به بازسازی مدارهای عصبی می‌گردد (۹، ۲۵، ۲۶، ۴۴). از طرف دیگر، TREM2 با کاهش سطح بیان سیتوکین‌های پیش التهابی، سبب جلوگیری از پلاریزاسیون و فعال سازی میکروگلیا شده و بدین ترتیب مانع از اختلال عملکرد اندوتیال M1 عروق می‌گردد (۱۳). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش سطوح آرژیناز-۱ میکروگلیا بر بیماری‌های تخریب عصبی از جمله VaD دارد.

یکی از عوامل مؤثر بر افزایش ترشح TREM2 در گروه‌های تمرین نسبت به گروه VaD، دوره‌های مختلف التهاب است. تصور می‌شود که التهاب حاد اثر محافظتی بر بدن دارد، در حالی که التهاب مزمن مضر است. التهاب در بیماران VaD بیشتر در فاز مزمن است، در حالی که در این مطالعه، التهاب در موش VaD در فاز حاد بود. در مرحله التهابی حاد، سطوح بالای TREM2 ممکن است مکانیسم محافظتی برای ارگانیسم حساب شود. دیگری، ساختار مولکولی متفاوت آن است. محلول sTREM2 (یک محصول پروتئولیتیک TREM2) است که در فضای خارج سلولی آزاد می‌شود و می‌تواند در سرم شناسایی شود. فرض می‌شود مقدار کل sTREM2 و TREM2 ثابت است، که ممکن است تعادل دینامیکی خاصی بین TREM2 در سرم و TREM2 در پارانشیم مغز به وجود آید (۱۳). بنابراین در مطالعات آینده، باید سطوح sTREM2 در خون موش‌های VaD شناسایی شده و نقشه‌های مختلف TREM2 و sTREM2 در پاتوژن VaD بررسی شود.

به نظر می‌رسد که IL-33 و گیرنده اختصاصی آن ST2، عمدها در میکروگلیا و آستروسیت‌ها و همچنین در نورون‌ها، سلول‌های اندوتیال و برخی سلول‌های دیگر بیان می‌شود (۴۲، ۴۵). علاوه بر بیماری‌ها، فعالیت بدنی می‌تواند منجر به افزایش بیان IL-33 و

افزایش نمی‌دهد و نشان دهنده این است که ورزش ممکن است به دنبال فعل سازی میکروگلیا از سرکوب بیان TREM2 جلوگیری کند، اما به نظر نمی‌رسد ورزش بیان TREM2 را بالاتر از سطح پایه افزایش دهد (۳۹، ۴۲)، ممکن است ورزش یا بازیابی آسیب عضلانی (یعنی آسیب خفیف) تحت تأثیر بیان TREM2 باشد (۳۷). بنابراین، تحقیقات بیشتری برای تعیین نقش TREM2 در سازگاری‌های مرتبط با تمرین مورد نیاز است.

از دیگر نتایج این پژوهش می‌توان به تفاوت معنی‌دار سطح بیان IL-33 در گروه‌های فعالیت استقامتی و تمرین تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی با گروه کنترل اشاره کرد ( $P < 0.05$ ). نادری و همکاران در مطالعه‌ی اثر تمرینات تناوبی باشد بالا بر فاکتور مهارکننده تومورزاوی و اینترلوكین-۳ (IL-33) در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند. نتایج اثرات معنی‌دار کاهش فاکتور مهارکننده تومورزاوی و افزایش اینترلوكین-۳ (IL-33) را نشان داد و دریافتند که تمرینات تناوبی بر بهبود سطح گلوکز و کاهش درجه التهاب در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو اثر معنی‌دار و مثبت دارد (۴۲). رایگان و همکاران دریافتند با اینکه تمرین هوازی زیر بیشینه هیچ تغییر قابل توجهی در سطح سرمی IL-33 ایجاد نمی‌کند، اما یک جلسه تمرین هوازی باعث افزایش قابل توجهی در سطح سرمی IL-33 در مردان و زنان جوان سالم شده و همچنین با در نظر گرفتن اثرات مسدودکننده سلول‌های Th1 و Th2 بر سلول‌های sTREM2 را تغییر دهد و نقش محافظتی آن را در شرایط ایسکمی قلبی تأیید کند (۴۳). با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه زوال عقل و گروه‌های تمرین، به نظر می‌رسد که مدت زمان تمرین، شدت و نوع آن می‌تواند اثرگذار باشد. همچنین نقش در کاهش سطح سیتوکین‌های التهابی و پیش التهابی نیز می‌تواند بر میزان بیان IL-33 مؤثر بوده باشد. TREM2 می‌تواند از پلاریزاسیون میکروگلیا M1 جلوگیری کرده و بر عکس، پلاریزاسیون میکروگلیا M2 را با افزایش سطوح آرژیناز-۱ (Arg-1<sup>11</sup>) افزایش می‌دهد. این نتایج قویاً نشان می‌دهد که TREM2 یک اثر محافظتی در VaD دارد (۱۳). ممکن است یکی از دلایل عدم تفاوت معنی‌دار گروه زوال عقل و گروه‌های تمرین در فاکتور IL-33 تغییرات ناشی از TREM2 باشد که ذکر گردید. فعالیت بدنی سبب تنظیم عملکرد، متابولیسم و فنتوتیپ میکروگلیا می‌شود. با فعالیت بدنی، میکروگلیا می‌ترسح TREM2 را افزایش می‌دهد. نیز میکروگلیای در حال استراحت را به صورت فنتوتیپ M1 یا M2 فعال

<sup>۱۱</sup> Arginase 1s

# شناخت

به اهمیت موضوع، اثر پیشگرانه فعالیت بدنی از ابتلاء به زوال عقلی- عروقی و کم هزینه بودن این روش نسبت به درمان بیماری، مطالعه حاضر صورت پذیرفت. به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در صورت منظم بودن و مناسب بودن مدت، شدت و نوع تمرینات، فعالیت بدنی استقامتی و تکلیف دوگانه شناختی- حرکتی سبب تولید غلظت مناسب فاکتور TREM2، حفظ آن بعد از القا و ابتلاء زوال عقل شده که انتظار می‌رود این میزان از غلظت TREM2 منجر به پیشگیری و محافظت از کاهش توانایی شناختی و عملکردی ناشی از زوال عقل نورودژنراتیو از جمله VaD شود. با این حال، در خصوص IL-33، نتایج این مطالعه نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف تمرین و گروه زوال عقل نبود. بنابراین، در نظر گرفتن متغیرهای تمرین و اثر آن بر IL-33 بعنوان یک عامل ضد التهابی در جلوگیری از التهاب عصبی و زوال شناختی اهمیت دارد. نیاز است تا تحقیقات بیشتر به روی انواع تمرینات ورزشی و ارتباط بین متغیرها صورت گیرد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجویی کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد می‌باشد که با کد اخلاق IR.IAU.BOJNOURD.REC.1401.022 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد ثبت شد. ذکر می‌شود که این پایان‌نامه حامی مالی ندارد. در پایان از تمامی افرادی که مارا در انجام این پژوهش یاری نمودند تشکر می‌نمایم.

پروتئین‌های شوک حرارتی توسط سلول‌های اندوتیال عروق شود و انتشار IL-33 بیش از سطح فیزیولوژیکی ممکن است باعث واکنش‌های پیش التهابی شده و به عنوان یک واسطه التهابی بر جسته در التهاب عصبی در CNS عمل کند. IL-33 عملکردی دوگانه دارد به این صورت که در فعالیت‌های بدنی طولانی مدت با شدت متوسط افزایش بیان آن در غلظت‌های مناسب سبب کاهش پروتئین TRL4 و IL-18 و مهار NF-KB می‌شود که عملکردی ضد التهابی دارند و سبب کاهش التهاب و تخریب عصبی شده و از کاهش عملکرد شناختی جلوگیری می‌کند که این می‌تواند گویای اثر پیشگرانه IL-33 در بیماری‌هایی از جمله VaD باشد. اما این اثر در صورتی اتفاق می‌افتد که ترشح IL در غلظت مناسب صورت گیرد. در غیر این صورت بیان بیش از حد IL-33 و در غلظت‌های بالا به صورت سیتوکین‌های التهابی عملکرده و منجر به تشدید التهاب عصبی و زوال شناختی به خصوص در ضایعات نوروپاتولوژیک می‌شود (۴۶). بنابراین، این احتمال وجود دارد که در این تحقیق، بر اساس متغیرهای وابسته به تمرین اعم از شدت، مدت و نوع آن تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های زوال عقل و فعالیت بدنی دیده نشود. از نگرانی‌های دیگر مرتبط با یافته‌های این مطالعه عدم اندازه گیری سایر فاکتورهای مرتبط با زوال عقل- عروقی مانند اینترلوکین ۱۰ و ۱۸ همراه با بیان ژن بود. این اندازه گیری‌ها می‌توانند در تبیین و تفسیر بهتر نتایج کمک کند. با این حال با توجه

## منابع

1. Shi H, Dong C, Wang M, Liu R, Wang Y, Kan Z, et al. Exploring the mechanism of Yizhi Tongmai decoction in the treatment of vascular dementia through network pharmacology and molecular docking. *Annals of Translational Medicine*. 2021; 9(2).
2. Zhao T, Chen S, Yuan L, Cai D. The therapeutical potential of Gabapentin combined with dioscorea opposita thunb extracts on a murine model of vascular dementia by modulating P2RX7 receptors. *Farmacia Journal*. 2022; 70(1): 70–5.
3. Roman GC. Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*. 2002; 106: 6–9.
4. Zhu N, Liang X, Zhang M, Yin X, Yang H, Zhi Y, et al. Astaxanthin protects cognitive function of vascular dementia. *Behavioral Brain Function*. 2020; 16: 1–10.
5. Schmitz M, Hermann P, Oikonomou P, Stoeck K, Ebert E, Poliakova T, et al. Cytokine profiles and the role of cellular prion protein in patients with vascular dementia and vascular encephalopathy. *Neurobiology of Aging*. 2015; 36(9): 2597–606.
6. Naderi A, Saremi A, Afarinesh khaki M reza. Comparison of twelve weeks of endurance and resistance exercise on the levels of acetylcholine and interleukin-1 beta in Alzheimer's male rats. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(3): 55–63.
7. Finger CE, Moreno-Gonzalez I, Gutierrez A, Moruno-Manchon JF, McCullough LD. Age-related immune alterations and cerebrovascular inflammation. *Molecular Psychiatry*. 2022; 27(2): 803–18.
8. Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T. Origin and differentiation of microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013; 7: 45.
9. Li C, Wang Y, Xing Y, Han J, Zhang Y, Zhang A, et al. Regulation of microglia phagocytosis and potential involvement of exercise. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022; 16: 953534.
10. Li Y, Jiang J, Tang Q, Tian H, Wang S, Wang Z, et al. Microglia TREM2: a potential role in the mechanism of action of electroacupuncture in an alzheimer's disease animal model. *Neural Plasticity*. 2020; 2020.

11. Rauchmann B-S, Schneider-Axmann T, Alexopoulos P, Perneczky R, Initiative ADN. CSF soluble TREM2 as a measure of immune response along the Alzheimer's disease continuum. *Neurobiology in Aging*. 2019; 74: 182–90.
12. Yang J, Fu Z, Zhang X, Xiong M, Meng L, Zhang Z. TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2020; 17(1): 204.
13. Wang Q, Yang W, Zhang J, Zhao Y, Xu Y. TREM2 overexpression attenuates cognitive deficits in experimental models of vascular dementia. *Neural Plasticity*. 2020; 2020.
14. Vijayan M, Reddy PH. Stroke, vascular dementia, and Alzheimer's disease: molecular links. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016; 54(2): 427–43.
15. Taylor X, Cisternas P, You Y, You Y, Xiang S, Marambio Y, et al. A1 reactive astrocytes and a loss of TREM2 are associated with an early stage of pathology in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *Journal of Neuroinflammation*. 2020; 17(1): 223.
16. Satoh-Asahara N, Yamakage H, Tanaka M, Kawasaki T, Matsuura S, Tatebe H, et al. Soluble TREM2 and Alzheimer-related biomarker trajectories in the blood of patients with diabetes based on their cognitive status. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022; 193: 110121.
17. Liew FY, Girard J-P, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16(11): 676–89.
18. Lau S-F, Fu AKY, Ip NY. Cytokine signaling convergence regulates the microglial state transition in Alzheimer's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021; 78(10): 4703–12.
19. Leiva-Valderrama JM, Montes-de-Oca-Garcia A, Opazo-Diaz E, Ponce-Gonzalez JG, Molina-Torres G, Velázquez-Díaz D, et al. Effects of High-Intensity Interval Training on Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes. A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(23).
20. Xie D, Liu H, Xu F, Su W, Ye Q, Yu F, et al. IL33 (Interleukin 33)/ST2 (Interleukin 1 Receptor-Like 1) Axis Drives Protective Microglial Responses and Promotes White Matter Integrity After Stroke. *Stroke*. 2021; 52(6): 2150–61.
21. Rao X, Hua F, Zhang L, Lin Y, Fang P, Chen S, et al. Dual roles of interleukin-33 in cognitive function by regulating central nervous system inflammation. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(1): 369.
22. Nasiri F, Fathi M, Kadkhodai M, Rezaei R, Bahrami A. Investigating Functional Independence, Balance, Walking, and Electromyographic Changes in Chronic Stroke Patients Under the Influence of Home-Based Exercises with Functional Overload. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(3): 1–9.
23. Habibi S, Abdi A, Saeid Fazelifar S. The Effect of Aerobic Training and Resveratrol on Ferroptosis in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 11(4): 1–11.
24. Zhang L, Liu Y, Wang X, Wang D, Wu H, Chen H, et al. Treadmill exercise improve recognition memory by TREM2 pathway to inhibit hippocampal microglial activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease model. *Physiology & Behavior*. 2022; 251: 113820.
25. Liu Y, Liu S, Cai Y, Xie K, Zhang W, Zheng F. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physical Therapy Science*. 2015; 27(7): 2365–71.
26. Zhang S, Zhu L, Peng Y, Zhang L, Chao F, Jiang L, et al. Long-term running exercise improves cognitive function and promotes microglial glucose metabolism and morphological plasticity in the hippocampus of APP/PS1 mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2022; 19(1): 34.
27. Vedovelli K, Silveira E, Velho E, Stertz L, Kapczinski F, Schröder N, et al. Effects of increased opportunity for physical exercise and learning experiences on recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels in brain and serum of rats. *Neuroscience*. 2011; 199: 284–91.
28. Hosseinpour S, Behpour N, Tadibi V, Ramezankhani A. Effect of Cognitive-motor Exercises on Physical Health and Cognitive Status in Elderly. *Iranian Journal of Health Education and Health Promotion*. 2018; 5(4): 336–44.
29. Marusic U, Peskar M, Somen MM, Kalc M, Holobar A, Gramann K, et al. Neuromuscular assessment of force development, postural, and gait performance under cognitive-motor dual-tasking in healthy older adults and early Parkinson's disease patients: Study protocol for a cross-sectional Mobile Brain/Body Imaging (MoBI) study. *Open Research Europe*. 2023; 3(58).
30. Sobol NA, Hoffmann K, Vogel A, Lolk A,

- Gottrup H, Høgh P, et al. Associations between physical function, dual-task performance and cognition in patients with mild Alzheimer's disease. *Aging Mental Health.* 2016; 20(11): 1139–46.
31. Sarhadi S, Shahidi F, Keshavarzi Z. The Effect of Exercise Cognitive Preconditioning on Ntrk2, Bcl2/Bax Ratio Gene Expression and Complications of Stroke. *Sport Physiology.* 2020; 11(44): 143–60.
32. Heidarpour S, Ghahramani M, Hosseinpour Delavar S. The effect of eight weeks of moderate-intensity endurance training on myocardial capillary density, ejection fraction and left ventricular shortening fraction in male rats with myocardial infarction. *Jorjani Biomedicine Journal.* 2020; 8(4): 34–41.
33. Bieber M, Gronewold J, Scharf A-C, Schuhmann MK, Langhauser F, Hopp S, et al. Validity and Reliability of Neurological Scores in Mice Exposed to Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke.* 2019; 50(10): 2875–82.
34. Naderi S, Ali Mohammadi R, Shamsi Zadeh A, Mobini M, Amin F, Allahtavakoli M. The effect of exercise preconditioning on stroke outcome in an experimental mice model. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2015; 3(3): 45–53.
35. Quan W, Qiao C-M, Niu G-Y, Wu J, Zhao L-P, Cui C, et al. Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Neuroinflammation and Motor Dysfunction in an Acute MPTP Mice Model of Parkinson's Disease. *Brain Sciences.* 2023; 13(5): 790.
36. Jensen CS, Bahl JM, Østergaard LB, Høgh P, Wermuth L, Heslegrave A, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Experimental Gerontology.* 2019; 121: 91–8.
37. Winn NC, Wolf EM, Garcia JN HA. Trem2 deficiency does not worsen metabolic function in diet-induced obese mice. *bioRxiv.* 2022; 2022-06.
38. Xu J, Zhang L, Li M, He X, Luo J, Wu R, et al. TREM2 mediates physical exercise-promoted neural functional recovery in rats with ischemic stroke via microglia-promoted white matter repair. *Journal of Neuroinflammation.* 2023; 20(1): 1–18.
39. Zhang L, Yang X, Yin M, Yang H, Li L, Parashos A, et al. An Animal Trial on the Optimal Time and Intensity of Exercise after Stroke. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2020; 52(8): 1699–709.
40. Rahimi M, Nameni F. Effects of Endurance Training and Adenosine on the Expression of the A2B Gene on the Ischemic-Reperfusion Model of the Male Rat Brain. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2020; 9(1): 79–89.
41. Moca EN, Lecca D, Hope KT, Etienne F, Schaler AW, Espinoza K, et al. Microglia drive pockets of neuroinflammation in middle age. *Journal of Neuroscience.* 2022; 42(19): 3896–918.
42. Naderi L, Banaei Borojeni J, Kargarfard M, Keshavarz S. The Effects of High-Intensity Interval Training on Suppression of Tumorigenicity 2 and Interleukin-33 in Women with Type 2 Diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2022; 29 (3): 49–58.
43. Raygan F, Sayyah M, Qamsari SMRJ, Nikoueinejad H, Sehat M. Effects of submaximal aerobic exercise on regulatory T cell markers of male patients suffering from ischemic heart disease. *Iranian Journal of Allergy, Asthma Immunology.* 2017; 14–20.
44. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of American Medical Directors Association.* 2013; 14(12): 877–82.
45. Ryan N, Anderson K, Volpedo G, Varikuti S, Satoskar M, Satoskar S, et al. The IL-33/ST2 axis in immune responses against parasitic disease: potential therapeutic applications. *Frontiers Cellular Infection Microbiology.* 2020; 10: 153.
46. Xiong Z, Thangavel R, Kempuraj D, Yang E, Zaheer S, Zaheer A. Alzheimer's disease: evidence for the expression of interleukin-33 and its receptor ST2 in the brain. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2014; 40(2): 297–308.