

Effects of Aerobic Training and *Salvia officinalis* Extract on Body Weight, Brain Weight, Hippocampal Weight, and Anxiety-Like Behaviors in a Trimethyltin Chloride-Induced Animal Model of Alzheimer's Disease

Marzieh Rahimi¹ , Mehdi Kargarfard^{2*} , Brandon Shaw³ 

Marziyeh Rahimi¹, Mehdi Kargarfard^{1*}, Brandon Shaw²

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

²School of Sport, Rehabilitation and Exercise Sciences, University of Essex, Colchester, United Kingdom

Abstract

Background and Objective: Alzheimer's disease is one of the most common neurodegenerative disorders, which, in addition to cognitive decline, is associated with physical, metabolic, and behavioral alterations. Aerobic exercise can exert beneficial effects by improving neural function and modulating certain physiological processes. Additionally, *Salvia officinalis* (sage) possesses potential capacity to support neural and behavioral function. Despite reports on the independent effects of these two interventions, their concurrent effect remains not fully understood. Therefore, the aim of this study was to investigate the physical-psychological effects of aerobic exercise and *Salvia officinalis*, both alone and in combination, in an animal model of Alzheimer's disease induced by trimethyltin chloride.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male rats aged 8 to 10 months and weighing 270 to 300 g, after Alzheimer's induction with a single injection of trimethyltin chloride at a dose of 10 mg/kg (1), were randomly assigned to five groups: the trimethyltin-induced Alzheimer's model group (TMT), the sham group receiving vehicle (Sham), the trimethyltin-induced model group receiving *Salvia officinalis* extract (TMT+S), the trimethyltin-induced model group undergoing aerobic training (TMT+AT), and the trimethyltin-induced model group receiving both aerobic training and *Salvia officinalis* extract in combination (TMT+AT+S). Additionally, 8 healthy rats were included as the healthy control group (HC). The

* Corresponding Author's E-mail: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2026.245563.1482>

Received: 00/00/2025

Revised: 00/00/2025

Accepted: 00/00/2025

aerobic training protocol was performed for 8 weeks, 3 sessions per week, with each session lasting 15 to 48 minutes at a speed of 10 to 24 m/min on a treadmill (2). The groups receiving *Salvia officinalis* also received ethanolic extract of *Salvia officinalis* daily at a dose of 50 mg/kg via intraperitoneal injection for 8 weeks (3). At the end, body weight, brain weight, and hippocampal weight were measured as physical and tissue indices (1). Furthermore, the number of entries into the open arm and the time spent in the open arm were assessed as indicators of anxiety-like behavior using the elevated plus maze test (1), and the hanging time was evaluated as a behavioral index in the tail suspension test (3). Additionally, the maximum running speed, as a physiological index used to determine exercise intensity, was also assessed (2).

Results: In the (TMT+AT, TMT+S), and (TMT+AT+S) groups, brain weight, hippocampal weight, the number of entries into the open arm, time spent in the open arm, maximum running speed, and hanging time were significantly higher compared with the (TMT) group ($P \leq 0.01$). Also, in the (TMT+S) group, body weight showed a significant increase compared with the (TMT) group ($P = 0.001$). Moreover, in the combined (TMT+AT+S) group, the time spent in the open arm and the hanging time were significantly higher than in the (TMT+S) and (TMT+AT) groups ($P = 0.001$). Additionally, the number of entries into the open arm in this group was also higher than in the (TMT+S) group ($P = 0.001$). Furthermore, in the (TMT+AT+S) group, the maximum running speed increased significantly from the first week to the eighth week ($p \leq 0.01$).

Conclusion: The findings showed that aerobic exercise and *Salvia officinalis*, both alone and especially in combination, can improve physical indices and anxiety-like behaviors in an animal model of Alzheimer's disease. The superiority of the combined intervention indicates that these two approaches likely have complementary effects on the outcomes of neurodegeneration and can be considered as a non-pharmacological approach in future studies.

Keywords: Exercise, *Salvia officinalis*, Body composition, Anxiety-like behaviors, Alzheimer's disease.

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۵، دوره ۱۹، شماره ۳، صفحه‌های ۹-۹

مقاله پژوهشی

اثر تمرین هوازی و عصاره مریم گلی بر وزن بدن، وزن مغز، وزن هیپوکامپ و رفتارهای شبه اضطرابی در مدل حیوانی آلزایمر القاشده با تری متیل تین کلراید

مرضیه رحیمی^۱، مهدی کارگرفرد^{۲*}، براندون شاو^۱

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

^۲دانشکده ورزش، بازتوانی و علوم ورزشی، دانشگاه اسپکس، کالجستر، انگلستان

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر از شایع ترین اختلالات نورودژنراتیو است که افزون بر کاهش عملکرد شناختی، با تغییرات جسمانی، متابولیکی و رفتاری نیز همراه است. تمرین هوازی می تواند از طریق بهبود عملکرد عصبی و تعدیل برخی فرآیندهای فیزیولوژیک اثرات مفیدی ایجاد کند. همچنین مریم گلی، دارای ظرفیت بالقوه برای حمایت از عملکرد عصبی و رفتاری است. با وجود گزارش اثرات مستقل این دو مداخله، اثر همزمان آن ها هنوز به طور کامل روشن نیست. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی اثرات جسمانی - روان شناختی تمرین هوازی و مریم گلی، به تنهایی و به صورت ترکیبی، در یک مدل حیوانی آلزایمر القاشده با تری متیل تین کلراید بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر با سن ۸ تا ۱۰ ماه و وزن ۲۷۰ تا ۳۰۰ گرم، پس از القای آلزایمر با یک نوبت تزریق تری متیل تین کلراید با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم (۱)، به صورت تصادفی در پنج گروه شامل گروه مدل آلزایمر القاشده با تری متیل تین (TMT)، گروه شم دریافت کننده حلال (Sham)، گروه مدل القاشده با تری متیل تین دریافت کننده عصاره مریم گلی (TMT+S)، گروه مدل القاشده با تری متیل تین تحت تمرین هوازی (TMT+AT) و گروه مدل القاشده با تری متیل تین دریافت کننده تمرین هوازی و عصاره مریم گلی به صورت ترکیبی (TMT+AT+S) قرار گرفتند. همچنین، ۸ سر موش سالم در گروه کنترل سالم (HC) منظور شد. پروتکل تمرین هوازی به مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۵ تا ۴۸ دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۲۴ متر بر دقیقه روی نوارگردان اجرا شد (۲). گروه های دریافت کننده مریم گلی نیز به مدت ۸ هفته، روزانه عصاره اتانولی

مریم گلی را با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت تزریق صفاقی دریافت کردند (۳). در پایان وزن بدن، وزن مغز و وزن هیپوکامپ به عنوان شاخص های جسمانی و بافتی اندازه گیری شدند (۱). همچنین، تعداد ورود به بازوی باز و زمان ماندن در بازوی باز به عنوان شاخص های رفتار شبه اضطرابی با استفاده از آزمون ماز به علاوه ای مرتفع (۱)، و زمان آویزان ماندن به عنوان شاخص رفتاری در آزمون آویزان کردن از دم ارزیابی شد (۳). همچنین حداکثر سرعت دویدن نیز که شاخص فیزیولوژیایی که برای تعیین شدت تمرین بود ارزیابی شد (۲).

نتایج: در گروه های (TMT+S, TMT+AT) و (TMT+AT+S)، وزن مغز، وزن هیپوکامپ، تعداد ورود به بازوی باز، زمان حضور در بازوی باز، حداکثر سرعت دویدن و زمان آویزان ماندن در مقایسه با گروه (TMT) به طور معنی داری بیشتر بود ($P \leq 0.01$). همچنین در گروه (TMT+S)، وزن بدن نسبت به گروه (TMT) افزایش معنی داری نشان داد ($P = 0.001$). افزون بر این، در گروه ترکیبی (TMT+AT+S)، زمان ماندن در بازوی باز و زمان آویزان ماندن به طور معنی داری بیشتر از گروه های (TMT+AT و TMT+S) بود ($P = 0.001$). همچنین تعداد ورود به بازوی باز در این گروه نسبت به گروه (TMT+S) نیز بیشتر بود ($P = 0.001$). و در گروه (TMT+AT+S) نیز حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم به طور معنی داری افزایش یافت؛ ($p \leq 0.01$)

نتیجه گیری: یافته ها نشان داد تمرین هوازی و مریم گلی، هم به تنهایی و هم به ویژه به صورت ترکیبی، می تواند شاخص های جسمانی و رفتارهای شبه اضطرابی را در مدل حیوانی آلزایمر بهبود دهند. برتری مداخله ترکیبی نشان می دهد که این دو رویکرد احتمالاً اثرات مکملی بر پیامدهای ناشی از نورودژنراسیون دارند و می توانند به عنوان رویکردی غیردارویی در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرند.

واژه های کلیدی: تمرین، مریم گلی، ترکیب بدن، رفتارهای شبه اضطرابی، بیماری آلزایمر

نحوه استناد به این مقاله: رحیمی م، کارگرفرد م. اثر تمرین هوازی و عصاره مریم گلی بر وزن بدن، وزن مغز، وزن هیپوکامپ و رفتارهای شبه اضطرابی در مدل حیوانی آلزایمر القاشده با تری متیل تین کلراید. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛ ۱۹ (۳): ۹-۴.

* رایانامه نویسنده مسئول: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

مقدمه

بیماری آلزایمر^۱ (AD) شایع ترین بیماری تحلیل برنده عصبی و مهم ترین علت زوال عقل محسوب می شود که با تخریب پیشرونده نورون ها، تجمع خارج سلولی پلاک های آمیلوئید بتا^۲ ($A\beta$)، تشکیل کلافه های نوروفیبریلاری ناشی از پروتئین تاو و کاهش تدریجی

^۱Alzheimer's disease

^۲Amyloid- β

عملکردهای شناختی، حافظه، یادگیری و توانایی انجام فعالیت‌های روزمره مشخص می‌شود (۴). این بیماری علاوه بر ایجاد اختلال در عملکرد شناختی، بار اقتصادی و اجتماعی قابل توجهی را بر بیماران، خانواده‌ها و نظام سلامت تحمیل می‌کند. بر اساس گزارش رسمی در حال حاضر بیش از ۵۷ میلیون نفر در سراسر جهان به انواع زوال عقل مبتلا هستند که بیماری آلزایمر حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد این موارد را تشکیل می‌دهد و سالانه نزدیک به ۱۰ میلیون مورد جدید زوال عقل در جهان تشخیص داده می‌شود (۴). اگرچه افزایش سن مهم‌ترین عامل خطر ابتلا به آلزایمر محسوب می‌شود، اما شواهد جدید نشان می‌دهد عوامل متعددی از جمله زمینه ژنتیکی، التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، مقاومت به انسولین، بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، هیپرکلسترولمی، کاهش فعالیت بدنی و عوامل محیطی نیز در شروع و پیشرفت این بیماری نقش اساسی دارند (۵). (۱). در سال‌های اخیر، چاقی و سبک زندگی ناسالم به عنوان مهم‌ترین عوامل خطر قابل اصلاح شناخته شده‌اند. تجمع بیش از حد بافت چربی موجب افزایش التهاب سیستمیک، ترشح سایتوکاین‌های التهابی، مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد عروقی و کاهش جریان خون مغزی می‌شود که همگی زمینه را برای تجمع $A\beta$ ، فسفریلاسیون غیرطبیعی پروتئین تاو و در نهایت تخریب نورون‌ها فراهم می‌کنند (۵). علاوه بر این، رژیم غذایی نامناسب، بی‌تحركی، خواب ناکافی، مصرف دخانیات و کاهش تعاملات اجتماعی نیز با تسریع روند تخریب شناختی و افزایش احتمال ابتلا به آلزایمر ارتباط مستقیم دارند (۵)؛ از سوی دیگر، کاهش عملکرد جسمانی نیز یکی از شاخص‌های مهم پیش‌بینی کننده بروز آلزایمر محسوب می‌شود؛ زیرا کاهش قدرت عضلانی و ظرفیت هوازی با کاهش انعطاف‌پذیری عصبی، افت جریان خون مغزی، کاهش نروتروفین‌ها و تشدید التهاب عصبی همراه است (۵، ۱).

با توجه به ارتباط متقابل وضعیت جسمانی و سلامت عصبی، وزن بدن به عنوان یکی از شاخص‌های کلی وضعیت متابولیکی و پاسخ حیوان به آسیب عصبی و مداخلات درمانی در نظر گرفته شد. القای نورودژنراسیون با تری‌متیل‌تین کلراید می‌تواند از طریق ایجاد آسیب میتوکندریایی، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال در تعادل انرژی، وضعیت جسمانی و وزن بدن را تحت تأثیر قرار دهد (۶). از این رو، اندازه‌گیری وزن بدن می‌تواند اطلاعاتی درباره پیامدهای جسمانی مدل بیماری و پاسخ آن به تمرین هوازی و عصاره مریم‌گلی فراهم کند. از سوی دیگر، وزن مغز و وزن هیپوکامپ به عنوان شاخص‌های ساختاری مرتبط با آسیب عصبی انتخاب شدند. هیپوکامپ یکی از نواحی حساس به فرایندهای نورودژنراتیو و آسیب‌های ناشی از تری‌متیل‌تین کلراید است و تغییرات وزن آن می‌تواند، هرچند به صورت غیرمستقیم، نشان‌دهنده تغییرات ساختاری، آسیب نورونی و میزان حفظ بافت عصبی باشد (۶، ۷). بر این اساس، انتظار می‌رود تمرین هوازی از طریق بهبود جریان خون مغزی، افزایش انعطاف‌پذیری عصبی و تحریک عوامل نروتروفیک، و عصاره مریم‌گلی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، از کاهش وزن مغز و هیپوکامپ جلوگیری کنند. بنابراین، بررسی هم زمان وزن بدن، وزن مغز و وزن هیپوکامپ امکان ارزیابی جامع‌تر اثرات جسمانی و ساختاری این دو مداخله را در مدل آلزایمر فراهم می‌کند.

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در درمان AD، هنوز هیچ روش درمانی قادر به توقف یا معکوس کردن روند تخریب نورونی نیست و اغلب مداخلات موجود تنها سرعت پیشرفت بیماری را تا حدودی کاهش می‌دهند؛ اگرچه درمان قطعی هنوز یافت نشده است (۸). در نتیجه، توجه پژوهشگران به مداخلات غیر دارویی، به ویژه فعالیت ورزشی، به عنوان یک راهکار ایمن، کم‌هزینه و غیر تهاجمی افزایش یافته است. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش منظم از طریق بهبود جریان خون مغزی، افزایش انعطاف‌پذیری عصبی، افزایش نروتروفین‌ها، کاهش التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو، نه تنها به حفظ عملکرد شناختی کمک می‌کند، بلکه کیفیت زندگی بیماران را از نظر جسمانی و روانشناختی ارتقا می‌دهد (۹). در این زمینه، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی با هدف بررسی تأثیر ۲۶ هفته تمرین هوازی بر بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف نشان دادند که مداخله ورزشی موجب بهبود آمادگی قلبی-تنفسی، افزایش توانایی انجام فعالیت‌های روزانه و حفظ نسبی حجم هیپوکامپ شد و روند افت عملکردی بیماران را کاهش داد (۱۰). همچنین، در مطالعه

ای دیگر محققین با بررسی ۲۱۰ بیمار مبتلا به آلزایمر دریافتند که یک سال تمرینات خانگی و گروهی سبب بهبود عملکرد جسمانی، افزایش تحرک، کاهش وابستگی عملکردی و حفظ کیفیت زندگی بیماران در مقایسه با گروه کنترل شد (۱۱). علاوه بر این محققین در یک مدل حیوانی با هدف ارزیابی اثر چهار هفته تمرین با نوارگردان در رت‌های مبتلا به آلزایمر القاشده با آمیلوئید بتا گزارش کردند که فعالیت ورزشی رفتارهای شبه‌اضطرابی را به‌طور معنی‌داری کاهش داده و هم‌زمان شاخص‌های مولکولی مرتبط با آسیب عصبی را بهبود بخشید (۱۲). در مطالعه ای دیگر نیز نتایج حاکی از افزایش سطح مقطع عضلات اسکلتی، افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای، کاهش آتروفی عضلانی و بهبود ترکیب بدن متعاقب پنج هفته تمرین مقاومتی در مدل حیوانی آلزایمر شد (۱۳). در مطالعه‌ی، Sims و همکاران (۱۴) نیز فعالیت ورزشی منظم رفتارهای اضطرابی را به‌طور معنی‌داری کاهش داده و هم‌زمان موجب بهبود عملکرد حرکتی و افزایش سازگاری‌های عصبی در رت‌های آلزایمری شد.

علاوه بر ورزش، استفاده از گیاهان دارویی نیز از دیر باز مورد توجه بوده است؛ گیاهان دارویی به دلیل برخورداری از ترکیبات زیست‌فعال متعدد، سمیت پایین، قابلیت مصرف طولانی مدت و اثرگذاری هم‌زمان بر چندین مسیر مولکولی، در سال‌های اخیر به یکی از مهم‌ترین رویکردهای مکمل در پیشگیری و درمان بیماری‌های مزمن، به‌ویژه بیماری‌های نورودژنراتیو، تبدیل شده‌اند (۱۵). (۱۶). در میان این گیاهان، مریم‌گلی (*Salvia officinalis* L.) یکی از شناخته شده ترین گونه‌های خانواده نعناعیان است که به دلیل دارا بودن ترکیبات فنولی و ترپنوئیدی ارزشمند، از جمله اسید رزمارینیک^۱، اسید کارنوزیک^۲، کارنوزول^۳، اسید اورسولیک، لوتئولین، به‌عنوان یک مکمل گیاهی امید بخش در درمان بیماری آلزایمر مطرح شده است (۱۶). این ترکیبات با مهار آنزیم‌های استیل‌کولین استراز و بوتیریل‌کولین‌استراز^۴ کاهش تجمع آمیلوئید بتا، مهار فسفریلاسیون پروتئین تاو، فعال‌سازی مسیر رونویسی از آنتی اکسیدان ها، مهار مسیر التهاب و استرس اکسیداتیو، موجب محافظت نورونی و در نهایت بهبود عملکرد شناختی می شوند. همچنین Perry و همکاران (۱۷) در یک مطالعه آزمایشگاهی با هدف ارزیابی فعالیت مهارکنندگی کولین استراز گونه‌های مختلف جنس *Salvia* گزارش کردند که عصاره مریم‌گلی دارای فعالیت قابل توجهی در مهار استیل کولین استراز است. (۱۶-۱۸). در این زمینه Akhondzadeh و همکاران (۱۹) در یک کارآزمایی بالینی تصادفی با هدف بررسی اثر عصاره مریم‌گلی در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط نشان دادند که مصرف ۱۶ هفته‌ای این گیاه موجب بهبود معنی‌دار عملکرد شناختی و کاهش اضطراب شد. همچنین، Pengelly و همکاران (۲۰) نیز در یک مطالعه که بر مدل حیوانی انجام شده بود نشان دادند که تجویز عصاره مریم‌گلی موجب بهبود یادگیری و حافظه فضایی، کاهش آسیب اکسیداتیو هیپوکامپ و افزایش عملکرد کولینرژیک شد.

بررسی مطالعات پیشین نشان می‌دهد که تاکنون پژوهش‌های بسیار محدودی به ارزیابی هم‌زمان اثر فعالیت ورزشی و مریم‌گلی بر بیماری آلزایمر پرداخته‌اند و اغلب مطالعات، این دو مداخله را به‌صورت مستقل بررسی کرده‌اند. در میان مطالعات موجود، Walker و همکاران (۲۱) با هدف بررسی اثر هم‌زمان فعالیت بدنی ارادی و یک ترکیب گیاهی پلی‌فنولی در موش‌های تراریخته آلزایمر نشان دادند که ترکیب ورزش و مداخله گیاهی نسبت به هر مداخله به‌تنهایی موجب بهبود بیشتر حافظه، کاهش رفتارهای اضطرابی و کاهش تجمع آمیلوئید بتا شد (۲۱). همچنین، مطالعه Ghallab و همکاران (۲۲) با هدف بررسی اثر ترکیبات فعال مریم‌گلی همراه با فعالیت بدنی در مدل حیوانی آلزایمر نشان داد که این مداخلات از طریق تعدیل مسیرهای کولینرژیک، مهار التهاب عصبی، کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد میتوکندری، موجب بهبود عملکرد شناختی و کاهش آسیب نورونی می شود، بررسی ها نشان

^۱Rosmarinic acid

^۲Carnosic acid

^۳Carnosol

^۴Butyrylcholinesterase

می‌دهد که بیشتر پژوهش‌های پیشین بر پیامدهای شناختی، آسیب‌شناسی هیپوکامپ یا شاخص‌های مولکولی تمرکز داشته‌اند و متغیرهایی مانند ترکیب بدن، عملکرد جسمانی، اضطراب و سایر پیامدهای روان‌شناختی کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند؛ بنابراین نتایج چنین پژوهش‌هایی می‌تواند مبنای طراحی مداخلات ترکیبی کم‌هزینه، ایمن و قابل اجرا برای کاهش ناتوانی‌های جسمانی و روان‌شناختی بیماران مبتلا به آلزایمر و در نهایت ارتقای کیفیت زندگی آنان باشد. بر این اساس، هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر جسمانی-روان‌شناختی تمرین هوازی و مریم‌گلی در یک مدل حیوانی تری‌متیل‌تین کلراید بیماری آلزایمر بود.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده سنی ۸ تا ۱۰ ماه و وزن تقریبی ۲۷۰ تا ۳۰۰ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات پاستور ایران تهیه شدند. تمامی حیوانات مطابق با اصول اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و دستورالعمل ARRIVE 2.0 نگهداری شدند. شرایط محیطی شامل چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد کنترل شد. دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد پلت مخصوص موش‌های صحرایی فراهم بود. غذای مصرفی از نوع پلت استاندارد آزمایشگاهی ویژه موش صحرایی بود که به‌منظور تأمین نیازهای پایه تغذیه‌ای حیوانات آزمایشگاهی تهیه شده و شامل اجزای اصلی پروتئینی، کربوهیدراتی، چربی، فیبر، مواد معدنی و رطوبت بود (۲۳). حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات استاندارد نگهداری شده و برای حفظ بهداشت و جذب رطوبت از بستر استریل تراشه چوبی استفاده شد. تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق تحت نظر کمیته اخلاق پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه اصفهان با کد مصوب IR.U.I.REC.1404.211 انجام شد.

روش اجرای پژوهش

القای مدل بیماری آلزایمر

برای القای مدل تجربی آلزایمر، ۴۰ سر موش پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با استفاده از تزریق داخل صفاقی تک‌دوز تری‌متیل‌تین **کلراید** (Trimethyltin chloride; TMT) با دوز ۱۰ mg/kg (Sigma-Aldrich, USA) تحت القای نورودژنراسیون قرار گرفتند. مدل TMT نسبت به بسیاری از مدل‌های نورودژنراتیو از این مزیت برخوردار است که به‌صورت انتخابی موجب آسیب نورونی در سیستم لیمبیک، به‌ویژه هیپوکامپ، شده و علاوه بر ایجاد اختلالات یادگیری و حافظه، بسیاری از ویژگی‌های رفتاری، -التهابی و اکسیداتیو مشابه بیماری آلزایمر را بازتولید می‌کند. همچنین، این مدل به دلیل آسیب انتخابی هیپوکامپ، تکرارپذیری بالا، سهولت اجرا و شباهت پاتوفیزیولوژیک به فرایندهای نورودژنراتیو انسانی، به‌طور گسترده در مطالعات مرتبط با بیماری آلزایمر و اختلالات شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرد. پس از ۱۴ روز، موفقیت القای مدل بر اساس ظهور علائم رفتاری و نورولوژیک شامل پرخاشگری، حرکات غیرطبیعی دمی و اختلالات حسی-حرکتی اولیه تأیید شد. همچنین برای تأیید بیماری آلزایمر ۱۴ روز پس از تزریق TMT القا بیماری با استفاده از آزمون Y ماز تأیید شد. این آزمون بین گروه کنترل بیمار و کنترل سالم انجام شد و نتایج با هم مقایسه گردید (۱). سپس حیوانات مبتلا بر اساس درجه اختلال حرکتی و شواهد بالینی به پنج گروه شامل Sham، TMT، TMT+S، TMT+AT، TMT+AT+S تقسیم شدند. علاوه بر این، ۸ سر موش سالم به‌عنوان گروه کنترل سالم (HC) در نظر گرفته شدند.

ارزیابی ظرفیت هوازی و تعیین شدت تمرین

برای تعیین شدت تمرین، آزمون بیشینه سرعت دویدن روی تردمیل حیوانی انجام شد. در این آزمون، حیوانات ابتدا با سرعت ۶ m/min به مدت ۵ دقیقه گرم کردند. سپس سرعت به صورت تدریجی هر ۳ دقیقه به میزان ۳ m/min افزایش یافت تا زمانی که موش های صحرایی دیگر قادر به دویدن نباشند و در فاصله کمتر از یک دقیقه سه مرتبه به انتهای نوارگردان برخورد کنند. پروتکل

تمرین هوازی

برای ارزیابی ظرفیت دویدن و بررسی تغییرات آن طی دوره مداخله، حداکثر سرعت دویدن در هفته اول و در پایان هفته هشتم ثبت شد. آزمون حداکثر سرعت دویدن بر اساس پروتکل تدریجی نوارگردان توصیف شده توسط Hashemi و همکاران (۲۴) انجام شد. به دلیل وجود دو نوبت اندازه گیری از یک حیوان (هفته اول و هشتم)، تغییرات درون گروهی با آزمون t زوجی بررسی شد. همچنین، برای ارزیابی اثر هم زمان گروه و زمان، اثر متقابل گروه×زمان با تحلیل واریانس با اندازه گیری مکرر بررسی شد؛ با توجه به وجود تنها دو سطح زمانی، نیازی به آزمون کرویت وجود نداشت. برای مقایسه مقادیر هفته هشتم بین گروه ها، در صورت معنی داری ANOVA از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد.

پس از یک هفته سازگاری با تردمیل (روزانه ۸ دقیقه با سرعت ۸ m/min) پروتکل تمرین هوازی آغاز شد. تمرین شامل ۸ هفته فعالیت منظم بود که با ۵ دقیقه گرم کردن (8-10 m/min) شروع می شد. شدت تمرین به صورت پلکانی افزایش یافت؛ به طوری که از ۱۵ دقیقه در هفته اول (10 m/min) تا ۴۸ دقیقه در هفته هشتم (24 m/min) ادامه یافت. هر جلسه تمرینی با ۵ دقیقه سرد کردن در سرعت ۸ تا ۱۰ m/min پایان یافت. برنامه تمرینی بر اساس پروتکل استاندارد هاشمی و همکاران (۲۴) طراحی شد. در جدول شماره ۱ پروتکل تمرین بر اساس هفته های مختلف ارائه شده است (۲۴).

جدول ۱. پروتکل ۸ هفته ای تمرین هوازی روی نوارگردان

سرعت (متر بر دقیقه)	مدت تمرین اصلی	تعداد جلسه/هفته	هفته
Speed(m/min)	Main exercise duration (min)	Sessions/week	Week
۱۰	۱۵	۳	۱
۱۲	۲۰	۳	۳
۱۴	۲۵	۳	۳
۱۶	۳۰	۳	۴
۱۸	۳۵	۳	۵
۲۰	۴۰	۳	۶
۲۲	۴۵	۳	۷
۲۴	۴۸	۳	۸

هر جلسه شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه بود. قبل از شروع هفته اول، یک هفته آشنایی با سرعت ۸ متر بر دقیقه به مدت ۸ دقیقه انجام شد

تهیه و تجویز عصاره مریم گلی

گیاه *Salvia officinalis* از منابع معتبر جهاد کشاورزی شیراز تهیه و پس از خشک سازی، آسیاب شد. سپس ۵۰۰ گرم پودر گیاه در یک لیتر اتانول ۹۸ درصد به مدت ۴ روز در شرایط تاریک استخراج شد. محلول پس از فیلتراسیون و تغلیظ با دستگاه روتاری اوپراتور، به عصاره خشک تبدیل گردید. عصاره نهایی در نرمال سالین حل شده و با دوز ۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی به حیوانات گروه مکمل تزریق شد. برای تهیه دوز مورد نظر ۱۰۰ میلی گرم عصاره در ۶ سی سی نرمال سالین حل شد و به هر موش در گروه های مکمل مقدار ۳۰ واحد بین المللی عصاره اتانولی مریم گلی به صورت درون صفاقی تزریق شد (۲۵).

ارزیابی اضطراب

برای ارزیابی رفتار های شبه اضطرابی از ماز بعلاوه ای بر اساس مطالعه حسینی^۱ و همکاران (۱) استفاده شد. این ابزار از جنس چوب به شکل (+) ساخته شده بود و دارای دو بازوی بسته با ارتفاع ۴۰ سانتی متر و دو بازوی باز بود. ابعاد ماز بعلاوه ای ۵۰×۱۰ سانتی متر در نظر گرفته شد و چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی متر منتهی می گردد. همچنین ارتفاع ماز از سطح زمین ۵۰ سانتی متر در نظر گرفته شده است. در این آزمون موش های صحرایی ابتدا در نقطه مرکزی ماز و به سمت بازوی باز قرار داده می شدند. سپس در فاصله ۵ دقیقه مدت زمان ماندن حیوانات در بازو های باز (OAT) و بسته (CAT)، تعداد ورود حیوان به بازوی باز (OAE) و بسته (CAE) بر حسب ثانیه اندازه گیری شد. در ادامه برای محاسبه درصد مدت زمان ماندن در بازوی باز (OAT%) و درصد تعداد ورود به بازوی باز (OAE%) از فرمول های زیر استفاده شد (۱).

$$OAT\% = OAT / (CAT + OAT) * 100$$

$$OAE\% = OAE / (CAE + OAE) * 100$$

همچنین برای ارزیابی اضطراب علاوه بر آزمون ماز صلیبی از آزمون آویزان کردن از دم نیز استفاده شد. بدین منظور، هر حیوان به صورت انفرادی توسط یک نوار چسب در فاصله حدود ۱ سانتی متری از نوک دم به میله افقی متصل شد، به گونه ای که سر حیوان حدود ۲۰ تا ۳۰ سانتی متر از سطح زمین فاصله داشته و امکان تماس با هیچ سطحی وجود نداشته باشد. مدت زمان هر آزمون ۶ دقیقه بود. حیوان در ابتدای آزمون تلاش هایی برای رهایی از وضعیّت آویزان انجام می داد، اما پس از مدتی دوره هایی از بی حرکتی را نشان می داد. بی حرکتی به حالتی اطلاق می شود که حیوان کاملاً بدون حرکت باقی مانده و تنها حرکات ضروری برای تنفس یا حفظ تعادل را انجام دهد. مجموع زمان بی حرکتی طی شش دقیقه آزمون توسط مشاهده گر آموزش دیده یا سامانه ثبت رفتار اندازه گیری و بر حسب ثانیه ثبت شد. افزایش مدت زمان بی حرکتی به عنوان شاخص افزایش رفتار شبه افسردگی و کاهش آن به عنوان نشانه اثرات ضد افسردگی مداخله مورد تفسیر قرار گرفت (۲۶).

روش های آزمایشگاهی

اندازه گیری شاخص های آنترپومتریکی موش های صحرایی

وزن موش های صحرایی پس از آزمون های رفتاری متعاقب بیهوشی با استفاده از کتایمن (50 mg/kg) و زایلوزین (15 mg/kg) با استفاده از ترازوی 0.1 گرم ساخت شرکت Merk کشور آلمان اندازه گیری شد. سپس در همان حالت بی هوشی قد موش های صحرایی از نوک بینی تا مقعد با استفاده از متر نواری اندازه گیری شد و برای محاسبه شاخص توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن (گرم) بر مجذور قد (سانتی متر) استفاده شد. همچنین چربی احشایی پس از اطمینان از بی هوشی کامل اندازه گیری شد. بدین منظور شکم موش های صحرایی با برشی طولی در خط وسط شکم باز گردید و سپس چربی های مزانتري (زیر صفاق، اطراف کلیه، اطراف بیضه و رحم، مجاری معده ای-روده ای، جلوی عضلات کمر) جدا شد و وزن آنها با استفاده از ترازوی 0.001 گرم با نام تجاری Merk ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد. در ادامه پس از شکافتن حفره جمجمه وزن مغز اندازه گیری شد، بعد از آن برای اندازه گیری وزن هیپوکامپ ابتدا هیپوکامپ به دقت توسط متخصصین جدا شد و با ترازوی با دقت 0.001 وزن هیپوکامپ اندازه گیری شد (۱).

تحلیل آماری

داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شدند. نرمال بودن توزیع داده ها با آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد. برای مقایسه بین گروه ها از تحلیل واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) استفاده شد و در صورت وجود تفاوت معنی دار، آزمون تعقیبی توکی برای تعیین اختلاف بین گروه ها به کار گرفته شد. کلیه تحلیل ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ و سطح معنی داری $p < 0.05$ انجام شد.

نتایج

ویژگی های آنترپومتری موش های صحرایی شامل قد، وزن هفته اول و آخر و BMI موش های صحرایی در گروه های تحقیق در جدول ۲ ارائه شده است. برای بررسی تغییرات وزن در پیش آزمون و پس آزمون گروه ها نتایج آزمون t وابسته در جدول ۲ نشان داد مقادیر وزن پس آزمون در پس آزمون گروه های HC ($P=0.001$)، Sham ($P=0.001$)، TMT+S ($P=0.002$)، TMT+AT ($P=0.002$) و TMT+AT+S ($P=0.001$) به طور معنی داری بیشتر از مقادیر پیش آزمون همین گروه ها بود. همچنین با توجه به عدم تفاوت وزن پیش آزمون گروه ها، برای ارزیابی تفاوت وزن پس آزمون گروه های تحقیق، نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه های پژوهش در وزن پس آزمون موش های صحرایی تفاوت معنی داری وجود دارد ($F(5,42)=64.02$ ، $P=0.001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر وزن در گروه TMT به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0.001$)؛ با این حال در گروه TMT+S به طور معنی داری بیشتر از گروه های TMT ($P=0.001$)، TMT+AT ($P=0.005$) و TMT+AT+S ($P=0.001$) بود. همچنین نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه های پژوهش در وزن چربی احشایی تفاوت معنی داری وجود دارد. ($F(5,42)=64.02$ ، $P=0.001$) به گونه ای که وزن چربی احشایی در گروه TMT+AT+S به طور معنی داری کمتر از گروه Sham بود ($P=0.001$). با این حال تفاوت معنی داری در قد ($P=0.68$) و مقادیر BMI ($P=0.47$) در گروه های تحقیق مشاهده نشد.

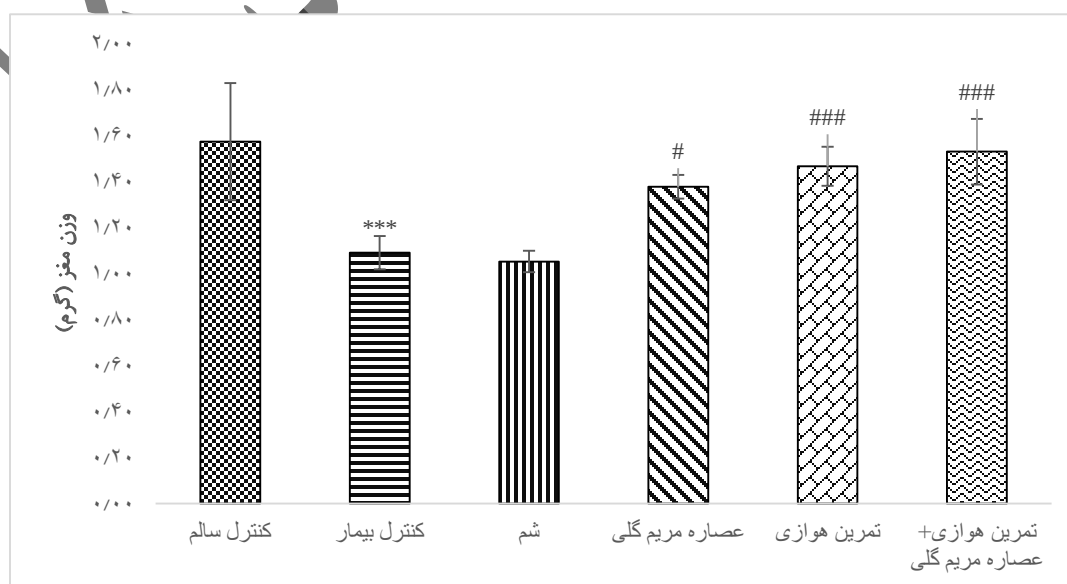
وزن هفته اول (گرم)	وزن هفته آخر (گرم)	درصد تغییر وزن	قد (سانتی متر)	BMI (gram/cm ²)	وزن چربی احشایی (گرم)
HC	۳۲۸/۸۵ ± ۶/۶۱	۱۸/۱۴٪	۲۰/۵۷ ± ۰/۵۳	۰/۷۷ ± ۰/۰۳	۲/۹۳ ± ۱/۱۵
TMT	۳۰۲/۲۸ ± ۱۴/۹۵	۸٪	۲۰/۸۵ ± ۰/۸۹	۰/۷۰ ± ۰/۰۹	۳/۲۵ ± ۰/۷۸
Sham	۳۰۱/۱۴ ± ۵/۷۲	۶/۴٪	۲۰/۴۲ ± ۰/۹۷	۰/۷۲ ± ۰/۰۷	۳/۴۸ ± ۰/۴۹
TMT+S	۳۲۲/۷۱ ± ۶/۳۴	۱۳/۳۸٪	۲۰/۷۱ ± ۱/۲۵	۰/۷۵ ± ۰/۰۹	۲/۷۲ ± ۰/۴۱
TMT+AT	۳۰۴/۴۲ ± ۱۰/۰۳	۷/۸۳٪	۲۰/۰۰ ± ۱/۱۵	۰/۷۶ ± ۰/۰۹	۲/۴۴ ± ۰/۳۳
TMT+AT+S	۳۰۵/۵۷ ± ۴/۹۶	۶/۹۷٪	۲۰/۴۲ ± ۰/۹۷	۰/۷۳ ± ۰/۰۶	۲/۲۷ ± ۰/۲۷

HC: کنترل سالم؛ TMT: کنترل بیمار؛ Sham: دریافت حلال مکمل؛ TMT+S: دریافت مریم گلی؛ TMT+AT: تمرین هوازی؛ TMT+AT+S: تمرین هوازی + عصاره مریم گلی؛ علامت * (P=۰/۰۵) و *** (P=۰/۰۰۱) نشان دهنده افزایش وزن پس از آزمون نسبت به پیش از آزمون همان گروه؛^۷ کاهش وزن نسبت به گروه HC؛ ### (P=۰/۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT؛ ¥¥ (P=۰/۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT+AT و TMT+AT+S؛ + (P=۰/۰۵) کاهش معنی دار نسبت به گروه Sham

بررسی وزن مغز و هیپوکامپ

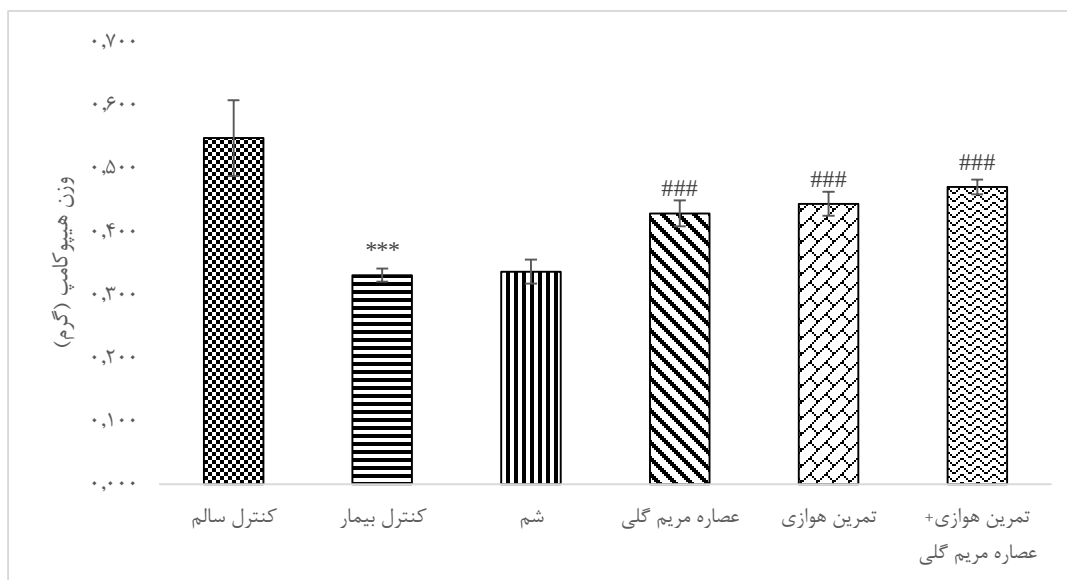
نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در وزن مغز تفاوت معنی داری وجود دارد (P=۰/۰۰۱). F(5,42)=64.02، همچنین، بین گروه‌های پژوهش در وزن هیپوکامپ نیز تفاوت معنی داری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). F(5,42)=64.02. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد وزن مغز در گروه TMT به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود (P=۰/۰۰۱). تفاوت معنی داری در گروه های TMT و Sham مشاهده نشد (P=۰/۹۹). اما در گروه های TMT+S (P=۰/۰۱۱) TMT+AT، (P=۰/۰۰۱) TMT+AT+S و (P=۰/۰۰۱) به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT بود (نمودار ۱).

همچنین وزن هیپوکامپ در گروه TMT به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود (P=۰/۰۰۱). علاوه بر این تفاوت معنی داری در گروه های TMT و Sham مشاهده نشد (P=۰/۹۹). اما در گروه های TMT+S (P=۰/۰۰۱) TMT+AT، (P=۰/۰۰۱) TMT+AT+S و (P=۰/۰۰۱) به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT بود (نمودار ۲).



شکل ۱. تغییرات وزن مغز در گروه های مورد مطالعه

*** $(P=0/001)$ کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛ # $(P=0/05)$ و #### $(P=0/001)$ افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT



شکل ۲. تغییرات وزن هیپوکامپ در گروه های مورد مطالعه

*** $(P=0/001)$ کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛ #### $(P=0/001)$ افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT

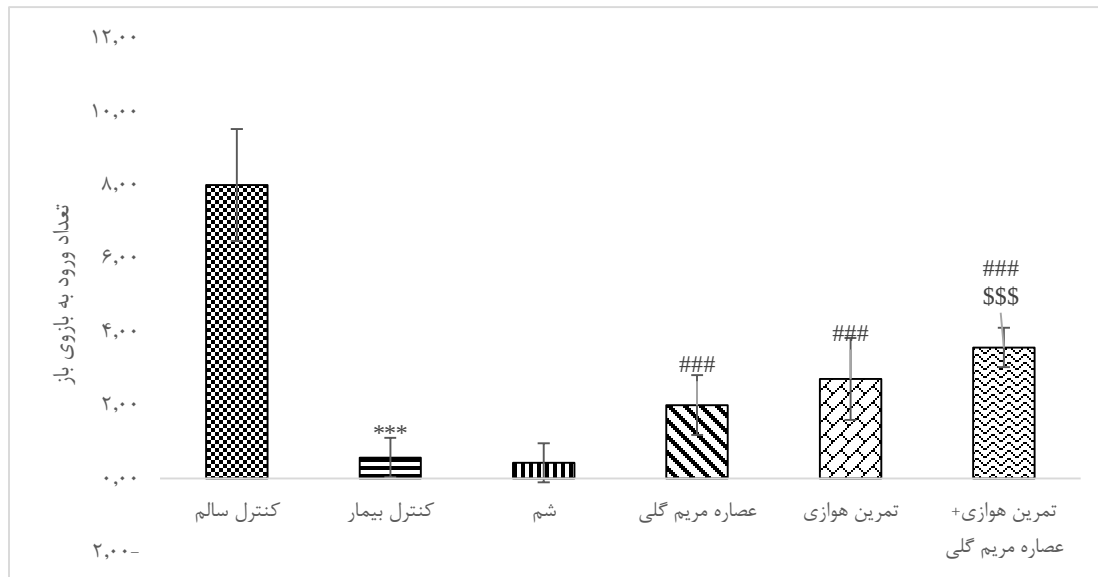
بررسی رفتار های شبه اضطرابی

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه های پژوهش در تعداد ورود به بازوی باز تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/001$). همچنین، بین گروه های پژوهش در مدت زمان ماندن در بازوی باز تفاوت معنی داری مشاهده شد ($P=0/001$). علاوه بر این، بین گروه های پژوهش در زمان واکنش به آویزان ماندن از دم نیز تفاوت معنی داری وجود داشت ($F(5,42)=64.02$, $P=0/001$).

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد تعداد ورود به بازوی باز در گروه TMT به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0/001$)؛ تفاوت معنی داری بین گروه TMT در مقایسه با گروه های Sham ($P=0/99$) و TMT+S ($P=0/06$) مشاهده نشد. اما در گروه های TMT+AT ($P=0/001$) و TMT+AT+S ($P=0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT بود. همچنین در گروه TMT+AT+S به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT+S بود ($P=0/001$ ؛ نمودار ۳).

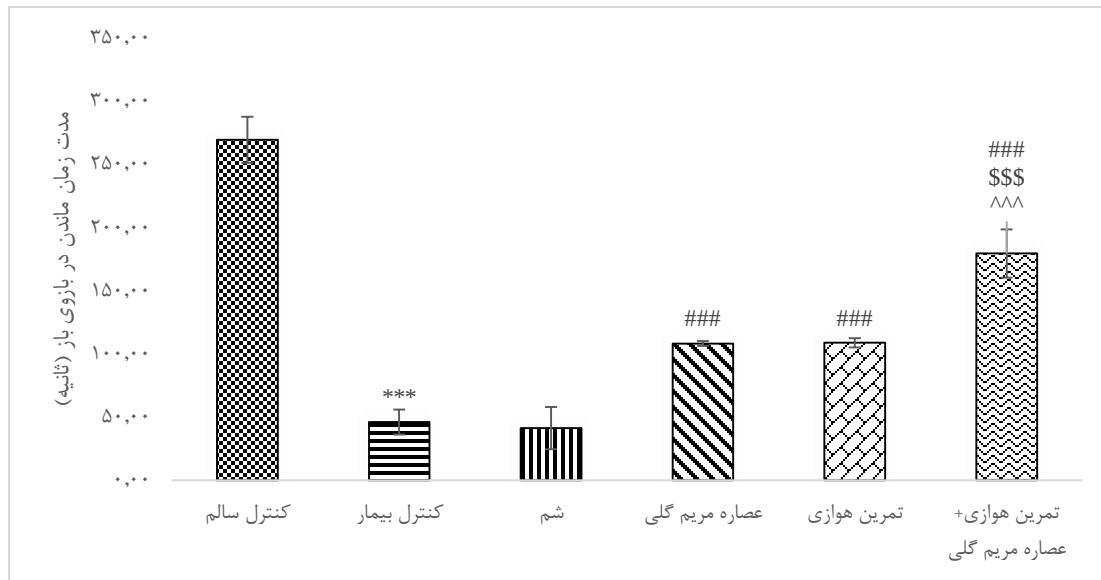
مدت زمان ماندن در بازوی باز در گروه TMT به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0/001$)؛ تفاوت معنی داری بین گروه TMT در مقایسه با گروه های Sham مشاهده نشد ($P=0/98$). اما در گروه های TMT+S ($P=0/001$)، TMT+AT ($P=0/001$) و TMT+AT+S ($P=0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT بود. تفاوت معنی داری بین گروه های TMT+S و TMT+AT مشاهده نشد ($P=0/99$). ولی در گروه TMT+AT+S به طور معنی داری بیشتر از گروه های TMT+S ($P=0/001$)، TMT+AT ($P=0/001$) بود (نمودار ۴).

نتایج نشان داد زمان واکنش به آویزان شدن در گروه TMT به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0/001$)؛ تفاوت معنی داری بین گروه TMT در مقایسه با گروه های Sham مشاهده نشد ($P=0/99$). اما در گروه های TMT+S ($P=0/001$)، TMT+AT ($P=0/001$) و TMT+AT+S ($P=0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT بود. تفاوت معنی داری بین گروه های TMT+S و TMT+AT مشاهده نشد ($P=0/99$). ولی در گروه TMT+AT+S به طور معنی داری بیشتر از گروه های TMT+S ($P=0/001$)، TMT+AT ($P=0/001$) بود (نمودار ۵).



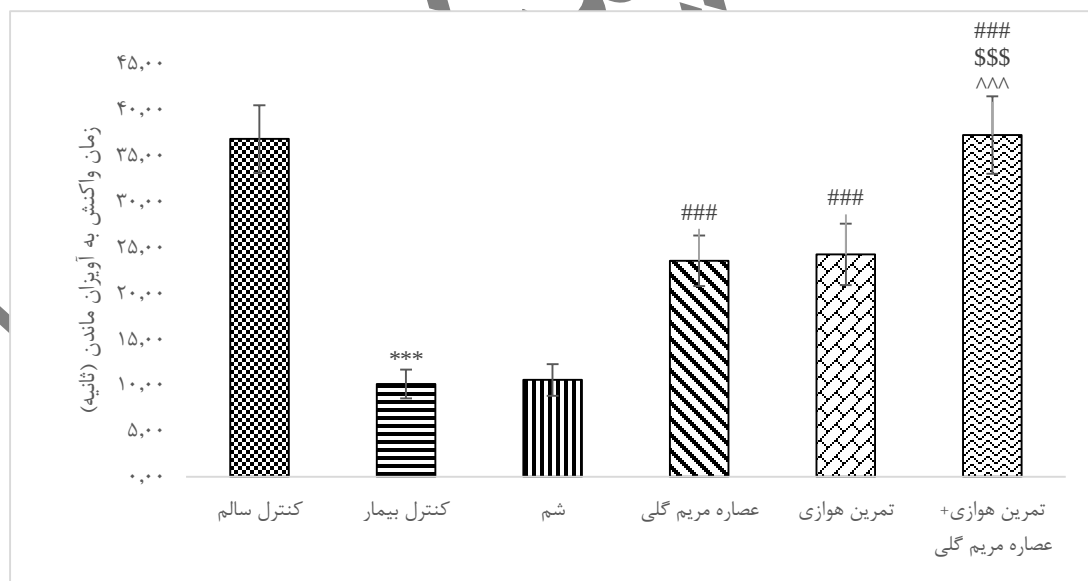
شکل ۳. تعداد ورود به بازوی باز در گروه های مورد مطالعه

*** ($P=0/001$) کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛ ### ($P=0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT؛ \$\$\$ ($P=0/001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT+S



شکل ۴. مدت زمان ماندن در بازوی باز در گروه های مورد مطالعه

*** (P=0/001) کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛ ### (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT؛ \$\$\$ (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT+S؛ ^^^ (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT+AT



شکل ۵. واکنش به آویزان ماندن در گروه های مورد مطالعه

*** (P=0/001) کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛ ### (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT؛ \$\$\$ (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT+S؛ ^^^ (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه TMT+AT

بررسی حداکثر سرعت دویدن

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در حداکثر سرعت دویدن در هفته اول تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F(5,42)=8.79, P<0.001$). همچنین، بین گروه‌های پژوهش در حداکثر سرعت دویدن در هفته هشتم تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($F(5,42)=217.4, p<0.001$) علاوه بر این، تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر، اثر متقابل گروه×زمان را معنی‌دار نشان داد ($F(5,42)=80.40, p<0.001$)، که بیانگر تفاوت معنی‌دار الگوی تغییر حداکثر سرعت دویدن در طول زمان بین گروه‌ها است.

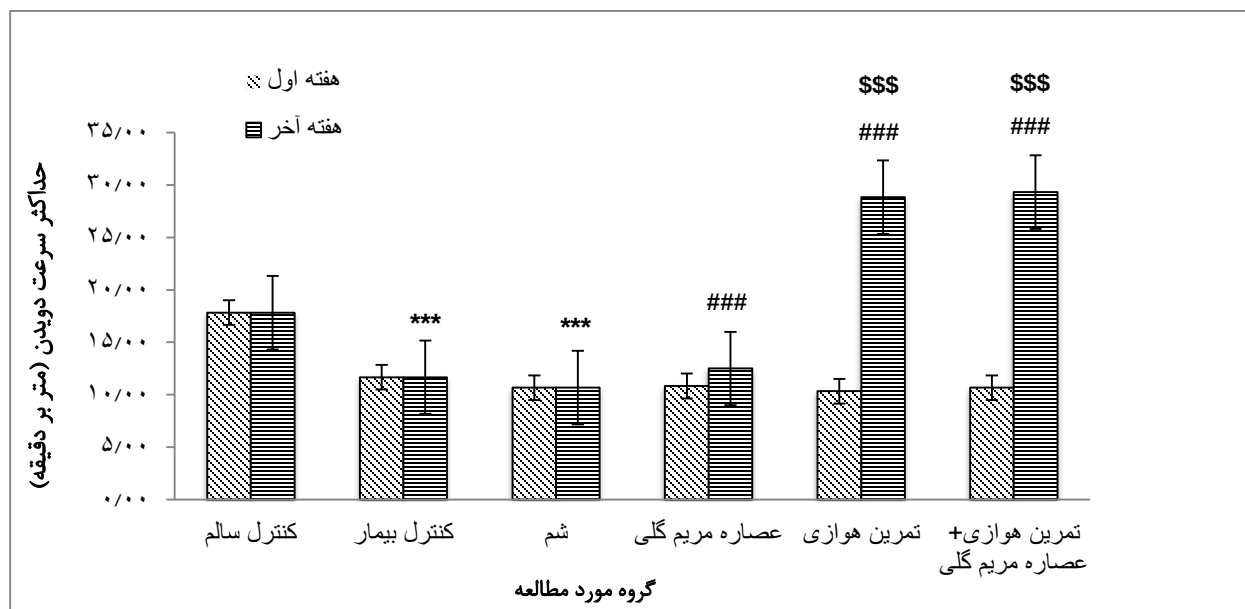
نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد حداکثر سرعت دویدن در هفته هشتم در گروه TMT به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود ($P<0.001$)؛ تفاوت معنی‌داری بین گروه TMT در مقایسه با گروه Sham مشاهده نشد ($P=0.99$). اما در گروه‌های TMT+S ($P<0.001$)، TMT+ET ($P<0.001$) و TMT+ET+S ($P<0.001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه TMT بود. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های TMT+S و TMT+ET مشاهده نشد ($P=0.99$) ولی در گروه TMT+ET+S به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های TMT+S ($P<0.001$) و TMT+ET ($P<0.001$) بود (نمودار ۶).

نتایج مقایسه درون‌گروهی نشان داد حداکثر سرعت دویدن در گروه HC از هفته اول تا هفته هشتم تغییر معنی‌داری نداشت (از 17.83 ± 0.75 به 17.83 ± 0.75 متر بر دقیقه؛ $\%0.0$ تغییر؛ $P=1.00$). در گروه TMT، تغییر حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم معنی‌دار نبود (از 11.67 ± 1.97 به 11.67 ± 1.97 متر بر دقیقه؛ $\%0.0$ تغییر؛ $P=1.00$). در گروه TMT+Sham نیز تغییر حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم معنی‌دار نبود (از 10.67 ± 2.16 به 10.67 ± 2.16 متر بر دقیقه؛ $\%0.0$ تغییر؛ $P=1.00$). در گروه TMT+S، حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم افزایش یافت، اما این تغییر معنی‌دار نبود (از 10.83 ± 1.72 به 12.50 ± 1.38 متر بر دقیقه؛ $\%15.4$ افزایش؛ $P=0.15$). در گروه TMT+ET، حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم به طور معنی‌داری افزایش یافت (از 10.33 ± 2.43 به 28.83 ± 1.17 متر بر دقیقه؛ $\%179.0$ افزایش؛ $P<0.001$). در گروه TMT+ET+S نیز حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم به طور معنی‌داری افزایش یافت (از 10.67 ± 2.16 به 29.33 ± 1.97 متر بر دقیقه؛ $\%174.9$ افزایش؛ $P<0.001$).

جدول ۳. میانگین، انحراف معیار و خطای معیار حداکثر سرعت دویدن (m/min) در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	هفته اول (Mean $\pm$ SD)	هفته (SEM)	هفته هشتم (Mean $\pm$ SD)	هفته (SEM)	تغییر (%)	Pزوجی
HC	17.83 $\pm$ 0.75	0.31	17.83 $\pm$ 0.75	0.31	0.0	1.00
TMT	11.67 $\pm$ 1.97	0.80	11.67 $\pm$ 1.97	0.80	0.0	1.00
TMT+Sham	10.67 $\pm$ 2.16	0.88	10.67 $\pm$ 2.16	0.88	0.0	1.00
TMT+S	10.83 $\pm$ 1.72	0.70	12.50 $\pm$ 1.38	0.56	+15.4	0.15
TMT+ET	10.33 $\pm$ 2.43	0.99	28.83 $\pm$ 1.17	0.48	+179.0	<0.001

TMT+ET+S	10.67 ± 2.16	0.88	29.33 ± 1.97	0.80	+174.9	<0.001
----------	--------------	------	--------------	------	--------	--------



شکل ۶. تغییرات حداکثر سرعت دویدن در هفته اول و پایان هفته هشتم در گروه‌های مورد مطالعه

*** ($P \leq 0.001$) کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم؛ ### ($P \leq 0.001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ \$\$\$ ($P \leq 0.001$) افزایش معنی دار نسبت به گروه مریم گلی.

بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان داد در گروه TMT مقادیر وزن بدن، وزن مغز، وزن هیپوکامپ، تعداد ورود به بازوی باز، مدت زمان ماندن در بازوی باز، حداکثر سرعت دویدن و زمان واکنش به آویزان شدن به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC بود. در ابتدا نیاز به اشاره به این نکته است که، نوروتوکسین TMT یک نوع ماده آلی‌قلعی است که پس از ورود به دستگاه عصبی مرکزی، به‌ویژه هیپوکامپ، موجب اختلال در عملکرد نورونی و ایجاد آسیب سیستم عصبی می‌شود و به همین دلیل به‌عنوان یک مدل تجربی معتبر برای مطالعه سازوکارهای آسیب نورودژنراتیو مرتبط با بیماری آلزایمر به کار می‌رود. مطالعات جدید نشان داده‌اند که TMT با ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری و زنجیره انتقال الکترون، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، بیان ژن‌های التهابی مانند، عامل نکروز توموری^۱، کاسپازها آمیلوئید و تاو را هم‌زمان فعال کند (۲۷، ۲۸). آسیب هیپوکامپی ناشی از TMT، از طریق اختلال در شبکه‌های عصبی دخیل در تنظیم هیجان و رفتار، می‌تواند عملکرد طبیعی مدارهای مرتبط با اضطراب را مختل کند؛ افزون بر این، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی، فعال‌شدن سلول‌های گلیال و اختلال انتقال‌دهنده‌های عصبی، زمینه تغییر پاسخ‌های رفتاری و اضطرابی

¹ Tumor Necrosis Factor

را فراهم می‌سازد. همچنین TMT با آسیب به میتوکندری و برهم‌زدن تعادل انرژی، می‌تواند بر متابولیسم و وزن بدن اثر بگذارد، درحالی‌که تغییرات التهابی و آسیب بافتی در مغز و هیپوکامپ می‌تواند وزن این بافت‌ها را تحت تأثیر قرار دهند (۲۷، ۲۸). از این رو، کاهش وزن در گروه TMT نسبت به گروه سالم (HC) می‌تواند ناشی از اختلال در هموستاز انرژی، افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب‌های بافتی ناشی از سمیت TMT باشد (۲۷، ۲۸). در مقابل، بهبود وضعیت وزن در گروه‌های مداخله (تمرین هوازی و مریم‌گلی) احتمالاً حاصل اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی این مداخلات است که با تعدیل پاسخ‌های استرسی و بهبود عملکرد متابولیک، به حفظ تعادل وزن بدن در شرایط نوروژنراتیو کمک کرده‌اند (۲۴).

نتایج نشان داد در گروه TMT+AT مقادیر وزن مغز، وزن هیپوکامپ، تعداد ورود به بازوی باز، زمان ماندن در بازوی باز و واکنش به آویزان شدن به طور معنی‌داری بیشتر از گروه TMT بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد تمرین هوازی می‌تواند علاوه بر بهبود شاخص‌های شناختی (۱۰، ۱۱)، با تعدیل وضعیت متابولیک و کاهش آسیب‌های اکسیداتیو (۱، ۲۴)، به بهبود وضعیت جسمانی و حفظ وزن بدن در موش‌های صحرایی مبتلا به مدل بیماری آلزایمر کمک کند. همسو با مطالعه حاضر Salehi و همکاران (۱) نشان دادند هشت هفته تمرین تناوبی شدید منجر به بهبود عملکرد جسمانی-شناختی (بهبود توان هوازی، کاهش اضطراب و افسردگی، بهبود تعادل و آستانه تحمل درد در موش‌های صحرایی آلزایمری شده با TMT شد. همچنین نتایج با مطالعه Nurmasitoh و همکاران (۲۹) نشان دادند که تمرین تناوبی با شدت متوسط در رت‌های مواجهه‌شده با TMT موجب جلوگیری از کاهش نورون‌های هرمی نواحی CA1 و CA2-CA3 گردید. بنابراین، افزایش وزن مغز و هیپوکامپ در گروه TMT+AT در مطالعه حاضر می‌تواند با حفظ بقای نورونی و کاهش آسیب ساختاری هیپوکامپ پس از تمرین مرتبط باشد (۲۹). همچنین در این زمینه Hashemi و همکاران (۲۴) نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی موجب تقویت مسیر PI3K/NRF2 و بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ می‌شود. از نظر ریخت‌شناسی مغز، ورزش علاوه بر جلوگیری از مرگ نورونی موجب افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی، حفظ خارهای دندریتی و تقویت پروتئین‌های مرتبط با سیناپس، ساختار شبکه‌های عصبی هیپوکامپ نیز می‌شود؛ در همین راستا، Wang و همکاران (۳۰) نشان دادند که تمرین طولانی‌مدت در موش‌های مدل آلزایمر موجب افزایش تعداد خارهای دندریتی و کاهش فعال‌شدن میکروگلیا در هیپوکامپ می‌شود (۳۰). از سوی دیگر، افزایش تعداد ورود به بازوی باز و مدت زمان ماندن در بازوی باز در گروه TMT+AT را می‌توان بر اساس اثر ورزش بر مدارهای عصبی تنظیم‌کننده اضطراب تبیین کرد؛ ورزش با افزایش BDNF هیپوکامپی، تقویت نوروزن و انعطاف‌پذیری سیناپسی، کاهش التهاب عصبی و تعدیل فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال^۱ (HPA) می‌تواند پاسخ‌های هیجانی و اضطرابی را تنظیم کند (۳۱). به گونه‌ای که در یک مطالعه فراتحلیل در مدل‌های آلزایمر نتایج نشان داد ورزش با افزایش سطح BDNF، کاهش التهاب عصبی در هیپوکامپ از اختلال عملکرد مدارهای هیپوکامپی-لیمبیک جلوگیری می‌کند (۳۱).

نتایج همچنین نشان داد در گروه TMT+S وزن بدن، وزن مغز، وزن هیپوکامپ، تعداد ورود به بازوی باز، زمان ماندن در بازوی باز و زمان واکنش به آویزان شدن به طور معنی‌داری بیشتر از گروه TMT بود. این امر می‌تواند نشان‌دهنده نقش مکمل مریم‌گلی در تعدیل پاسخ‌های التهابی و اکسیداتیو و در نتیجه کمک به حفظ تعادل وزن و بافت‌های عصبی در شرایط استرس‌زای مدل آلزایمر باشد (۳۲).

اگرچه مطالعه‌ای که دقیقاً همین مجموعه متغیرها را در مدل TMT بررسی کرده باشد یافت نشد، اما در مطالعه Sefah و همکاران (۳۲) که با هدف بررسی اثر عصاره هیدروآتانولی برگ مریم‌گلی بر التهاب عصبی و اختلال شناختی در موش‌های مبتلا به التهاب

¹ Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

عصبی القاشده با لیپوپلی ساکارید^۱ (LPS) نشان دادند که مریم گلی عملکرد شناختی را بهبود می دهد و با کاهش نفوذ سلول های تک هسته ای، گلیوز و آسیب های نورونی همراه است؛ در همین مطالعه، ارزیابی با آزمون ماز بعلاوه ای مرتفع نیز نشان داد که دوزهای ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره، منجر به بهبود عملکرد رفتاری حمایت می شود (۳۲). همچنین، Boualam و همکاران (۳۳) با هدف بررسی اثر مریم گلی بر پیامدهای مرتبط با سالمندی در رت های ویستار نشان دادند که شش ماه مصرف مریم گلی با کاهش اختلالات جسمانی و رفتاری و حفظ تعادل اکسایش-کاهش مغز همراه است (۳۳). در مطالعه ای نیز که در یک مدل حیوانی آلزایمر با هدف ارزیابی اثر عصاره مریم گلی بر رفتار، عملکرد شناختی، فعالیت کولین استراز و وضعیت آنتی اکسیدانی مغز انجام شده بود، نتایج نشان داد که عصاره، به ویژه در دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، عملکرد رفتاری و شناختی را بهبود داد (۳۴). از سوی دیگر، بهبود شاخص های مرتبط با اضطراب را می توان با اثرات چند هدفه مریم گلی بر سیستم های عصبی مرتبط با تنظیم هیجان تبیین کرد؛ ترکیبات زیست فعال این گیاه با کاهش التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو و احتمالاً تعدیل انتقال کولینرژیک و گابائریک می توانند عملکرد مدارهای هیپوکامپی-لیمبیک را بهبود بخشند (۳۲، ۳۵). در حمایت از این سازوکار، El Gabbas و همکاران (۳۶) نشان دادند که عصاره مریم گلی در رت های سالم و دارای ضایعه هیپوکامپی، رفتار شبه اضطرابی را کاهش می دهد و اثرات ضد اضطرابی آن با بهبود عملکرد یادگیری و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی همراه است (۳۶). بنابراین، افزایش تعداد ورود به بازوی باز و مدت زمان ماندن در بازوی باز در گروه TMT+S در مطالعه حاضر می تواند ناشی از کاهش اختلال عملکرد مدارهای هیپوکامپی-آمیگدالی و کاهش فشار اکسیداتیو و التهابی بر شبکه های تنظیم کننده اضطراب باشد، در حالی که افزایش زمان واکنش به آویزان شدن می تواند با بهبود عملکرد عصبی و ظرفیت پاسخ دهی رفتاری مرتبط باشد (۳۲، ۳۶).

همچنین نتایج نشان داد در گروه TMT+AT+S وزن مغز، وزن هیپوکامپ، تعداد ورود به بازوی باز، مدت زمان ماندن در بازوی باز و زمان واکنش به آویزان شدن به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT بود. علاوه بر این در گروه TMT+AT+S مدت زمان ماندن در بازوی باز و زمان واکنش به آویزان شدن به طور معنی داری بیشتر از گروه های TMT+S و TMT+AT بود. همچنین تعداد ورود به بازوی باز در گروه TMT+AT+S به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT+S بود. در بررسی مطالعات منتشر شده، مطالعه اورجینالی که به طور مستقیم اثر هم زمان مریم گلی و تمرین ورزشی را بر متغیرهای مغزی و رفتاری مرتبط با بیماری آلزایمر بررسی کرده باشد، یافت نشد؛ بنابراین، مقایسه مستقیم یافته های حاضر با مطالعات دیگر امکان پذیر نبود؛ باین حال، شواهد نشان می دهد که تمرین و مریم گلی از مسیر فعال سازی مسیر PI3K/NRF2، تقویت ظرفیت آنتی اکسیدانی، کاهش التهاب، افزایش نوروتروفین ها در بهبود انعطاف پذیری ساختاری و عملکردی هیپوکامپ نقش دارند (۲۴، ۳۷). بنابراین به نظر می رسد افزایش وزن مغز و وزن هیپوکامپ در گروه TMT+AT+S می تواند حاصل اثر هم زمان مریم گلی و تمرین بر حفظ بقای نورونی، کاهش آسیب اکسیداتیو و التهابی، تحریک نورونز و حفظ سازمان ساختاری هیپوکامپ باشد؛ زیرا ورزش از طریق مسیرهای نوروتروفیک و افزایش BDNF، و مریم گلی از طریق ترکیبات فنولی و ترپنوئیدی با ظرفیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، دو بخش مکمل از فرایند آسیب عصبی را هدف قرار می دهند (۳۳). از این رو، برتری گروه TMT+AT+S نسبت به گروه های TMT+AT و TMT+S در مدت زمان ماندن در بازوی باز و زمان واکنش و برتری آن نسبت به TMT+S در تعداد ورود به بازوی باز، احتمالاً ناشی از هم پوشانی کامل اثرات این دو مداخله نیست، بلکه می تواند حاصل هدف گیری هم زمان مسیرهای متفاوت اما تکمیل کننده باشد؛ به عبارت دیگر، ورزش ظرفیت سازگاری و ترمیم عصبی را افزایش می دهد، در حالی که مریم گلی فشار اکسیداتیو و التهابی زمینه ای را کاهش می دهد و در نتیجه، محیط مناسب تری برای بهره برداری از سازگاری های ناشی از ورزش ایجاد می کند (۲۴، ۳۲، ۳۸). با توجه به ارتباط وزن با مقدار کالری دریافتی و اهمیت ترکیب بدنی به طور دقیق به نظر می رسد عدم ارزیابی مقدار کالری مصرفی از محدودیت های

¹ Lipopolysaccharide

مطالعه حاضر است. بنابراین پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی ارتباط مقدار کالری مصرفی با ترکیب بدن و همچنین ارتباط آنها با ویژگی های آنروپومتری مغز این متغیر ها نیز ارزیابی شوند. همچنین عدم ارزیابی متغیر های نروتروفینی، سیگنالینگ آنتی اکسیدانی و نشانگر های محور HPA برای تبیین مکانیسم های بالا دستی اضطراب و عملکرد شناختی از دیگر محدودیت های مطالعه حاضر است. بنابراین پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی مکانیسم های فیزیولوژیک بیشتری ارزیابی شوند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که حداکثر سرعت دویدن در گروه های TMT+AT و TMT+AT+S در پایان هفته هشتم به طور معنی داری بیشتر از گروه TMT بود. همچنین، گروه TMT+S افزایش معنی داری در حداکثر سرعت دویدن نسبت به گروه TMT نشان داد، اگرچه این افزایش کمتر از گروه های تمرین کرده بود. این یافته ها بیانگر آن است که مداخلات تمرین هوازی و عصاره مریم گلی، به ویژه به صورت ترکیبی، می توانند ظرفیت عملکردی و توان هوازی را در مدل حیوانی آلزایمر بهبود بخشند. در گروه TMT، حداکثر سرعت دویدن در پایان هفته هشتم نسبت به هفته اول کاهش یافت، هرچند این کاهش معنی دار نبود. باین حال، حداکثر سرعت دویدن در گروه TMT در هر دو مقطع زمانی به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود. این یافته با تحقیقات پیشین که نشان داده اند القای نورودژنراسیون با TMT منجر به کاهش عملکرد حرکتی و ظرفیت هوازی می شود، همسو است. در مطالعه ای که توسط Kugler و همکاران (۳۹) انجام شد، نشان داده شد که ظرفیت هوازی ذاتی پایین با افزایش نشانگرهای پاتولوژیک آلزایمر از جمله آمیلوئید بتا و هیپرفسفریلاسیون تاو در مغز موش های صحرایی مسن همراه است. این یافته نشان می دهد که کاهش ظرفیت هوازی نه تنها یک پیامد، بلکه می تواند یک عامل خطر و یک نشانگر زیستی مرتبط با پیشرفت بیماری آلزایمر محسوب شود (۳۹). همچنین، سمیت TMT از طریق ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری و زنجیره انتقال الکترون در هیپوکامپ (۲۷، ۲۸) می تواند ظرفیت تولید انرژی و در نتیجه عملکرد ورزشی را تحت تأثیر قرار دهد. در گروه TMT+AT، حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم به طور معنی داری افزایش یافت. این افزایش چشمگیر نشان دهنده اثربخشی پروتکل تمرین هوازی هشت هفته ای در بهبود ظرفیت هوازی حیوانات مبتلا به مدل آلزایمر است. این یافته با مطالعه Hashemi و همکاران (۲۴) همسو است که نشان دادند هشت هفته تمرین هوازی (با پروتکلی مشابه مطالعه حاضر) منجر به بهبود عملکرد دویدن در موش های صحرایی مدل TMT شد. همچنین، مطالعه Salehi و همکاران (۱) نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید منجر به بهبود توان هوازی در موش های صحرایی آلزایمری می شود. از سوی دیگر، مطالعه Nurmasitoh و همکاران (۲۹) نشان داد که تمرین تناوبی با شدت متوسط در رت های مواجه شده با TMT از کاهش نوروهای هرمی نواحی CA1-CA2 و CA3 هیپوکامپ جلوگیری می کند که این امر می تواند زمینه ساز حفظ عملکرد حرکتی و ظرفیت هوازی باشد. مکانیسم های احتمالی این بهبود شامل افزایش انعطاف پذیری عصبی، بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش عوامل نروتروفیک و کاهش التهاب عصبی است که همگی از پیامدهای مثبت تمرین هوازی منظم محسوب می شوند (۴، ۵، ۹). در گروه TMT+S، حداکثر سرعت دویدن از هفته اول تا هفته هشتم به طور معنی داری افزایش یافت. این یافته نشان می دهد که مصرف خوراکی عصاره مریم گلی به تنهایی نیز می تواند به بهبود ظرفیت هوازی در مدل آلزایمر کمک کند، هرچند این بهبود کمتر از گروه های تمرین کرده بود. گرچه مطالعه ای که مستقیماً اثر مریم گلی بر عملکرد ورزشی در مدل های آلزایمر را بررسی کرده باشد یافت نشد، اما مطالعات متعددی اثرات مثبت ترکیبات زیست فعال مریم گلی از جمله اسید رزمارینیک و کارنوزول را بر کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی گزارش کرده اند که می توانند زمینه ساز بهبود عملکرد کلی بدن از جمله ظرفیت حرکتی شوند (۳۲، ۳۳). به عنوان مثال، مطالعه Sefah و همکاران (۳۲) نشان داد که عصاره هیدروآتانولی برگ مریم گلی از طریق کاهش نفوذ سلول های تک هسته ای، گلیوز و آسیب های نورونی در هیپوکامپ، عملکرد حرکتی و تعادل را در موش های مبتلا به التهاب عصبی بهبود می بخشد. همچنین، Boualam و همکاران (۳۳) نشان دادند که مصرف طولانی مدت مریم گلی با کاهش اختلالات جسمانی و رفتاری و حفظ تعادل اکسایش-کاهش مغز همراه است. از این رو، بهبود عملکرد دویدن در گروه TMT+S احتمالاً ناشی از کاهش فشار اکسیداتیو و التهابی سیستمیک و عصبی و در نتیجه بهبود عملکرد عضلانی و عصبی-عضلانی است. نتایج نشان داد گروه TMT+AT+S بیشترین افزایش را در حداکثر سرعت دویدن داشت، هرچند این افزایش با گروه TMT+AT

تفاوت معنی داری نداشت. این یافته نشان می دهد که اگرچه افزودن مریم گلی به تمرین هوازی برتری قابل توجهی نسبت به تمرین به تنهایی از نظر حداکثر سرعت دویدن ایجاد نکرد، اما هر دو مداخله به تنهایی در مقایسه با گروه TMT مؤثر بودند. به نظر می رسد تمرین هوازی به عنوان محرک اصلی سازگاری های قلبی-تنفسی و عضلانی عمل می کند (۹، ۲۴)، در حالی که مریم گلی با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو زمینه را برای بهره برداری بهتر از این سازگاری ها فراهم می کند (۳۲، ۳۳). در مطالعه Hashemi و همکاران (۲۴)، ترکیب تمرین هوازی با ویتامین C اثر هم افزایی بر بهبود مسیرهای آنتی اکسیدانی هیپوکامپ داشت. همچنین، ترکیب تمرین تناوبی شدید با ویتامین E به طور هم افزایی باعث افزایش بیان ژن های آنتی اکسیدان از مسیر PI3K/NRF2، افزایش آنژیوژنز و محافظت سلولی در هیپوکامپ موش های صحرایی آلزایمری شد. با توجه به اینکه مسیر PI3K/NRF2 نقش کلیدی در افزایش بیان آنتی اکسیدان ها دارد و تمرین هوازی و ترکیبات گیاهی مانند مریم گلی هر دو می توانند این مسیر را تقویت کنند (۲۴)، احتمالاً اثر ترکیبی این دو مداخله از طریق هم پوشانی در فعال سازی این مسیر و همچنین هدف گیری مکانیسم های تکمیل کننده، منجر به بهبود عملکرد ورزشی می شود. ظرفیت هوازی پایین به عنوان یک عامل خطر قوی برای بیماری آلزایمر و مرگومیر ناشی از آن شناخته شده است (۳۸). مطالعه Kugler و همکاران نشان داد که موش های با ظرفیت هوازی ذاتی پایین (LCR) در مقایسه با موش های با ظرفیت هوازی بالا (HCR)، افزایش بیشتری در آمیلوئید بتا و هیپرفسفریلاسیون تاو با افزایش سن نشان می دهند و عملکرد میتوکندری مغزی آن ها نیز مختل تر است (۳۸) از این رو، بهبود ظرفیت هوازی از طریق مداخلاتی مانند تمرین ورزشی و مکمل های گیاهی می تواند نه تنها به عنوان یک پیامد مثبت، بلکه به عنوان یک مکانیسم محافظتی در برابر پیشرفت پاتولوژی آلزایمر در نظر گرفته شود. یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که هر دو مداخله تمرین هوازی و عصاره مریم گلی می توانند به بهبود این شاخص مهم عملکردی کمک کنند و ترکیب این دو رویکرد می تواند اثرات سودمندی را به همراه داشته باشد. با توجه به ارتباط نزدیک بین ظرفیت هوازی و سلامت مغز، به نظر می رسد ارزیابی هم زمان عملکرد ورزشی و شاخص های عصبی-رفتاری می تواند رویکرد جامع تری برای سنجش اثربخشی مداخلات در مدل های حیوانی آلزایمر فراهم کند. با این حال، عدم اندازه گیری متغیرهای قلبی-تنفسی مستقیم مانند حداکثر اکسیژن مصرفی و همچنین عدم ارزیابی سطوح عوامل نروتروفیک و نشانگرهای التهابی به طور هم زمان با آزمون عملکرد ورزشی، از محدودیت های مطالعه حاضر محسوب می شود. پیشنهاد می شود در مطالعات آینده، ارتباط بین بهبود ظرفیت هوازی و تغییرات مولکولی هیپوکامپ با جزئیات بیشتری بررسی شود. در مجموع، به نظر می رسد تمرین هوازی و مریم گلی، به تنهایی و به ویژه به صورت ترکیبی، موجب بهبود شاخص های وزن بدن، وزن مغز، وزن هیپوکامپ، حداکثر سرعت دویدن و رفتارهای مرتبط با اضطراب در مدل حیوانی آلزایمر القاشده با TMT می گردند. برتری مداخله ترکیبی، ضرورت بررسی بیشتر فیزیولوژیک این رویکرد را در مدل های حیوانی نورودژنراتیو نشان می دهد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از دانشگاه اصفهان و همه افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی میشود.

حمایت مالی: این پژوهش مستخرج از طرح پژوهشی مصوب در دانشگاه اصفهان است

مشارکت نویسندگان: همه نویسندگان در طراحی ایده و اجرای پژوهش مشارکت داشتند.

تعارض منافع نویسندگان: در این پژوهش هیچگونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

منابع

1. Salehi OR, Sheikholeslami-Vatani D, Hosseini SA. Psycho-physiological effects of high intensity interval training and vitamin E consumption in elderly trimethyltin-treated Alzheimer's rats. *Metabolism and Exercise*. 2021;11(2):57-76. DOI: [10.22124/jme.2023.23953.251](https://doi.org/10.22124/jme.2023.23953.251)
2. Hashemi SA, Ghadimi Z, Ghaedi H, Hashemi A. The effects of eight weeks of aerobic training with vitamin C on the expression pathway of antioxidants in the hippocampus tissue of TMT induced Alzheimer's disease rats. *Brain Research*. 2024;1822:148645. DOI: [10.1016/j.brainres.2023.148645](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148645)
3. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The tail suspension test. *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2012(59):3769. DOI: [10.3791/3769](https://doi.org/10.3791/3769)
4. Arachchige ASPM, Schmiliver B, Alves GAM. Alzheimer's disease: A comprehensive review of epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *AIMS neuroscience*. 2026;13(2):208. DOI: [10.3934/Neuroscience.2026009](https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2026009)
5. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The lancet*. 2024;404(10452):572-628. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
6. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005;366(9503):2112-7. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
7. Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. Role of serotonin in Alzheimer's disease: a new therapeutic target? *CNS drugs*. 2011;25(9):765-81. DOI: [10.2165/11590150-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11590150-000000000-00000)
8. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici G, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2023;10(3):362-77. DOI: <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30>
9. Li P, He Y, He M. The comprehensive impact of exercise interventions on cognitive function and quality of life in alzheimer's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2025;25(1):871. DOI: [10.1186/s12877-025-06454-y](https://doi.org/10.1186/s12877-025-06454-y)
10. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PloS one*. 2017;12(2):e0170547. DOI: [10.1371/journal.pone.0170547](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170547)
11. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen M-L, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA internal medicine*. 2013;173(10):894-901. DOI: [10.1001/jamainternmed.2013.359](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.359)
12. Dao AT, Zagaar MA, Salim S, Eriksen JL, Alkadhi KA. Regular exercise prevents non-cognitive disturbances in a rat model of Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(4):593-602. DOI: [10.1017/S1461145713001351](https://doi.org/10.1017/S1461145713001351)

13. Rahmati M, Shariatzadeh Joneydi M, Koyanagi A, Yang G, Ji B, Won Lee S, et al. Resistance training restores skeletal muscle atrophy and satellite cell content in an animal model of Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2023;13(1):2535. DOI: [10.1038/s41598-023-29406-1](https://doi.org/10.1038/s41598-023-29406-1)
14. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *Jama*. 2023;330(6):512-27. DOI: [10.1001/jama.2023.13239](https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239)
15. Noori T, Sureda A, Sobarzo-Sánchez E, Shirooie S. The role of natural products in treatment of depressive disorder. *Current neuropharmacology*. 2022;20(5):929-49. DOI: [10.2174/1570159X20666220103140834](https://doi.org/10.2174/1570159X20666220103140834)
16. Howes M-JR, Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia. *Drugs & aging*. 2011;28(6):439-68. DOI: [10.2165/11591310-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11591310-000000000-00000)
17. Perry NS, Bollen C, Perry EK, Ballard C. Salvia for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial. *Pharmacology biochemistry and behavior*. 2003;75(3):651-9. DOI: [10.1016/S0091-3057\(03\)00108-4](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00108-4)
18. Habtemariam S. The therapeutic potential of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) diterpenes for Alzheimer's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016(1):2680409. DOI: [10.1155/2016/2680409](https://doi.org/10.1155/2016/2680409)
19. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Oshadnia S, Jamshidi A, Khani M. Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2003;28(1):53-9. DOI: [10.1046/j.1365-2710.2003.00463.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2003.00463.x)
20. Pengelly A, Snow J, Mills SY, Scholey A, Wesnes K, Butler LR. Short-term study on the effects of rosemary on cognitive function in an elderly population. *Journal of medicinal food*. 2012;15(1):10-7. DOI: [10.1089/jmf.2011.0](https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0)
21. Walker JM, Klakotskaia D, Ajit D, Weisman GA, Wood WG, Sun GY, et al. Beneficial effects of dietary EGCG and voluntary exercise on behavior in an Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;44(2):561-72. DOI: [10.3233/JAD-140981](https://doi.org/10.3233/JAD-140981)
22. Ghallab DS, Awwad ZM, Ibrahim RS, Shawky E. Dietary relevance of sage (*Salvia officinalis* L.) in cognitive health: A serum-based mechanistic study targeting Alzheimer's disease pathways. *Food Bioscience*. 2025;69:106863. DOI: [10.1016/j.fbio.2025.106863](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.106863)
23. National Research Council. *Nutrient Requirements of Laboratory Animals: Fourth Revised Edition*. Washington, DC: The National Academies Press; 1995. DOI: [10.17226/4758](https://doi.org/10.17226/4758)
24. Hashemi SA, Ghadimi Z, Ghaedi H, Hashemi A. The effects of eight weeks of aerobic training with vitamin C on the expression pathway of antioxidants in the hippocampus tissue of TMT induced Alzheimer's disease rats. *Brain Research*. 2024;1822:148645. DOI: [10.1016/j.brainres.2023.148645](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148645)

25. Eidi M, Eidi A, Bahar M. Effects of *Salvia officinalis* L.(sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. *Nutrition*. 2006;22(3):321-6. DOI: [10.1016/j.nut.2005.06.010](https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.06.010)
26. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The tail suspension test. *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2012(59):3769. DOI: [10.3791/3769](https://doi.org/10.3791/3769)
27. Zakaria D, Yamashita T, Kosugi Y. Multi-omics analysis of hippocampus in rats administered trimethyltin chloride. *Neurotoxicity Research*. 2025;43(2):13. DOI: [10.1007/s12640-025-00737-3](https://doi.org/10.1007/s12640-025-00737-3)
28. Liu Z, Wang L, Wang Y, Wu S, Peng C, Wang Y, et al. Quantitative proteomics reveals the neurotoxicity of trimethyltin chloride on mitochondria in the hippocampus of mice. *Neurotoxicology*. 2023;99:162-76. DOI: [10.1016/j.neuro.2023.10.006](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.10.006)
29. Nurmasitoh T, Sari DCR, Susilowati R. Moderate-intensity intermittent exercise prevents memory deficit, hippocampal neuron loss, and elevated level of Alzheimer's dementia markers in the hippocampus of trimethyltin-induced rats. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2023;249:152103. DOI: [10.1016/j.aanat.2023.152103](https://doi.org/10.1016/j.aanat.2023.152103)
30. Wang Y-y, Zhou Y-n, Jiang L, Wang S, Zhu L, Zhang S-s, et al. Long-term voluntary exercise inhibited AGE/RAGE and microglial activation and reduced the loss of dendritic spines in the hippocampi of APP/PS1 transgenic mice. *Experimental neurology*. 2023;363:114371. DOI: [10.1016/j.expneurol.2023.114371](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114371)
31. Zhang S, Gu B, Zhen K, Du L, Lv Y, Yu L. Effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease models: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2024;126:105538. DOI: [10.1016/j.archger.2024.105538](https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105538)
32. Sefah B, Ashie Y, Osafo N, Mante PK. Hydroethanolic extract of *Salvia officinalis* L. leaves improves memory and alleviates neuroinflammation in ICR mice. *The Scientific World Journal*. 2025;2025(1):2198542. DOI: [10.1155/tswj/2198542](https://doi.org/10.1155/tswj/2198542)
33. Boualam K, Ibork H, Lahboub Z, Sobeh M, Taghzouti K. *Mentha rotundifolia* (L.) Huds. and *Salvia officinalis* L. hydrosols mitigate aging related comorbidities in rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2024;16:1365086. DOI: [10.3389/fnagi.2024.1365086](https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1365086)
34. Datta S, Patil S. Evaluation of Traditional Herb Extract *Salvia officinalis* in Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmacognosy Journal*. 2020;12(1). DOI: [10.5530/pj.2020.12.20](https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.20)
35. Abdalla EA, Fayed AM, Hussein MA, Abdel-Aziz A, Mohamed ZN. Multi-Target Neuroprotection of *Salvia officinalis* Aqueous Extract in a Scopolamine-Induced Model of Alzheimer's Disease: Comparative Efficacy Versus Donepezil. *Current Pharmaceutical Design*. 2026. DOI: [10.2174/0113816128429239260312074215](https://doi.org/10.2174/0113816128429239260312074215)
36. El Gabbas Z, Bezza K, Laadraoui J, Makbal R, Aboufatima R, Chait A. *Salvia officinalis* induces antidepressant-like effect, anxiolytic activity and learning improvement in hippocampal lesioned and intact adult rats. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2018;13(4):367-78. DOI: [10.3329/bjp.v13i4.38375](https://doi.org/10.3329/bjp.v13i4.38375)
37. Safi-Eldin M, Abdelfattah MM, Barghash S, Ashour AA, Taha HA. Potential antioxidant and anti-inflammatory impacts of *Salvia officinalis* leaves extract on mice experimentally infected with *Trichinella spiralis*. *Veterinary Research Communications*. 2025;49(6):337. DOI: [10.1007/s11259-025-10875-w](https://doi.org/10.1007/s11259-025-10875-w)
38. Zhao R, Tian X, Xu H, Wang Y, Lin J, Wang B. Aerobic exercise restores hippocampal neurogenesis and cognitive function by decreasing microglia inflammasome formation through irisin/NLRP3 pathway. *Aging Cell*. 2025;24(7):e70061. DOI: [10.1111/acer.70061](https://doi.org/10.1111/acer.70061)

39. Kugler BA, Hader SN, Yan H, et al. Intrinsic aerobic capacity modulates Alzheimer's disease pathological hallmarks, brain mitochondrial function and proteome during aging. *GeroScience*. 2024;46(5):4955-4967. DOI: [10.1007/s11357-024-01248-3](https://doi.org/10.1007/s11357-024-01248-3)
40. Salehi OR, Sheikholeslami-Vatani D, Hosseini SA. Positive effects of HIIT and vitamin E on cognitive function, angiogenesis and NRF2 antioxidant pathway in male rats with Alzheimer's disease. *Biogerontology*. 2025;26(4):1. DOI: [10.1007/s10522-025-10274-3](https://doi.org/10.1007/s10522-025-10274-3)

نسخه پیش انتشار