

Original Article

Combined Effect of Aerobic Exercise and Niacin Supplementation on Amyloid-Beta Accumulation and Tau Phosphorylation in the Hippocampus, and on Cognitive Function in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease

Mohammad Sodouri¹ , Asghar Tofighi*¹ , Leila Chodari^{2,3} , Zahra Niknam² 

¹ Department of Exercise Physiology and Corrective Exercises, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

² Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

³ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Abstract

Background and Purpose: Alzheimer's disease (AD) is associated with extensive cognitive impairment and increased tau protein phosphorylation in the hippocampus, which directly affect memory performance. Given that both aerobic exercise and niacin supplementation have shown potential neuroprotective effects in previous studies, investigating their role in modulating AD-induced damage is of great importance. Therefore, the present study aimed to evaluate the individual and combined effects of moderate-intensity aerobic exercise and niacin supplementation on improving memory and reducing tau phosphorylation in a streptozotocin (STZ)-induced AD rat model, to determine which intervention or combination thereof is more effective in mitigating cognitive deficits associated with this disease.

Materials and Methods: In this experimental study, 30 adult male Wistar rats (250±10 g) were randomly divided into five groups (n=6) after an acclimatization period under controlled environmental conditions: Control, AD, AD + Niacin, AD + Exercise, and AD + Combined. The AD model was induced via intracerebroventricular injection of streptozotocin (STZ) under standard stereotaxic and anesthetic conditions. In the intervention groups, moderate-intensity aerobic training was performed on a motorized treadmill for 4 weeks with a gradual increase in intensity. Niacin supplementation was administered via oral gavage at a dose of 100 mg/kg/day for 30 days. To evaluate cognitive performance, the Novel Object Recognition (NOR) test was used to assess short-term and long-term memory, and the T-maze test was used to measure working memory. Following behavioral testing, the expression levels of amyloid-beta (A β) and phosphorylated tau (AT8) proteins in the hippocampal tissue were quantified using Western blotting. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test, with the significance level set at P<0.05.

Results: STZ injection caused a significant decrease in the discrimination index of short- and long-term memory compared to the control group (P<0.001). In short-term memory, the combined group showed a significant increase in memory performance compared to the AD group (P<0.05). In long-term memory, the AD + Exercise (P<0.05) and AD + Combined (P<0.001) groups exhibited significant improvements compared to the AD group. In the T-maze test, the alternation percentage in the AD group significantly decreased compared to the control (P<0.0001); however, this rate significantly increased in the AD + Niacin (P<0.05), AD + Exercise (P<0.01), and AD + Combined (P<0.001) groups. In molecular assessments, the expression level of A β protein in the hippocampus of the AD group significantly increased compared to the control group (P<0.0001). Conversely, A β levels significantly decreased in the AD + Niacin (P<0.05), AD + Exercise (P<0.05), and AD + Combined (P<0.01) groups compared to the AD group. Furthermore, the

level of AT8 in the hippocampus of the AD group significantly increased ($P<0.0001$), while a significant decrease was observed in the AD + Niacin ($P<0.001$), AD + Exercise ($P<0.001$), and AD + Combined ($P<0.0001$) groups compared to the AD group. Notably, in the AD + Combined group, no significant difference was observed in the expression levels of A β and AT8 proteins compared to the healthy control group.

Conclusion: Moderate-intensity aerobic exercise and niacin supplementation, particularly when used in combination, significantly improve cognitive performance and reduce A β expression and tau protein phosphorylation in the hippocampus of STZ-induced AD rat models. These results indicate the protective and enhancing role of these interventions in mitigating cognitive impairments associated with Alzheimer's disease and may provide novel strategies for the prevention or treatment of this condition.

Key Words: Alzheimer's Disease, Aerobic Exercise, Niacin, Amyloid Beta, Phosphorylated Tau Protein

How to cite this article: Sodouri, M., Tofighi, A., Chodari, L., Niknam, Z. Combined Effect of Aerobic Exercise and Niacin Supplementation on Amyloid-Beta Accumulation and Tau Phosphorylation in the Hippocampus, and on Cognitive Function in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease
J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author: Asghar Tofighi, E-mail: a.tofighi@urmia.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2026.244147.1452>

Received: 00/00/2025

Revised: 00/00/2025

Accepted: 00/00/2025

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

اثر ترکیبی تمرین هوازی و مکمل نیاسین بر میزان تجمع آمیلوئید بتا و فسفریلاسیون پروتئین تاو در هیپوکامپ و عملکرد شناختی موش‌های صحرایی مدل آلزایمر القاشده با استرپتوزوتوسین

محمد صدوری^۱ , اصغر توفیقی^{۱*} , لیلا چوداری^{۲,۳} , زهرا نیکنام^۲ 

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، مؤسسه تحقیقات پزشکی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

^۳ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

چکیده

هدف: بیماری آلزایمر با بروز اختلالات شناختی گسترده و افزایش فسفریلاسیون پروتئین تاو در ناحیه هیپوکامپ همراه است و این تغییرات به‌طور مستقیم عملکرد حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از آنجا که تمرین هوازی و مکمل نیاسین هر دو در مطالعات قبلی اثرات بالقوه محافظتی بر بافت عصبی نشان داده‌اند، بررسی نقش ترکیبی آن‌ها در تعدیل آسیب‌های ناشی از آلزایمر اهمیت دارد. بنابراین، هدف این مطالعه ارزیابی اثر تمرین هوازی با شدت متوسط و مکمل یاری نیاسین، به‌صورت جداگانه و ترکیبی، بر بهبود عملکرد حافظه و کاهش فسفریلاسیون تاو در مدل آلزایمر القاشده با STZ در موش‌های صحرایی بود تا مشخص شود کدام مداخله یا ترکیب آن‌ها اثربخشی بیشتری در کاهش اختلالات شناختی مرتبط با این بیماری دارد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ موش صحرایی نر ویستار بالغ (10 ± 250 گرم) پس از یک دوره سازگاری و تحت شرایط محیطی کنترل‌شده، به‌صورت تصادفی در پنج گروه شامل کنترل، آلزایمری، آلزایمری+نیاسین، آلزایمری+تمرین ورزشی و آلزایمری+ترکیبی ($n=6$) قرار گرفتند. مدل آلزایمر با تزریق داخل‌بطنی استرپتوزوتوسین (STZ) تحت شرایط استریوتاکسیک و بیهوشی استاندارد ایجاد شد. در گروه‌های دریافت‌کننده مداخله، تمرین هوازی با شدت متوسط به مدت ۴ هفته روی تردمیل موتوردار و با افزایش تدریجی شدت اجرا شد. مکمل نیاسین نیز با دوز ۱۰۰ mg/kg به‌صورت گاوژ خوراکی و روزانه به‌مدت ۳۰ روز تجویز گردید. برای ارزیابی عملکرد شناختی، آزمون شناسایی شیء جدید جهت سنجش حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت، و آزمون تی‌ماز برای اندازه‌گیری حافظه کاری به‌کار رفت. پس از انجام آزمون‌های رفتاری، میزان بیان پروتئین‌های آمیلوئید بتا ($A\beta$) و تاو فسفریله ($AT8$) در بافت هیپوکامپ با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی تحلیل شدند و سطح معنی‌داری ۰,۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تزریق STZ باعث کاهش معنی‌دار شاخص تمایز حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت نسبت به گروه کنترل شد ($P<0.001$). در حافظه کوتاه‌مدت، گروه ترکیبی نسبت به گروه آلزایمری افزایش معنی‌داری در عملکرد حافظه نشان

داد ($P < 0.05$). در حافظه بلندمدت، گروه‌های آلزایمری+تمرین ($P < 0.05$) و آلزایمری+ترکیبی ($P < 0.001$) بهبود معنی‌دار قابل توجهی نسبت به گروه آلزایمری داشتند. در آزمون تی‌ماز، درصد تناوب در گروه آلزایمری به‌طور معنی‌داری نسبت به کنترل کاهش یافت ($P < 0.001$)، اما در گروه‌های آلزایمری+نیاسین ($P < 0.05$)، آلزایمری+تمرین ($P < 0.01$) و آلزایمری+ترکیبی ($P < 0.01$) این میزان به‌طور معنی‌دار افزایش یافت. در بررسی‌های مولکولی، میزان بیان پروتئین $A\beta$ در هیپوکامپ گروه آلزایمری نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافت ($P < 0.001$). متقابلاً میزان $A\beta$ در گروه‌های آلزایمری+نیاسین ($P < 0.05$)، آلزایمری+تمرین ($P < 0.05$) و آلزایمری+ترکیبی ($P < 0.01$) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه آلزایمری نشان داد. همچنین، سطح فسفریلاسیون $AT8$ در هیپوکامپ گروه آلزایمری به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0.001$) و در گروه‌های آلزایمری+نیاسین ($P < 0.01$)، آلزایمری+تمرین ($P < 0.01$) و آلزایمری+ترکیبی ($P < 0.001$) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه آلزایمری مشاهده شد. قابل توجه است که در گروه آلزایمری+ترکیبی، تفاوت معنی‌داری در میزان بیان پروتئین‌های $A\beta$ و $AT8$ نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی با شدت متوسط و مکمل نیاسین، به‌ویژه زمانی که به صورت ترکیبی استفاده شوند، به طور معنی‌داری باعث بهبود عملکرد شناختی، کاهش بیان آمیلوئید بتا و فسفریلاسیون پروتئین تاو در هیپوکامپ موش‌های مدل آلزایمر القاشده با STZ می‌شوند. این نتایج حاکی از نقش محافظتی و تقویت‌کننده این مداخلات در کاهش اختلالات شناختی مرتبط با بیماری آلزایمر است و می‌تواند راهکارهای نوینی برای پیشگیری یا درمان این بیماری فراهم کند.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، تمرین هوازی، نیاسین، آمیلوئید بتا، پروتئین تاو فسفریله

نحوه استناد به این مقاله: صدوری م، توفیقی ا، چوداری ل، نیکنام ز. اثر ترکیبی تمرین هوازی و مکمل نیاسین بر میزان تجمع آمیلوئید بتا و فسفریلاسیون پروتئین تاو در هیپوکامپ و عملکرد شناختی موش‌های صحرایی مدل آلزایمر القاشده با استرپتوزوتوسین. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی، ۱۴۰۵؛ ۱۹(۳): ۴-۹.

*نویسنده مسئول: اصغر توفیقی، ایمیل: a.tofghi@urmia.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی پیشرونده و شایع‌ترین شکل زوال عقل است که با تخریب نورون‌ها و افت پیشرونده در حوزه‌های شناختی و رفتاری، به‌ویژه انواع مختلف حافظه مشخص می‌شود و به نقص‌های اجتماعی و شغلی می‌انجامد (۱-۳). از آنجا که پردازش و یکپارچه‌سازی این سطوح از حافظه به‌طور بنیادین به عملکرد هیپوکامپ وابسته

است، این ناحیه کلیدی از مغز جزء نخستین ساختارهایی است که هدف آسیب‌های پاتولوژیک بیماری قرار می‌گیرد (۴-۶). به همین دلیل، اختلال در عملکرد هیپوکامپ و نقایص حافظه ناشی از آن، از شاخصه‌های اصلی AD محسوب شده و بررسی آن‌ها برای درک مکانیسم‌های بیماری اهمیت بسزایی دارد (۶، ۷). نقایص شناختی در این بیماری با التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو، تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئیدی، از دست رفتن غیر قابل برگشت نورون‌ها، کاهش سیناپس‌ها و افزایش فسفریلاسیون پروتئین تاو که با تشکیل دستجات نوروفیبریلاری همراه است، به ویژه در نورون‌های کولینرژیک هیپوکامپ شناخته می‌شود (۸-۱۰). گرچه علت AD هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده است، اما تصور بر این است که عدم تعادل بین تولید و پاکسازی پروتئین‌های $A\beta$ در مغز، همراه با فسفریلاسیون غیرطبیعی پروتئین تاو و تجمع توده‌های نوروفیبریلی، عامل اصلی اختلال پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر حافظه است. این فرایند با ایجاد آسیب‌های سیناپسی و تحلیل رفتن نورون‌ها همراه بوده و به تدریج قدرت تکلم، شخصیت و توانایی شناختی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱). $A\beta$ ماده اصلی تشکیل‌دهنده پلاک‌های مغزی است که تجمع آن معمولاً با تغییرات در ساختار نوریت‌ها، فعال شدن گلیال‌ها و استرس اکسیداتیو همراه است (۱۲). از سوی دیگر، پروتئین تاو که در حالت طبیعی به تثبیت میکروتوبول‌ها کمک می‌کند، در شرایط پاتولوژیک AD بیش از حد فسفریله شده و از میکروتوبول‌ها جدا می‌شود. این روند منجر به تشکیل توده‌های نوروفیبریلاری (NFT) و تجمع آن‌ها در نواحی کلیدی از جمله هیپوکامپ می‌گردد (۱۳-۱۵). سطح فسفریلاسیون پروتئین تاو در مغزهای مبتلا به آلزایمر تا چهار برابر بیشتر از حالت طبیعی است و این تجمع پاتولوژیک با از بین رفتن خارهای دندریتیک، کاهش شکل‌پذیری سیناپسی و در نهایت مرگ نورون‌ها و افت توانایی‌های شناختی ارتباط مستقیم دارد (۱۶). بررسی مداخلاتی که بتوانند این تغییرات را تعدیل کرده و عملکرد حافظه را بهبود دهند، به عنوان یک رویکرد درمانی برای AD توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۱۷).

نیاسین که به عنوان ویتامین B3 شناخته می‌شود، شامل دو ویتامر نیکوتینیک اسید و نیکوتین آمید است که باعث ایجاد اشکال کوآنزیمی نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD) و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADP) می‌شود. این کوآنزیم‌ها در تولید انرژی و بسیاری از فرایندهای سلولی مانند بیان ژن، ترمیم DNA و مرگ سلولی نقش دارند. همچنین افزایش سطح NAD+ می‌تواند به بهبود متابولیسم سلولی و کاهش پیری سلولی کمک کند (۱۸). درمان نیاسین منجر به فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ حیاتی برای بقای نورون‌ها و شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود (۱۹). در سال ۲۰۱۳، لیو و همکارانش موش‌های مدل بیماری آلزایمر را به مدت ۸ ماه با نیکوتین آمید تیمار کردند. نتایج نشان داد این درمان موجب بهبود عملکردهای شناختی و کاهش پاتولوژی‌های $A\beta$ و تاوی هایپرفسفریله در هیپوکامپ و قشر مغز شد (۱۹). همچنین در سال ۲۰۲۰، موتینهو و همکاران در مطالعه‌ای موشهای صحرایی آلزایمری را به مدت ۳۰ روز با نیاسین تیمار کردند. درمان با نیاسین به طور قابل توجهی بار $A\beta$ و تعداد پلاک‌های فشرده را در مغز موشهای مدل AD کاهش داد. همچنین نیاسین اثرات محافظت عصبی نشان داد و باعث کاهش از دست رفتن نورونها شد. اختلالات حافظه فعال در موشهای AD نیز بهبود یافت (۲۰).

مطالعات اخیر بر شناسایی درمان‌های غیر دارویی که ممکن است در بیماری آلزایمر مفید باشد، متمرکز شده‌اند. یکی از این درمان‌های غیر دارویی که مورد توجه قرار گرفته است، ورزش است (۲۱). پایگاه رو به رشدی از شواهد نشان داده است که مداخلات ورزشی با افزایش اکسیژن‌رسانی و تغذیه مغز، بهبود انعطاف‌پذیری عصبی و عملکرد شناختی و کاهش علائم عصبی‌روانی همراه است. همچنین در آلزایمر با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، بهبود متابولیسم انرژی و کاهش

سمیت آمیلوئید بتا و تاو هیپرفسفریله اثرات محافظتی دارد (۲۲-۲۵). در سال ۲۰۲۲ ژانگ و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی موجب فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی PI3K/Akt و کاهش فعالیت GSK-3 β شد؛ آنزیمی که در فسفریلاسیون پروتئین تاو نقش دارد. این تغییرات با کاهش آپوپتوز نورونی در هیپوکامپ و بهبود عملکردهای یادگیری و حافظه در موش‌های مدل آلزایمر همراه بود (۲۶). در سال ۲۰۲۲، وانگ و همکاران در مطالعه‌ای بر روی موش‌های تراریخته APP/PS1 نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی روی تردمیل می‌تواند تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا و فسفریلاسیون بیش از حد پروتئین تاو را در هیپوکامپ کاهش دهد. در نتیجه، این تغییرات با بهبود عملکردهای یادگیری و حافظه در موش‌های مبتلا به آلزایمر همراه بود (۲۷). با وجود شواهد مبنی بر اثربخشی مستقل تمرین هوازی و نیاسین، ماهیت چندعاملی بیماری آلزایمر نشان می‌دهد که مداخلات تک‌هدفه برای توقف روند این بیماری پیچیده کافی نیستند. شواهد اخیر بر ضرورت استفاده از رویکردهای ترکیبی برای هدف قرار دادن همزمان مسیرهای مختلف پاتولوژیک تأکید دارند (۲۸، ۲۹). از آنجا که نیاسین عمده‌تأ از طریق مسیرهای متابولیک و ترمیم انرژی سلولی عمل می‌کند و تمرین هوازی محرک اصلی فاکتورهای رشد عصبی و پلاستیسیته است، انتظار می‌رود ترکیب این دو مداخله اثرات هم‌افزایی بالاتری در کاهش پاتولوژی تاو و بهبود حافظه داشته باشد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ترکیبی تمرین هوازی با شدت متوسط و مکمل نیاسین بر تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی، فسفریلاسیون پروتئین تاو و عملکرد شناختی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مدل آلزایمر انجام شد.

روش پژوهش

در این مطالعه ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار (با وزن 250 ± 10 گرم) از مرکز تحقیقات حیوانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران تهیه شدند. حیوانات تحت شرایط محیطی کنترل‌شده با چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند و به‌صورت آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. تمامی روش‌های آزمایشی مربوط به حیوانات مطابق با استانداردهای اخلاقی مؤسسه انجام شد و به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه رسید (کد اخلاق: IR.UMSU.AEC.1402.032). این مطالعه بر اساس دستورالعمل‌های ARRIVE انجام و گزارش شده و تمامی مراحل مطابق با مقررات ملی و بین‌المللی مرتبط اجرا گردید. پس از یک دوره سازگاری، موش‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه آزمایشی تقسیم شدند ($n = 6$ در هر گروه): گروه کنترل (Control)، گروه مدل آلزایمر القا شده با استرپتوزوتوسین داخل مغزی-بطنی (STZ)، گروه STZ همراه با مکمل نیاسین (STZ+Niacin)، گروه STZ همراه با تمرین ورزشی (STZ+Exercise) و گروه ترکیبی شامل STZ همراه با مکمل نیاسین و تمرین ورزشی (STZ+Combined).

القاء بیماری آلزایمر

موش‌های صحرایی تحت بیهوشی با زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) قرار گرفتند و سر آن‌ها در دستگاه استریوتاکسی ثابت شد. جهت القای مدل آلزایمر، استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم در حلال نرمال سالین آماده‌سازی گردید. سپس با استفاده از دستگاه استریوتاکسیک و میکروسرنج هامیلتون، تزریق داخل بطن مغزی (ICV) به‌صورت دوطرفه در بطن‌های جانبی مغز انجام گرفت. مختصات استریوتاکسیک تزریق شامل $ML=1.5\text{ mm}$ ، $AP=0.8\text{ mm}$ و $DV=3.6\text{ mm}$ بود. محلول STZ با حجم ۵ میکرولیتر در هر بطن، طی ۳ دقیقه به‌صورت انفوزیون آهسته تزریق شد (۳۰، ۳۱).

تمرین هوازی با شدت متوسط

موش‌ها پیش از شروع پروتکل اصلی، به مدت یک هفته با محیط تردمیل آشنا شدند. سپس برنامه تمرین هوازی به مدت ۴ هفته، در روزهای کاری هفته (پنج روز در هفته) بین ساعات ۹ صبح تا ۱۲ ظهر بر روی یک تردمیل موتوری بدون شیب اجرا شد. پروتکل تمرینی با افزایش تدریجی مدت و شدت همراه بود؛ به‌طوری‌که در هفته‌های اول و دوم، موش‌ها روزانه در ۲ نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدند. در ادامه، حجم و شدت تمرین در هفته سوم به ۳ نوبت ۱۵ دقیقه‌ای و در هفته چهارم به ۴ نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۵ متر در دقیقه افزایش یافت. به منظور جلوگیری از خستگی عضلانی، بین هر نوبت تمرینی ۵ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. علاوه بر این، جهت تحریک موش‌ها برای دویدن مداوم روی نوار گردان، بخش انتهایی تردمیل‌ها مجهز به شبکه شوک الکتریکی خفیف (با میانگین شدت ۰ تا ۵/۰ میلی‌آمپر و فاصله پالس ۱ تا ۲ ثانیه) بود (۳۲، ۳۳).

دریافت مکمل نیاسین

نیاسین مورد استفاده در این مطالعه با خلوص آزمایشگاهی از شرکت معتبر سیگما-آلدریج تهیه شد. موش‌های صحرایی با فرمول خوراکی نیاسین مورد تأیید سازمان غذا و دارو (FDA) تیمار شدند. نیاسین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت گاوژ دهانی و به مدت ۳۰ روز به حیوانات تجویز گردید (۳۴). در مدل آلزایمر القا شده با STZ، جهت رعایت ملاحظات اخلاقی و سپری شدن دوره اولیه نقاهت جراحی و ریکاوری از بیهوشی، هم تجویز روزانه نیاسین و هم اجرای برنامه تمرین هوازی روی تردمیل، دقیقاً یک روز (۲۴ ساعت) پس از جراحی و تزریق درون‌بطنی STZ آغاز گردیدند. در پایان این دوره ۳۰ روزه، تمامی حیوانات تحت آزمون‌های رفتاری قرار گرفتند.

تست های رفتاری

آزمون تی ماز

آزمون تی‌ماز برای ارزیابی حافظه کاری موش‌های صحرایی مطابق روش‌های گزارش‌شده در مطالعات پیشین انجام شد (۳۵). دستگاه تی‌ماز از سه بازوی هم‌اندازه تشکیل شده بود که هر بازو ۳۵ سانتی‌متر طول و ۷ سانتی‌متر عرض داشت و دیواره‌هایی به ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر اطراف آن را احاطه می‌کرد. این ماز شامل یک بازوی شروع، دو بازوی انتخاب و یک ناحیه مرکزی به ابعاد ۷×۷ سانتی‌متر بود. پیش از شروع آزمایش، موش‌های صحرایی به مدت ۳۰ دقیقه در اتاق آزمایش قرار داده شدند تا با محیط سازگار شوند. سپس آزمون اولیه (T0) انجام شد؛ به این صورت که هر موش صحرایی در انتهای بازوی شروع با سر رو به سمت دیواره انتهایی ماز قرار داده می‌شد. پس از راه‌سازی، هنگامی که حیوان به‌طور کامل وارد یکی از بازوهای انتخاب می‌شد (معیار ورود عبور کامل بدن تا نوک دم بود)، در پشت آن بسته می‌شد و موش صحرایی به مدت ۳۰ ثانیه در همان بازو نگه داشته می‌شد. پس از پایان مرحله T0، موش صحرایی به آرامی از ماز خارج شده و پس از فاصله زمانی ۵ ثانیه مجدداً در بازوی شروع قرار داده می‌شد و این فرایند برای شش مرحله آزمایشی بعدی (T1 تا T6) تکرار می‌گردید. حداکثر زمان در نظر گرفته‌شده برای هر مرحله ۹۰ ثانیه بود. در هر مرحله، ورود موش به بازویی متفاوت از بازوی انتخاب‌شده در مرحله قبل به‌عنوان «تناوب صحیح» ثبت می‌شد، در حالی که ورود به همان بازوی انتخاب‌شده قبلی به‌عنوان «خطا» در نظر گرفته می‌شد. درصد تناوب‌های صحیح به‌عنوان شاخص حافظه کاری برای هر حیوان با استفاده از فرمول $100 \times (\text{تعداد کل تناوب‌های صحیح} / 6)$ محاسبه شد. همچنین زمان تأخیر انتخاب، به‌صورت مدت‌زمان لازم برای ورود حیوان به یکی از بازوهای انتخابی اندازه‌گیری شد. برای جلوگیری از باقی ماندن اثر بو و نشانه‌های حیوان قبلی، دستگاه ماز پس از هر بار استفاده با دستمال آغشته به محلول اتانول ۳۰ درصد تمیز می‌شد (۳۶).

آزمون شناسایی شی جدید

آزمون شناسایی شیء جدید (NOR) برای ارزیابی حافظه شناسایی بر اساس تمایل طبیعی موش صحرایی به بررسی اشیای جدید نسبت به اشیای آشنا انجام شد. آزمایش در یک محفظه میدان باز آکرلیک سفید به ابعاد 40×40 سانتی متر و ارتفاع 40 سانتی متر اجرا گردید و شامل مرحله عادت دهی، آموزش و دو مرحله آزمون بود. در روز اول، هر موش صحرایی به مدت 5 دقیقه در محفظه خالی قرار گرفت تا با محیط آشنا شود. روز بعد، دو شیء یکسان در دو گوشه مجاور قرار داده شد و حیوان به مدت 5 دقیقه به کاوش پرداخت. پس از فاصله زمانی 2 ساعته، یکی از اشیای با یک شیء جدید جایگزین شد و موش صحرایی مجدداً به مدت 5 دقیقه فرصت بررسی داشت؛ محل قرارگیری اشیای جدید و آشنا بین حیوانات جابه جا می شد. آزمون مشابهی 24 ساعت بعد با جایگزینی یک شیء جدید دیگر انجام شد. مدت زمان صرف شده برای بررسی شیء جدید و آشنا ثبت شد و ترجیح شیء جدید به عنوان شاخص حافظه در نظر گرفته شد؛ آزمون 2 ساعته نشان دهنده حافظه کوتاه مدت و آزمون 24 ساعته بیانگر حافظه بلندمدت بود. شاخص تمایز نیز از رابطه (زمان بررسی شیء جدید منهای زمان بررسی شیء آشنا) تقسیم بر کل زمان کاوش محاسبه شد (39-37).

وسترن بلات

پروتئین های تام مطابق روش های گزارش شده قبلی با استفاده از تکنیک وسترن بلات اندازه گیری شدند. به طور خلاصه، بافت هیپوکامپ از برش های مغزی با ضخامت 300 میکرومتر که در مایع مغزی-نخاعی مصنوعی (aCSF) اکسیژن دهی شده قرار داشتند، جدا شد. سپس نمونه ها در محلول 1% SDS حاوی مهارکننده پروتئاز (Complete, Roche) و 1 میلی مولار PMSF هموژنیزه شدند و به مدت 10 دقیقه در دمای 4 درجه سانتی گراد با سرعت 16000 g سانتریفیوژ گردیدند سوپرناتانت جمع آوری شد و پس از جوشاندن در بافر بارگذاری SDS به مدت 5 دقیقه برای دناتوره شدن، مقادیر مساوی از پروتئین ها روی ژل SDS-PAGE با غلظت مناسب بارگذاری و سپس به غشاهای نیتروسلولز منتقل شدند. غشاها به مدت 1 ساعت در دمای اتاق با 5% شیر بدون چربی مسدود شدند و سپس یک شب با آنتی بادی های اولیه شامل Phospho-Tau (Ser202/Thr205; Clone AT8, Cat# MN1020), β -Amyloid (Clone B-4, Cat# sc-28365) β -Actin (Clone 2A3, Cat# sc-517582) و m-IgGk BP-HRP (sc-516102) Mouse و anti-rabbit IgG-HRP (sc-2357) انکوبه شدند. پس از آن، غشاها با آنتی بادی های ثانویه (Thermo Scientific) آشکارسازی شده و با سیستم تصویربرداری Bio-Rad ثبت شدند. در نهایت، شدت باندها به صورت دانسیتومتری با استفاده از نرم افزار Fiji اندازه گیری و برای تحلیل کمی مورد استفاده قرار گرفت (42-40).

تحلیل آماری

تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism نسخه 5.0 (La Jolla, CA) انجام شد. برای مقایسه بین پنج گروه، در صورت نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی (Tukey's multiple comparisons test) استفاده شد. مقایسه های درون گروهی زمان اکتشاف شیء آشنا و شیء جدید در آزمون تشخیص شیء جدید با استفاده از آزمون t زوجی (paired t-test) انجام شد. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (Mean $\pm$ SD) گزارش شدند و سطح معنی داری 0.05 برای رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

نتایج

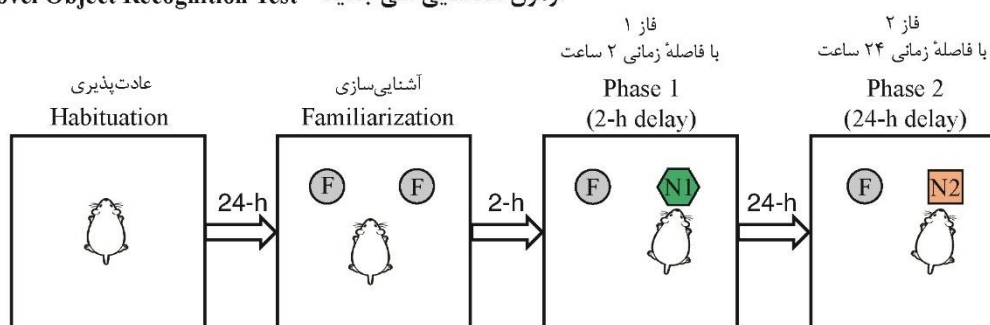
در این مطالعه، از موش های صحرایی مبتلا به آلزایمر القا شده با STZ به منظور ایجاد یک مدل حیوانی الزایمر اسپورادیک در تمامی آزمایش ها استفاده شد. برای تعیین فنوتیپ شناختی، دو آزمون رفتاری شامل تشخیص شیء

جدید و تناوب خودبه‌خودی در ماز تی بر روی موش‌های صحرایی گروه‌های کنترل، آلزایمری، آلزایمری+نیاسین، آلزایمری+تمرین ورزشی و آلزایمری+ترکیبی انجام شد. این آزمون‌ها انتخاب شدند زیرا بدون اعمال استرس یا محرک‌های آزارنده، عملکردهای شناختی را ارزیابی می‌کنند و بنابراین از ایجاد عوامل مداخله‌گر جلوگیری می‌شود.

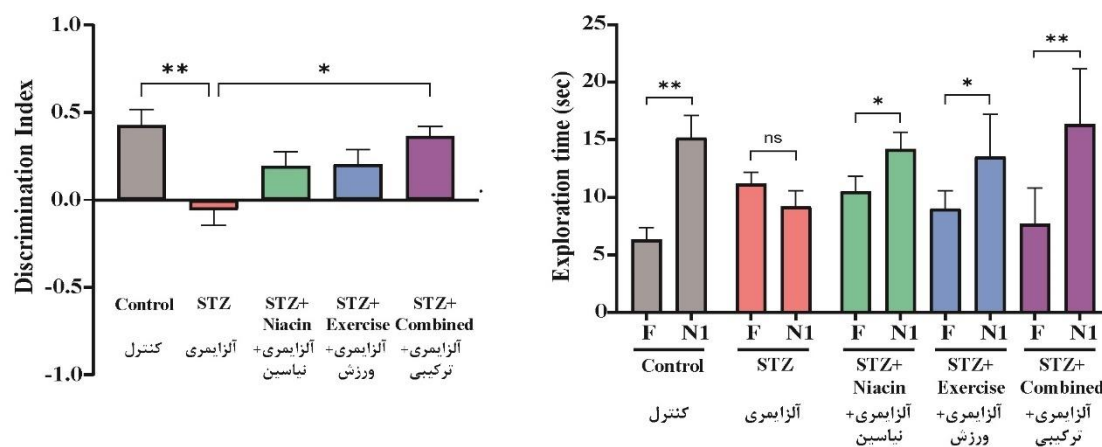
ارزیابی حافظه تشخیص شیء جدید

تمام گروه‌ها پس از یک فاصله زمانی دو ساعته برای ارزیابی حافظه تشخیص شیء کوتاه‌مدت مورد آزمایش قرار گرفتند (شکل ۱ قسمت A). نتایج آزمون تی‌زوجی نشان داد که موش‌های صحرایی در گروه کنترل زمان بیشتری را صرف کاوش شیء جدید (15.17 ± 1.92) در مقایسه با شیء آشنا (6.33 ± 1.05) کردند ($t(5) = 5.45, P < 0.01$). این ترجیح برای کاوش شیء جدید به طور معنی‌داری در گروه‌های آلزایمری+نیاسین (شیء جدید: 17.14 ± 1.49 در برابر شیء آشنا: 9.67 ± 0.99 ; $t(5) = 3.05, P < 0.05$)، آلزایمری+تمرین ورزشی (شیء جدید: 13.83 ± 1.35 در برابر شیء آشنا: 9.63 ± 0.63 ; $t(5) = 2.75, P < 0.05$) و آلزایمری+ترکیبی (شیء جدید: 16.33 ± 1.96 در برابر شیء آشنا: 7.67 ± 1.28 ; $t(5) = 5.70, P < 0.01$) نیز مشاهده شد. در مقابل، موش‌های صحرایی گروه آلزایمری هیچ ترجیح معنی‌داری برای شیء جدید (9.67 ± 1.20) نسبت به شیء آشنا (11.17 ± 1.01) نشان ندادند ($P > 0.05$). $t(5) = 0.88$ (شکل ۱ قسمت B). برای کنترل اثرات مخدوش‌کننده ناشی از کاوش کلی، شاخص تمایز با کل زمان کاوش نرمال‌سازی شد. نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در شاخص تمایز بین گروه‌های مورد مطالعه بود ($F(4,25) = 5.21$). بررسی‌های تعقیبی نشان داد که موش‌های صحرایی آلزایمری (0.06 ± 0.09) در مقایسه با گروه کنترل (0.43 ± 0.09)، کاهش معنی‌داری در شاخص تمایز داشتند ($P < 0.01$) که بیانگر اختلال در حافظه تشخیص شیء کوتاه‌مدت است. موش‌های صحرایی گروه آلزایمری+ترکیبی (0.36 ± 0.06) در مقایسه با گروه آلزایمری افزایش معنی‌داری در شاخص تمایز نشان دادند ($P < 0.05$) که نشان‌دهنده اثر مثبت همزمان مکمل نیاسین و ورزش هوازی است. با این حال، گروه‌های آلزایمری+نیاسین (0.19 ± 0.08) و آلزایمری+تمرین ورزشی (0.08 ± 0.20) به‌تنهایی تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه آلزایمری نشان ندادند ($P > 0.05$) (شکل ۱ قسمت B). حافظه تشخیص شیء بلندمدت با معرفی یک شیء جدید دیگر پس از فاصله زمانی ۲۴ ساعته ارزیابی شد (شکل ۱ قسمت A). نتایج نشان داد که موش‌های صحرایی گروه کنترل زمان بیشتری را صرف کاوش شیء جدید (15.50 ± 1.78) در مقایسه با شیء آشنا (5.33 ± 0.49) کردند ($t(5) = 6.19, P < 0.01$). این ترجیح برای کاوش شیء جدید به طور معنی‌داری در گروه‌های آلزایمری+نیاسین (شیء جدید: 13.50 ± 2.08 در برابر شیء آشنا: 8.50 ± 0.92 ; $P < 0.05$)، آلزایمری+تمرین ورزشی (شیء جدید: 13.00 ± 1.69 در برابر شیء آشنا: 6.83 ± 1.40 ; $P < 0.05$)، $t(5) = 2.70$ و آلزایمری+ترکیبی (شیء جدید: 17.17 ± 2.24 در برابر شیء آشنا: 5.83 ± 1.01 ; $t(5) = 4.59$) نیز مشاهده شد. در حالی که گروه آلزایمری هیچ ترجیحی برای شیء جدید (8.83 ± 1.42) نسبت به شیء آشنا (10.83 ± 1.56) نشان نداد ($t(5) = 0.91, P > 0.05$) (شکل ۱ قسمت C). بررسی شاخص تمایز با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها بود ($F(4,25) = 7.64$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که موش‌های صحرایی آلزایمری (0.10 ± 0.11) کاهش معنی‌داری در شاخص تمایز نسبت به گروه کنترل (0.50 ± 0.47) داشتند ($P < 0.001$). علاوه بر این، شاخص تمایز در گروه‌های آلزایمری+تمرین ورزشی (0.12 ± 0.32 ; $P < 0.05$) و آلزایمری+ترکیبی (0.49 ± 0.08 ; $P < 0.001$) به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه آلزایمری بود، که نشان‌دهنده اثر محافظتی ورزش هوازی متوسط، به‌تنهایی یا همراه با مکمل نیاسین، بر حافظه تشخیص شیء بلندمدت است. با این حال، گروه آلزایمری+نیاسین (0.21 ± 0.06) تفاوت معنی‌داری با گروه آلزایمری نشان نداد ($P > 0.05$) (شکل ۱ قسمت C).

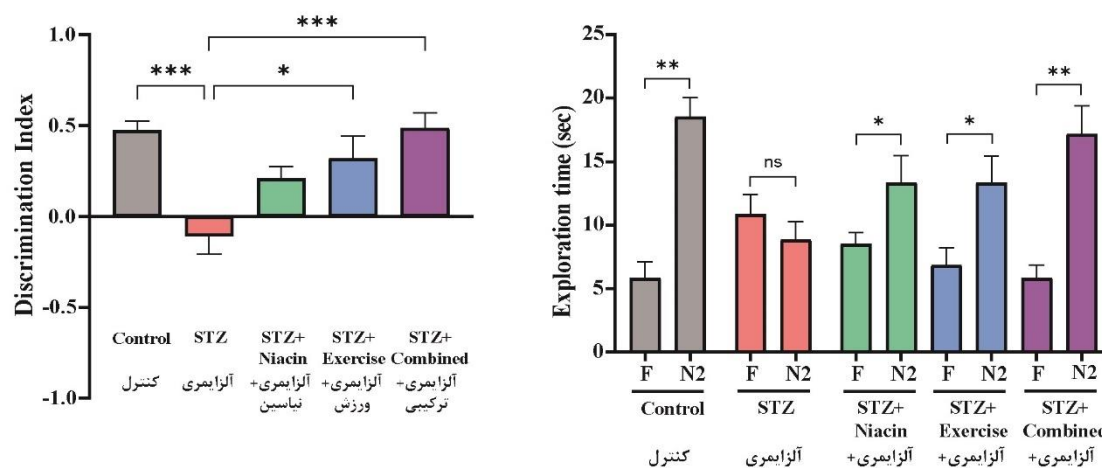
A Novel Object Recognition Test آزمون شناسایی شی جدید



B 2-h retention interval فاصله نگهداری حافظه به مدت ۲ ساعت



C 24-h retention interval فاصله نگهداری حافظه به مدت ۲۴ ساعت



شکل ۱. ارزیابی حافظه تشخیص شیء در گروه‌های تحت مطالعه.

(A) طرح آزمایشی آزمون تشخیص شیء جدید (NOR) شامل ارزیابی حافظه کوتاه‌مدت (۲ ساعت) و بلندمدت (۲۴ ساعت). (B) نتایج حافظه تشخیص شیء کوتاه‌مدت شامل زمان کاوش و شاخص تمایز در گروه‌های تحت مطالعه. (C) نتایج حافظه تشخیص شیء بلندمدت شامل زمان کاوش و شاخص تمایز در گروه‌های تحت مطالعه. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تی زوجی (Paired t-test) تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) گزارش شده‌اند (n = 6 موش در هر گروه). $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.0001$.

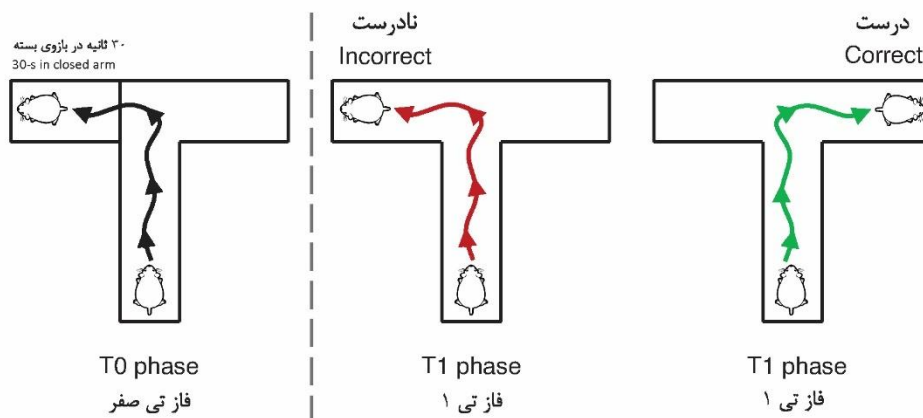
ارزیابی حافظه کاری

حافظه کاری در تمامی گروه‌های این مطالعه با استفاده از آزمون تناوب خودبه‌خودی مبتنی بر ماز تی ارزیابی شد (شکل ۲ قسمت A). نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در درصد تناوب بین گروه‌ها بود ($F(4,25) = 9.44$). موش‌های صحرایی گروه کنترل با ترجیح ورود به بازوی جدید، تناوب خودبه‌خودی ($2.78 \pm$) (۸۰.۵۲) درصد را نشان دادند. در مقابل، موش‌های صحرایی گروه آلزایمری تناوب (5.12 ± 47.20) درصد را ثبت کردند که به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.0001$). موش‌های صحرایی گروه آلزایمری+نیاسین (4.30 ± 66.62 ; $P < 0.005$)، گروه آلزایمری+تمرین ورزشی (5.12 ± 69.40 ; $P < 0.001$) و گروه آلزایمری+ترکیبی (3.52 ± 77.73 ; $P < 0.001$) در صد تناوب بالاتری نشان دادند که هر سه به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه آلزایمری افزایش یافته بودند (شکل ۲ قسمت B). همچنین زمان کل انتخاب‌ها ثبت شد و براساس نتایج آنالیز واریانس ($F(4,25) = 0.47$)، بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (کنترل: 6.95 ± 220.83 ثانیه، آلزایمری: 15.60 ± 272.00 ثانیه، آلزایمری+نیاسین: 10.40 ± 245.83 ثانیه، آلزایمری+تمرین ورزشی: 12.80 ± 223.00 ثانیه، آلزایمری+ترکیبی: 10.15 ± 235.33 ثانیه؛ $P > 0.005$). این یافته نشان می‌دهد که تغییرات مشاهده شده در تناوب خودبه‌خودی احتمالاً ناشی از تفاوت در فعالیت حرکتی یا رفتار کاوشگرانه بین گروه‌ها نیست (شکل ۲ قسمت C).

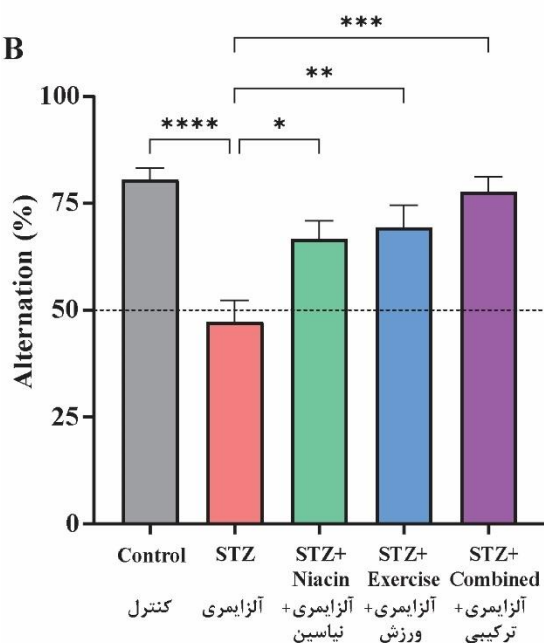
A T-maze test

آزمون ماز تی

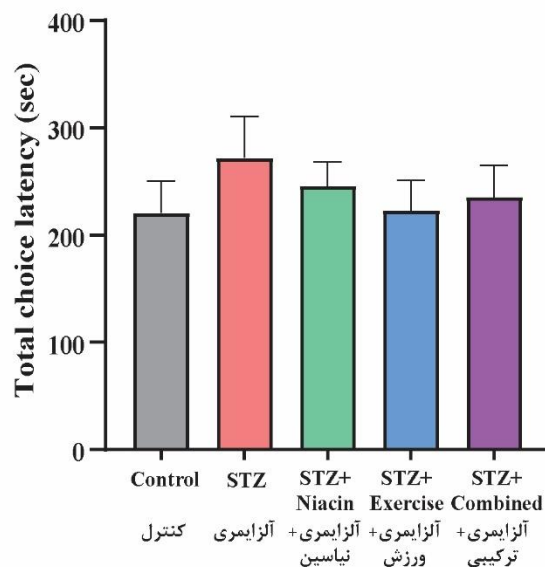
Spontaneous alternation تناوب خودبه‌خودی



B



C



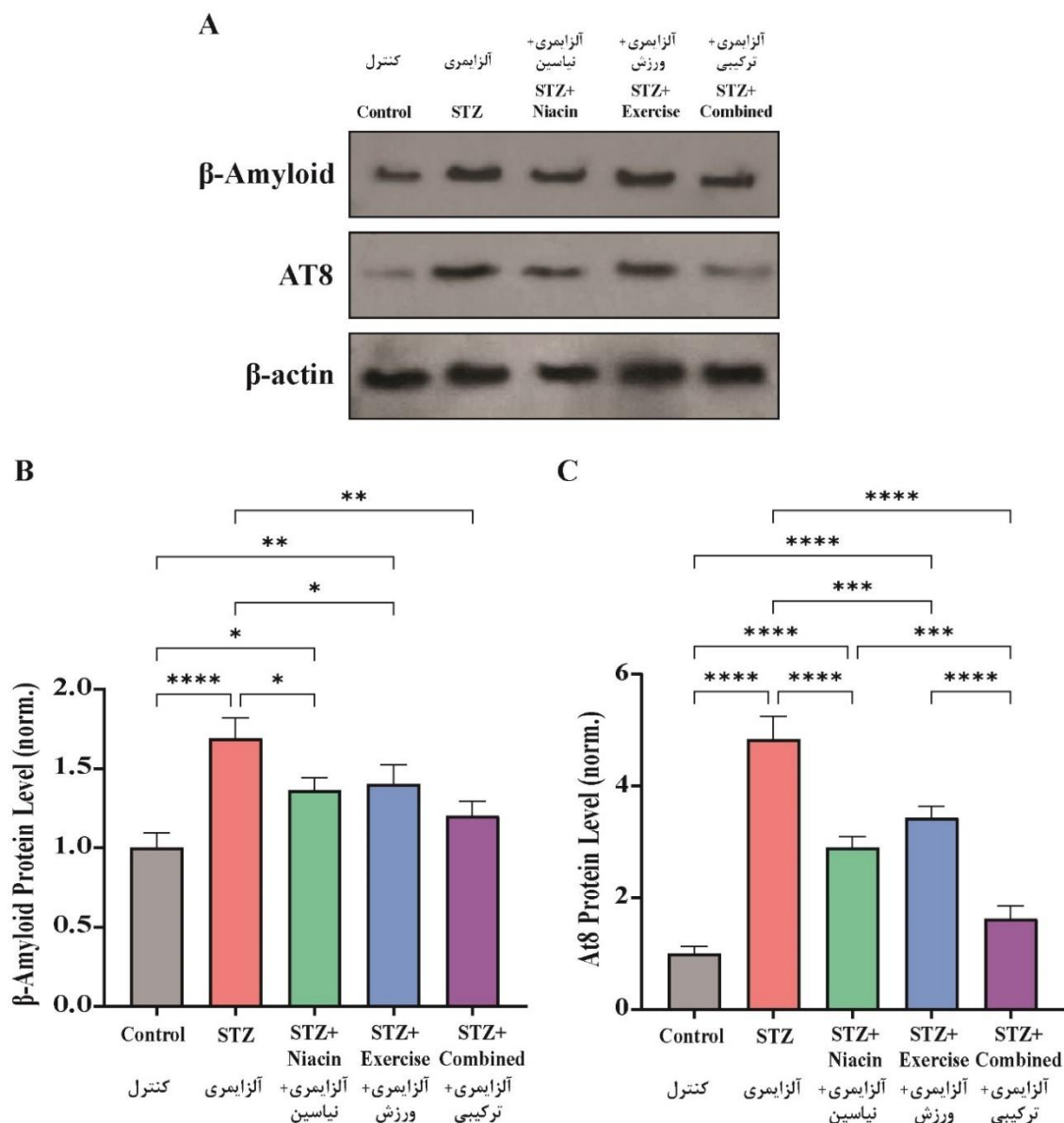
شکل ۲. ارزیابی حافظه کاری در گروه‌های تحت مطالعه.

(A) نمای شماتیک آزمون تناوب خودبه‌خودی در ماز T برای سنجش حافظه کاری. (B) درصد تناوب خودبه‌خودی در گروه‌های کنترل، آلزایمری، آلزایمری+نیاسین، آلزایمری+تمرین ورزشی و آلزایمری+مداخله ترکیبی. (C) زمان کل انتخاب‌ها در آزمون ماز T در گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One way ANOVA) تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) گزارش شده‌اند ($n = 6$ موش نر در هر گروه). $***P < 0.001$, $**P < 0.01$, $*P < 0.05$, $****P < 0.0001$.

ارزیابی بیان پروتئین‌های آمیلوئید بتا ($A\beta$) و تاو فسفریله ($AT8$) در بافت هیپوکامپ

آنالیز و سترن بلات بر روی نمونه‌های استخراج شده از بافت هیپوکامپ تمامی گروه‌های مورد مطالعه انجام شد. نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان بیان پروتئین $A\beta$ بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F(4,10) = 17.03$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد میزان بیان این پروتئین در گروه آلزایمری (0.15 ± 1.69) در

مقایسه با گروه کنترل (0.9 ± 1.0) به طور معنی داری افزایش یافته است ($P < 0.0001$). همچنین، میزان آمیلوئید بتا در گروه‌های مداخله نسبت به گروه آلزایمری کاهش معنی داری نشان داد؛ به طوری که در گروه آلزایمری+نیاسین (0.08 ± 1.36 , $P < 0.05$)، گروه آلزایمری+تمرین ورزشی (0.11 ± 1.40 , $P < 0.05$) و گروه آلزایمری+ترکیبی (0.10 ± 1.20 , $P < 0.01$) کاهش قابل توجهی مشاهده شد. مقایسه بین گروه آلزایمری+ترکیبی و گروه کنترل نشان داد که تفاوت معنی داری بین این دو گروه وجود نداشت (شکل ۲ قسمت A و B). به طور مشابه در بررسی پروتئین تاو، نتایج نشان داد تفاوت معنی داری در میزان بیان AT8 بین گروه‌ها وجود دارد ($F(4,10) = 91.49$). بررسی‌های بیشتر نشان داد میزان بیان این پروتئین در گروه آلزایمری (0.41 ± 4.83) در مقایسه با گروه کنترل (0.13 ± 1.0) به طور معنی داری افزایش یافته است ($P < 0.0001$). همچنین، میزان AT8 در گروه‌های مداخله نسبت به گروه آلزایمری کاهش معنی داری نشان داد؛ به طوری که در گروه آلزایمری+نیاسین (0.30 ± 3.10 , $P < 0.001$)، گروه آلزایمری+تمرین ورزشی (0.21 ± 3.43 , $P < 0.001$) و گروه آلزایمری+ترکیبی (0.24 ± 1.62 , $P < 0.0001$) کاهش قابل توجهی مشاهده شد. مقایسه بین گروه آلزایمری+ترکیبی و گروه کنترل نشان داد که تفاوت معنی داری بین این دو گروه وجود نداشت (شکل ۲ قسمت A و C).



شکل ۲ ارزیابی سطح پروتئین‌های آمیلوئید بتا ($A\beta$) و AT8 در بافت هیپوکامپ گروه‌های تحت مطالعه. (A) تصاویر نماینده وسترن بلات از بیان پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تاو فسفریله شده (به همراه β -Actin به عنوان کنترل داخلی) در گروه‌های تحت مطالعه. (B) آنالیز کمی میزان بیان پروتئین $A\beta$ در گروه‌های تحت مطالعه. (C) آنالیز کمی میزان بیان AT8 در گروه‌های تحت مطالعه. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) گزارش شده‌اند ($n = 6$ موش نر در هر گروه). $P > 0.05$, $P > 0.01$, $P > 0.001$, $P > 0.0001$.

بحث و نتیجه‌گیری

شواهد نوظهور از یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که مداخله هم‌زمان مکمل‌یاری نیاسین و تمرین هوازی با شدت متوسط، بر تجمع آمیلوئید بتا، فسفریلاسیون پروتئین تاو و عملکرد حافظه در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر القا شده با STZ اثرگذار است. به نظر می‌رسد دریافت نیاسین در کنار فعالیت هوازی می‌تواند افزایش پلاک‌های آمیلوئید بتا و فسفریلاسیون تاو را تا حدی تعدیل کرده و به بهبود نسبی عملکرد شناختی کمک کند. این نتایج،

ترکیب مداخلات تغذیه‌ای و ورزشی را به‌عنوان رویکردی امیدوارکننده برای کاهش بخشی از پیامدهای مرتبط با بیماری آلزایمر مطرح می‌کند.

مدل آلزایمر القا شده با تزریق درون‌بطنی استرپتوزوتوسین (STZ) یکی از مدل‌های تجربی مهم برای بازسازی جنبه‌های کلیدی پاتولوژی آلزایمر است. این مدل با ایجاد تجمع آمیلوئید، افزایش فسفریلاسیون تاو، التهاب عصبی پایدار، مقاومت به انسولین در مغز و آسیب نورونی، الگوی قابل‌توجهی از اختلالات شبیه به بیماران آلزایمری را ایجاد می‌کند که به تدریج به نقص‌های یادگیری و حافظه منجر می‌شود (۴۳). هیپوکامپ به‌عنوان ساختار مرکزی پردازش و تثبیت حافظه، از نخستین نواحی آسیب‌دیده در این مدل به شمار می‌رود؛ از این‌رو بروز اختلالات شناختی، به‌ویژه در حافظه، از ویژگی‌های بارز آن است (۶). مطالعات پیشین نیز به‌طور مداوم نشان داده‌اند که تزریق STZ در بطن‌های مغزی به‌صورت معنی‌داری حافظه کوتاه‌مدت، بلندمدت و حافظه کاری را مختل می‌کند (۶، ۴۴، ۴۵).

یافته‌های رفتاری مطالعه حاضر همسو با گزارش‌های پیشین نشان داد که تزریق داخل بطنی STZ باعث اختلال قابل‌توجه در حافظه و عملکرد شناختی شد. در آزمون شناسایی شیء جدید، موش‌های مدل آلزایمر توانایی کمتری در تمایز بین شیء آشنا و شیء جدید داشتند که با کاهش شاخص تمایز همراه بود و بیانگر اختلال در حافظه تشخیص شیء است (۴۶). با این حال، ارزیابی‌ها نشان داد که موش‌های گروه‌های آلزایمری+نیاسین، آلزایمری+تمرین ورزشی و آلزایمری+ترکیبی، زمان بیشتری را صرف کاوش شیء جدید نسبت به شیء آشنا کردند. این افزایش در گروه ترکیبی به‌طور بارزتری مشاهده شد و شاخص تمایز در این گروه نسبت به گروه آلزایمری افزایش معنی‌داری داشت که نشان‌دهنده اثربخشی بالاتر مداخله هم‌زمان در بهبود حافظه کوتاه‌مدت است. الگوی مشابهی در حافظه بلندمدت نیز مشاهده شد؛ به‌طوری‌که شاخص تمایز در گروه‌های تمرین ورزشی و ترکیبی نسبت به گروه آلزایمری افزایش معنی‌داری نشان داد و این اثر در گروه ترکیبی برجسته‌تر بود. این یافته‌ها با نتایج طالبی و همکاران در سال ۲۰۱۹ که گزارش کردند تمرینات ورزشی منجر به بهبود قابل‌توجه عملکرد حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت در مدل آلزایمر می‌شود (۴۷) و همچنین با مطالعه ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۹ در خصوص تأثیر مصرف نیاسین در بهبود یادگیری و حافظه هم‌راستا است (۴۸).

نتایج آزمون ماز تی نیز نشان داد که کاهش رفتار تناوبی خودبه‌خودی در گروه آلزایمری بیانگر ضعف بارز در حافظه کاری است؛ موضوعی که با تخریب نورونی و اختلالات سیناپسی، به‌ویژه در ناحیه هیپوکامپ، قابل توضیح است (۴۹، ۵۰). قابل توجه است که اجرای ورزش هوازی در این مطالعه، همسو با یافته‌های مو و همکاران در سال ۲۰۲۲، موجب بهبود یادگیری و حافظه کاری شد و توانست بخشی از این اختلال را ترمیم کند (۵۱). همچنین، طبق مطالعه موتینهو و همکاران در سال ۲۰۲۲، فعال‌سازی گیرنده HCAR2 با استفاده از نیاسین منجر به کاهش بار پلاک و بهبود عملکرد حافظه کاری می‌گردد (۳۴). علاوه بر این، درمان ترکیبی ترمیم مؤثرتری را در مقایسه با مداخلات منفرد به همراه داشت که نشان می‌دهد این رویکرد احتمالاً از طریق هم‌افزایی دو مداخله عمل می‌کند.

در سطح بررسی‌های مولکولی، نتایج وسترن بلات نشان داد که میزان بیان پروتئین $A\beta$ در گروه آلزایمری به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. مداخله ورزشی در این مطالعه توانست سطح $A\beta$ را به‌طور قابل‌توجهی کاهش دهد؛ این یافته با نتایج وانگ و همکاران در سال ۲۰۲۲ مبنی بر کاهش تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا در هیپوکامپ موش‌های تراریخته APP/PS1 در پی تمرین هوازی هم‌سواست (۲۷). مصرف نیاسین نیز موجب کاهش معنی‌دار سطح $A\beta$ گردید؛ نتیجه‌ای که گزارش‌های موتینهو و همکاران در سال ۲۰۲۰ (۲۰) و لیو و همکاران در سال ۲۰۱۳ (۱۹) را در خصوص کاهش بار $A\beta$ در اثر تیمار با نیاسین و مشتقات آن تأیید می‌کند. همگام با تغییرات آمیلوئید بتا، سطح AT8 نیز در گروه آلزایمری به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود که این امر با مطالعات گذشته در خصوص نقش تجمع تاو

فوسفریله در بروز زوال سیناپسی و اختلالات حافظه همخوانی دارد (۵۲، ۵۳). مشابه با $A\beta$ ، مداخله ورزشی توانست سطح AT8 را کاهش دهد که با گزارش‌های کیم و همکاران در سال ۲۰۲۵ (۵۴) و وانگ و همکاران در سال ۲۰۲۲ (۵۵) مطابقت دارد. علاوه بر این، در مطالعه حاضر مصرف نیاسین نیز کاهش معنی‌داری در سطح AT8 ایجاد کرد. این یافته با مطالعه لیو و همکاران در سال ۲۰۱۳ هم‌راستا است که نشان دادند تیمار موش‌های مدل آلزایمر با نیکوتین‌آمید منجر به کاهش پاتولوژی‌های $A\beta$ و تاو هاپر فسفریله در هیپوکامپ و قشر مغز می‌شود. نکته بسیار حائز اهمیت در نتایج این پژوهش آن است که ترکیب نیاسین و تمرین ورزشی نسبت به هر یک از مداخلات به‌تنهایی اثر قوی‌تری نشان داد؛ به‌گونه‌ای که میزان بیان $A\beta$ و AT8 در گروه ترکیبی کاهش چشمگیری یافت و تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد. این الگو با یافته‌های پیشین مطابقت دارد که نشان داده‌اند مداخلات چندگانه اثربخشی بیشتری در کاهش نشانگرهای مولکولی پاتولوژی آلزایمر و بازیابی شناخت دارند (۵۶).

با وجود یافته‌های امیدوارکننده، مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی نیز همراه بود که باید در تفسیر نتایج مورد توجه قرار گیرند. نخست، عدم اندازه‌گیری مستقیم سطوح نیاسین یا NAD⁺ در بافت مغز، ارزیابی دقیق فارماکوکینتیک و میزان نفوذ مداخله به سیستم عصبی مرکزی را محدود می‌سازد. دوم، با توجه به ماهیت چندوجهی بیماری آلزایمر، تمرکز این مطالعه صرفاً بر مسیرهای آمیلوئید بتا و پروتئین تاو بود و سایر مکانیسم‌های مولکولی کلیدی نظیر التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار نگرفتند. بر این اساس، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، ضمن اندازه‌گیری مستقیم متابولیت‌های نیاسین در بافت مغز، تأثیر این مداخله ترکیبی بر مسیرهای التهابی و اکسیداتیو نیز ارزیابی شود. همچنین، بررسی روند تدریجی بهبود شناختی در طول زمان و گنجاندن هر دو جنس نر و ماده در طراحی‌های آتی، برای درک بهتر تفاوت‌های جنسیتی و تعمیم‌پذیری نتایج، توصیه می‌گردد.

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب تمرین هوازی با شدت متوسط و مکمل نیاسین (۱۰۰ mg/kg) به مدت ۴ هفته در مدل موش‌های صحرایی نر مبتلا به آلزایمر القا شده با STZ، اثربخشی قابل‌توجهی در بهبود اختلالات شناختی دارد. این مداخله ترکیبی توانست نقص‌های مربوط به حافظه کوتاه‌مدت، بلندمدت و حافظه کاری را در آزمون‌های رفتاری تعدیل کند. در سطح مولکولی نیز، این رویکرد هم‌افزا به مهار و کاهش معنی‌دار تجمع $A\beta$ و AT8 در بافت هیپوکامپ منجر شد؛ به‌طوری‌که تفاوت معنی‌داری در این شاخص‌ها بین گروه مداخله ترکیبی و گروه کنترل سالم مشاهده نگردید. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که ترکیب تمرین هوازی و نیاسین می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی چندجانبه و مؤثر برای هدف‌گیری هم‌زمان پاتولوژی‌های مولکولی و زوال شناختی در بیماری آلزایمر مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از همه افرادی که در طراحی و انجام این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است و برگرفته از پایان نامه ارشد می‌باشد.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: محمد صدوری، لیلا چوداری

جمع‌آوری داده‌ها: محمد صدوری، اصغر توفیقی، لیلا چوداری

تحلیل داده‌ها: محمد صدوری، زهرا نیکنام

نگارش مقاله: محمد صدوری، اصغر توفیقی، لیلا چوداری
بازبینی و ویرایش: اصغر توفیقی، زهرا نیکنام
مرور ادبیات: محمد صدوری، لیلا چوداری
مدیر پروژه: اصغر توفیقی، لیلا چوداری

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

منابع

1. de Oliveira J, Kucharska E, Garcez ML, Rodrigues MS, Quevedo J, Moreno-Gonzalez I, et al. Inflammatory cascade in Alzheimer's disease pathogenesis: A review of experimental findings. *Cells*. 2021;10(10):2581. <https://doi.org/10.3390/cells10102581>
2. Kang SS, Ahn EH, Ye K. Delta-secretase cleavage of Tau mediates its pathology and propagation in Alzheimer's disease. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020;52(8):1275-87. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00494-7>
3. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*. 2021;17(3):157-72. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
4. Wang X, Wang Q, Song M, Wang Y, Shen X, Sun Y, et al. Chronic but not acute nicotine treatment ameliorates acute inflammation-induced working memory impairment by increasing CRTC1 and HCN2 in adult male mice. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2024;30(2):e14627. <https://doi.org/10.1111/cns.14627>
5. Jobson DD, Hase Y, Clarkson AN, Kalaria RN. The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia. *Brain communications*. 2021;3(3):fcab125. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab125>
6. Lazarov O, Gupta M, Kumar P, Morrissey Z, Phan T. Memory circuits in dementia: The engram, hippocampal neurogenesis and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2024;236:102601. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102601>
7. Funahashi S. Working memory in the prefrontal cortex. *Brain sciences*. 2017;7(5):49. <https://doi.org/10.3390/brainsci7050049>
8. Bassani TB, Bonato JM, Machado MM, Cópola-Segovia V, Moura EL, Zanata SM, et al. Decrease in adult neurogenesis and neuroinflammation are involved in spatial memory impairment in the streptozotocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in rats. *Molecular neurobiology*. 2018;55:4280-96. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0645-9>

9. Chen X, Holtzman DM. Emerging roles of innate and adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Immunity*. 2022;55(12):2236-54. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.10.016>
10. Yoon S-S, Jo SA. Mechanisms of amyloid- β peptide clearance: potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Biomolecules & therapeutics*. 2012;20(3):245. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.245>
11. Thakur AK, Kamboj P, Goswami K, Ahuja K. Pathophysiology and management of Alzheimer's disease: An overview. *J Anal Pharm Res*. 2018;7(1). <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00230>
12. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews*. 2001. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741>
13. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *science*. 2006;314(5800):777-81. <https://doi.org/10.1126/science.1132814>
14. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(6):609-22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70090-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70090-5)
15. Stoothoff WH, Johnson GV. Tau phosphorylation: physiological and pathological consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2005;1739(2-3):280-97. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.06.017>
16. Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, Vitek MP, Ferreira A. Tau is essential to β -amyloid-induced neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(9):6364-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.092136199>
17. Bukke VN, Archana M, Villani R, Romano AD, Wawrzyniak A, Balawender K, et al. The dual role of glutamatergic neurotransmission in Alzheimer's disease: from pathophysiology to pharmacotherapy. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(20):7452. <https://doi.org/10.3390/ijms21207452>
18. Wilson N, Kataura T, Korsgen ME, Sun C, Sarkar S, Korolchuk VI. The autophagy-NAD axis in longevity and disease. *Trends in Cell Biology*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.02.004>
19. Liu D, Pitta M, Jiang H, Lee J-H, Zhang G, Chen X, et al. Nicotinamide forestalls pathology and cognitive decline in Alzheimer mice: evidence for improved neuronal bioenergetics and autophagy procession. *Neurobiology of aging*. 2013;34(6):1564-80. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.020>

20. Moutinho M, Tsai A, Puntambekar SS, Patel J, Lin P, Jadhav V, et al., editors. Therapeutic potential of niacin in Alzheimer's disease. 2020 Alzheimer's Association International Conference; 2020: ALZ. <https://doi.org/10.1002/alz.040679>
21. Lu Y, Dong Y, Tucker D, Wang R, Ahmed ME, Brann D, et al. Treadmill exercise exerts neuroprotection and regulates microglial polarization and oxidative stress in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2017;56(4):1469-84. <https://doi.org/10.3233/JAD-160869>
22. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010;20(3):777-83. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091531>
23. Meng Q, Lin M-S, Tzeng I-S. Relationship between exercise and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:131. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00131>
24. Aczel D, Gyorgy B, Bakonyi P, Bukhari R, Pinho R, Boldogh I, et al. The systemic effects of exercise on the systemic effects of Alzheimer's disease. *Antioxidants*. 2022;11(5):1028. <https://doi.org/10.3390/ANTOX11051028>
25. Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Camins A, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(5):1380-90. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00425.2011>
26. Peng Y, Chi R, Liu G, Tian W, Zhang J, Zhang R. Aerobic Exercise Regulates Apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling Pathway to Improve Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice. *Neural Plast*. 2022;2022:1500710. <https://doi.org/10.1155/2022/1500710>
27. Xu L, Li M, Wei A, Yang M, Li C, Liu R, et al. Treadmill exercise promotes E3 ubiquitin ligase to remove amyloid β and P-tau and improve cognitive ability in APP/PS1 transgenic mice. *Journal of neuroinflammation*. 2022;19(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02607-7>
28. Tan Q. The Beneficial Effects of Combined Exercise and Polyphenols in Alzheimer's Disease. *Phytother Res*. 2025;39(2):1020-34. <https://doi.org/10.1002/ptr.8422>
29. Molaei A, Hatami H, Dehghan G, Sadeghian R, Khajehnasiri N. Synergistic effects of quercetin and regular exercise on the recovery of spatial memory and reduction of parameters of oxidative stress in animal model of Alzheimer's disease. *Excli j*. 2020;19:596-612. <https://dx.doi.org/10.17179/excli2019-2082>

30. Akhtar A, Dhaliwal J, Saroj P, Uniyal A, Bishnoi M, Sah SP. Chromium picolinate attenuates cognitive deficit in ICV-STZ rat paradigm of sporadic Alzheimer's-like dementia via targeting neuroinflammatory and IRS-1/PI3K/AKT/GSK-3 β pathway. *Inflammopharmacology*. 2020;28:385-400. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00681-7>
31. Gerzson MF, Bona NP, Soares MS, Teixeira FC, Rahmeier FL, Carvalho FB, et al. Tannic acid ameliorates STZ-induced Alzheimer's disease-like impairment of memory, neuroinflammation, neuronal death and modulates Akt expression. *Neurotoxicity Research*. 2020;37:1009-17. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00167-3>
32. 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. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001351>
33. Azimi M, Gharakhanlou R, Naghdi N, Khodadadi D, Heysieattalab S. Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid- β -induced learning and memory impairment, possibly via increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway. *Peptides*. 2018;102:78-88. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.027>
34. Moutinho M, Puntambekar SS, Tsai AP, Coronel I, Lin PB, Casali BT, et al. The niacin receptor HCAR2 modulates microglial response and limits disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science translational medicine*. 2022;14(637):eabl7634. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7634>
35. d'Isa R, Comi G, Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation T-maze. *Scientific Reports*. 2021;11(1):21177. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00402-7>
36. Xu L, Liu Y, Long J, He X, Xie F, Yin Q, et al. Loss of spines in the prefrontal cortex is detrimental to working memory in mice with early-life adversity. *Molecular Psychiatry*. 2023;28(8):3444-58. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02197-7>
37. Lei Y, Nougaisse J, Malek M, Mishu MM, Bai Y, Denney K, et al. Chronic social isolation-unpredictable stress induces early-onset cognitive deficits and exacerbates A β accumulation in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2025;30(10):4720-35. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03067-0>
38. Leger M, Quiedeville A, Bouet V, Haelewyn B, Boulouard M, Schumann-Bard P, et al. Object recognition test in mice. *Nat Protoc*. 2013;8(12):2531-7. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.155>

39. Ennaceur A. One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues. *Behav Brain Res.* 2010;215(2):244-54. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.036>
40. Deng Y, Wei J, Cheng J, Zhong P, Xiong Z, Liu A, et al. Partial Amelioration of Synaptic and Cognitive Deficits by Inhibiting Cofilin Dephosphorylation in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(4):1419-32. <https://doi.org/10.3233/JAD-160167>
41. Yuen EY, Wei J, Liu W, Zhong P, Li X, Yan Z. Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex. *Neuron.* 2012;73(5):962-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.033>
42. Gu Z, Liu W, Yan Z. {beta}-Amyloid impairs AMPA receptor trafficking and function by reducing Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II synaptic distribution. *J Biol Chem.* 2009;284(16):10639-49. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806508200>
43. Gáspár A, Hutka B, Ernyey AJ, Tajti BT, Varga BT, Zádori ZS, et al. Intracerebroventricularly injected streptozotocin exerts subtle effects on the cognitive performance of long-evans rats. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:662173. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.662173>
44. Sahraei R, Aminyavari S, Hosseini M, Hassanzadeh-Taheri M, Foadoddini M, Saebipour MR. The ameliorative impact of *Centella asiatica* on the working memory deficit in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer disease. *Basic and Clinical Neuroscience.* 2022;13(1):25. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.144.4>
45. Kamat PK. Streptozotocin induced Alzheimer's disease like changes and the underlying neural degeneration and regeneration mechanism. *Neural regeneration research.* 2015;10(7):1050-2. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.160076>
46. Zhang R, Xue G, Wang S, Zhang L, Shi C, Xie X. Novel object recognition as a facile behavior test for evaluating drug effects in A β PP/PS1 Alzheimer's disease mouse model. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(4):801-12. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120151>
47. Farzi MA, Sadigh-Eteghad S, Ebrahimi K, Talebi M. Exercise Improves Recognition Memory and Acetylcholinesterase Activity in the Beta Amyloid-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease. *Ann Neurosci.* 2019;25(3):121-5. <https://doi.org/10.1159/000488580>
48. Xie X, Gao Y, Zeng M, Wang Y, Wei TF, Lu YB, et al. Nicotinamide ribose ameliorates cognitive impairment of aged and Alzheimer's disease model mice. *Metab Brain Dis.* 2019;34(1):353-66. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0346-8>

49. Yonelinas A, Hawkins C, Abovian A, Aly M. The role of recollection, familiarity, and the hippocampus in episodic and working memory. *Neuropsychologia*. 2024;193:108777. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2023.108777>
50. Sabariego M, Schönwald A, Boublil BL, Zimmerman DT, Ahmadi S, Gonzalez N, et al. Time Cells in the Hippocampus Are Neither Dependent on Medial Entorhinal Cortex Inputs nor Necessary for Spatial Working Memory. *Neuron*. 2019;102(6):1235-48.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.005>
51. Mu L, Cai J, Gu B, Yu L, Li C, Liu Q-S, et al. Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in 3× Tg-AD mice through enhancement of structural synaptic plasticity of the hippocampus and prefrontal cortex. *Cells*. 2022;11(2):244. <https://doi.org/10.3390/cells11020244>
52. Hong X, Huang L, Lei F, Li T, Luo Y, Zeng M, et al. The role and pathogenesis of Tau protein in Alzheimer's disease. *Biomolecules*. 2025;15(6):824. <https://doi.org/10.3390/biom15060824>
53. Abdulkhaliq AA, Kim B, Almoghrabi YM, Khan J, Ajoolahady A, Ren J, et al. Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. *Cell Death & Disease*. 2026;17(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08186-8>
54. Kim T, Cho J, Kang H. Exercise training-induced benefits for Alzheimer's disease are associated with modulation of the BDNF-TrkB signaling complex. *Sci Rep*. 2025;15(1):45130. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-33262-6>
55. Xu L, Li M, Wei A, Yang M, Li C, Liu R, et al. Treadmill exercise promotes E3 ubiquitin ligase to remove amyloid β and P-tau and improve cognitive ability in APP/PS1 transgenic mice. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02607-7>
56. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):29-36. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.41>