Journal of Sport and Exercise Physiology
2026, 19(3)

Original Article

Comparison of the effect of eight weeks of moderate-intensity aerobic and resistance training on the expression of NF-κB and IL-1β genes in the hippocampus of aged rats

Elahe Sadat Hashemi fard[1], Elham Vosadi[2],Mahbube Borjian far[3], Adel Donyaei[4]

*1. Department of Physiology, Faculty of Physical Education, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran, orcid: 0009-0008-5327-5346

2. Department of Physiology, Faculty of Physical Education, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran, orcid: 0000-0003-3040-4826

3. Department of Physiology, Faculty of Physical Education,Tehran University, Tehran, iran, orcid: 0000-0003-0468-6030

4 . Department of Physiology, Faculty of Physical Education, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran, orcid:0000-0002-1461-8907

نسخه پیش انتشار

Abstract

Background and Purpose: Aging is associated with increased neuroinflammation in the hippocampus, primarily through activation of the nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling pathway and upregulation of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 beta (IL-1β), contributing to cognitive decline. Regular physical exercise has been recognized as an effective non-pharmacological strategy for modulating inflammatory responses. Therefore, the present study aimed to compare the effects of eight weeks of moderate-intensity aerobic and resistance training on the hippocampal gene expression of NF-κB and IL-1β in aged male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, twenty-four 13-month-old male Wistar rats were randomly assigned to three groups (n = 8 per group): control, aerobic training, and resistance training. The aerobic training protocol consisted of treadmill running for eight weeks (five sessions per week), with progressive increases in duration (15–30 min) and intensity (40–70% of Vmax). The resistance training protocol comprised ladder-climbing at 60% of MVCC, with 14–20 repetitions per session and 2-min rest intervals between climbs. Forty-eight hours after the final training session, the animals were euthanized, and hippocampal tissues were collected. Total RNA was extracted, complementary DNA (cDNA) was synthesized, and the relative gene expression levels of NF-κB and IL-1β were quantified using real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test, with statistical significance set at $P < 0.05$.

Results: Both exercise interventions significantly reduced hippocampal NF-κB gene expression compared with the control group (aerobic: 0.432 ± 0.157; resistance: 0.626 ± 0.290; control: 1.010 ± 0.157; $P < 0.001$). Likewise, IL-1β gene expression was significantly lower in both training groups than in controls (aerobic: 0.514 ± 0.154; resistance: 0.644 ± 0.227; control: 1.015 ± 0.190; $P < 0.001$). One-

way ANOVA demonstrated a significant main effect of exercise modality on the expression of both NF-κB ($\eta^2 = 0.597$, $P < 0.001$) and IL-1β ($\eta^2 = 0.580$, $P < 0.001$). However, no significant differences were observed between the aerobic and resistance training groups for either NF-κB ($P = 0.181$) or IL-1β ($P = 0.387$). Melt curve analysis demonstrated a single distinct peak for each target gene, confirming the specificity of the RT-qPCR amplification. Regarding cognitive performance, a significant improvement was observed only in hanging time in the aerobic group compared with controls ($P = 0.022$); nonetheless, both training modalities exhibited a trend toward enhanced motor coordination and spatial working memory, concurrent with the reduction in hippocampal inflammatory gene expression.

Conclusion: Eight weeks of moderate-intensity aerobic and resistance training were equally effective in downregulating the expression of the key neuroinflammatory genes NF-κB and IL-1β in the hippocampus of aged rats. These findings suggest that both exercise modalities may serve as effective non-pharmacological interventions for attenuating age-related neuroinflammation.

Keywords: Aging; Aerobic exercise; Resistance exercise; NF-κB; IL-1β

How to cite this article: Hashemi fard, E., Vosadi, E., borjian far,M. Donyaei,A. Comparison of the effect of eight weeks of moderate-intensity aerobic and resistance training on the expression of NF-κB and IL-1β genes in the hippocampus of aged rats.

J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: elahehashemi@shahroodut.ac.ir

https://doi.org.10.48308/joeppa.2026.245324.1479

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/).

نسخه پیش انتشار

نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۵، دورهٔ ۱۹، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ؟-؟

مقالهٔ پژوهشی

مقایسه اثر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های NF-κB و IL-1βدر هیپوکامپ رت‌های سالمند

الهه السادات هاشمی فرد[۱]، الهام وسدی[۲]، محبوبه برجیان فر[۳]، عادل دنیایی[۴]

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

۲ . استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

۳ . استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴. استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

نسخه پیش انتشار

چکیده

زمینه و هدف: سالمندی با افزایش التهاب عصبی در هیپوکامپ همراه است که از طریق فعال‌سازی مسیر NF-κB و افزایش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی نظیرIL-1β ، زمینه‌ساز بروز اختلالات شناختی می‌شود. فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در تعدیل التهاب شناخته شده است، پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط بر عملکرد شناختی و بیان ژن‌های التهابی NF-κB و IL-1β در هیپوکامپ رت‌های نر سالمند انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر رت نر سالمند نژاد ویستار (۱۳ ماهه) به سه گروه مساوی کنترل، تمرین هوازی و تمرین مقاومتی (هر گروه ۸ سر) تقسیم شدند. گروه تمرین هوازی به مدت هشت هفته (۵ جلسه در هفته) روی تردمیل، مدت زمان ۱۵ تا ۳۰ دقیقه و افزایش تدریجی شدت ۴۰ تا ۷۰ درصد Vmax و گروه تمرین مقاومتی روی نردبان با شدت ۶۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل ارادی، تعداد تکرار ۱۴ تا ۲۰ صعود با استراحت دو دقیقه‌ای بین هر صعود تمرین کردند. چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین،ابتدا آزمون های شناختی انجام گرفت و سپس حیوانات قربانی شده و بافت هیپوکامپ جداسازی گردید. استخراج RNA و سنتز cDNA انجام شد. بیان نسبی ژن‌های NF-κB و IL-1β با روش Real-Time PCR اندازه‌گیری گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵تحلیل شدند.

نتایج: هر دو پروتکل تمرینی منجر به کاهش معنی‌دار بیان ژن NF-κB در هیپوکامپ رت‌های سالمند شدند (گروه هوازی: ۰/۴۳۲ ± ۰/۱۵۷، گروه مقاومتی: ۰,۶۲۶ ± ۰,۲۹۰ در مقایسه با گروه کنترل: ۱,۰۱۰ ± ۰,۱۵۷؛ P<۰,۰۰۱). همچنین، بیان ژن IL-1β نیز در هر دو گروه تمرینی به طور معنی‌داری کاهش یافت (گروه هوازی: ۰,۵۱۴ ± ۰,۱۵۴، گروه مقاومتی: ۰,۶۴۴ ± ۰,۲۲۷ در مقایسه با گروه کنترل: ۱,۰۱۵ ± ۰,۱۹۰؛ P<۰,۰۰۱) .تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که نوع تمرین ورزشی تأثیر معنی‌داری بر بیان هر دو ژن دارد (به‌ترتیب η^2 =۰,۵۹۷ و η^2=۰,۵۸۰؛ P<۰,۰۰۱). با این حال، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تمرین هوازی و مقاومتی از نظر بیان ژن‌های مذکور وجود نداشت (به‌ترتیب P=۰,۱۸۱ و P=۰,۳۸۷).منحنی‌های ذوب یک قله منفرد برای هر دو ژن نشان‌دهنده اختصاصیت واکنش‌ها

بود. در زمینه‌ی عملکرد شناختی، بهبود معنی‌دار تنها در زمان آویزان شدن در گروه هوازی نسبت به کنترل مشاهده شد (P=۰,۰۲۲)؛ با این حال، هر دو نوع تمرین روند بهبود هماهنگی حرکتی و حافظه‌ی کاری فضایی را در کنار کاهش بیان ژن‌های التهابی هیپوکامپ نشان دادند.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد، هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط به یک اندازه در کاهش بیان ژن‌های کلیدی نوروالتهاب (NF-κB و IL-1β) در هیپوکامپ رت‌های سالمند مؤثر هستند و می‌توانند به عنوان یک راهکار غیردارویی برای کاهش التهاب عصبی مرتبط با افزایش سن مدنظر قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: سالمندی، تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، NF-κB، IL-1β

نحوهٔ استناد به این مقاله: هاشمی فرد الف، وسدی الف، برجیان فرد م، دنیایی ع. مقایسه اثر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β در هیپوکامپ رت‌های سالمند. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛۱۹(۳):؟-؟.

* رایانامهٔ نویسندهٔ مسئول: elahehashemi@shahroodut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

نسخه پیش انتشار

مقدمه

سالمندی یک فرایند زیستی پیچیده، پیشرونده و چندعاملی است که در نتیجه تجمع تدریجی آسیب‌های مولکولی و سلولی، کاهش ظرفیت ترمیم بافتی و اختلال در حفظ همئوستازی ایجاد می‌شود. این تغییرات با کاهش عملکرد فیزیولوژیک اندام‌ها و افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌های مزمن وابسته به سن همراه هستند. بر اساس نسخه به‌روزشده «ویژگی‌های زیستی سالمندی[1] التهاب مزمن، اختلال عملکرد میتوکندری، پیری سلولی، اختلال در ارتباطات بین‌سلولی و دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده از مهم‌ترین ویژگی‌های زیستی سالمندی محسوب می‌شوند که از طریق تعامل متقابل، روند پیری و آسیب‌پذیری بافت‌ها را تسریع می‌کنند (۱). این تغییرات به‌ویژه در بافت‌هایی با نیاز متابولیکی بالا، مانند سیستم عصبی مرکزی، بارزتر بوده و زمینه را برای بروز اختلالات عملکردی و بیماری‌های نورودژنراتیو فراهم می‌سازند (۱).

در میان ویژگی‌های زیستی سالمندی، التهاب مزمن خفیف و پایدار وابسته به سن[2] به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در اختلال عملکرد بافت‌ها و پیشرفت بیماری‌های وابسته به سالمندی شناخته می‌شود. این وضعیت در اثر فعال‌سازی مداوم سیستم ایمنی ذاتی، تجمع آسیب‌های سلولی و کاهش کارایی سازوکارهای تنظیم‌کننده التهاب ایجاد شده و با افزایش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، اختلال عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو همراه است (۲, ۳). شواهد فزاینده نشان می‌دهد که تداوم این پاسخ التهابی نه‌تنها موجب آسیب بافت‌های محیطی می‌شود، بلکه از طریق برهم زدن همئوستازی سیستم عصبی مرکزی، در بروز اختلالات شناختی و بیماری‌های نورودژنراتیو نیز نقش اساسی ایفا می‌کند (۴, ۵).

در میان نواحی مختلف مغز، هیپوکامپ به دلیل نقش کلیدی در یادگیری، حافظه و نوروژنز، از حساس‌ترین ساختارها نسبت به تغییرات التهابی وابسته به سالمندی محسوب می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن مزمن میکروگلیا و تداوم تولید میانجی‌های التهابی در هیپوکامپ، موجب اختلال در انعطاف‌پذیری سیناپسی، کاهش نوروژنز و تسریع افت عملکرد شناختی می‌شود؛ فرایندهایی که در پاتوژنز بیماری‌هایی مانند آلزایمر و سایر اختلالات نورودژنراتیو نقش محوری دارند (۴-۶). ازاین‌رو، شناسایی مسیرهای مولکولی تنظیم‌کننده نوروالتهاب در هیپوکامپ، یکی از مهم‌ترین رویکردهای پژوهشی برای پیشگیری یا کاهش پیامدهای عصبی سالمندی به شمار می‌رود.

نوروالتهاب[3] در سالمندی عمدتاً از طریق فعال شدن گیرنده‌های شناسایی الگو[4] به‌ویژه گیرنده شبه‌تول[5] (TLR4)، آغاز می‌شود. فعال شدن این گیرنده‌ها مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی را تحریک کرده و در نهایت به فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپاB[6] (NF-κB) منجر می‌شود؛ عاملی که به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بیان بسیاری از ژن‌های پیش‌التهابی شناخته می‌شود (۷, ۸). در ادامه، افزایش فعالیت NF-κB موجب القای بیان سیتوکین‌های التهابی، به‌ویژه اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β)، می‌شود که نقش مهمی در تقویت و تداوم پاسخ‌های التهابی در بافت عصبی ایفا می‌کند (۷, ۸).

فعال‌سازی پایدار محور TLR4/NF-κB/IL-1β در هیپوکامپ با فعال شدن میکروگلیا، اختلال در عملکرد سیناپسی، کاهش نوروژنز و تسریع مرگ نورونی همراه است و به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مولکولی افت شناختی و پیشرفت بیماری‌های

[1] Hallmarks of Aging
[2] Inflammaging
[3] Neuroinflammation
[4] Pattern Recognition Receptors
[5] Toll-like receptor 4; TLR4
[6] Nuclear Factor-kappa B

نورودژنراتیو در سالمندی شناخته می‌شود (۴-۷, ۹). ازاین‌رو، تعدیل این مسیر پیام‌رسانی می‌تواند یک راهبرد درمانی مؤثر برای کاهش نوروالتهاب و حفظ عملکرد شناختی در دوران سالمندی باشد.

با توجه به نقش محوری نوروالتهاب در آسیب‌های عصبی وابسته به سالمندی، شناسایی راهکارهای غیردارویی برای تعدیل این فرایند مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. در این میان، فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یکی از مؤثرترین مداخلات غیردارویی شناخته می‌شود. مرور نظامند چن و ناکاگاوا[7](۲۰۲۳) نشان داد که ورزش از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، افزایش بیان عوامل نوروتروفیک، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و کاهش التهاب، موجب حفظ عملکرد شناختی در سالمندی می‌شود (۱۰). همچنین ، وانگ[8]و همکاران (۲۰۲۳) گزارش کردند که فعالیت بدنی با مهار مسیر TLR4/NF-κB، کاهش بیان IL-1β و تغییر فنوتیپ میکروگلیا از حالت پیش‌التهابی (M1) به ضدالتهابی (M2)، شدت نوروالتهاب را در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهد (۱۱). به‌علاوه بارد[9]و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که اثرات محافظتی ورزش بر مغز تنها به کاهش التهاب محدود نیست، بلکه از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود عملکرد میتوکندری و افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی نیز اعمال می‌شود (۱۲). با وجود این، بیشتر مطالعات تنها یک نوع تمرین ورزشی را بررسی کرده‌اند یا بر شاخص‌های رفتاری، پروتئینی و بیوشیمیایی تمرکز داشته‌اند؛ ازاین‌رو، اطلاعات محدودی درباره پاسخ مقایسه‌ای بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β در هیپوکامپ رت‌های سالمند پس از تمرینات هوازی و مقاومتی با شدت متوسط وجود دارد. این شکاف دانشی، درک سازوکارهای اختصاصی هر الگوی تمرینی را محدود کرده است. بنابراین، با توجه به شواهد موجود و شکاف‌های پژوهشی مطرح‌شده، هدف پژوهش حاضر مقایسه اثر هشت هفته تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β در هیپوکامپ رت‌های سالمند بود.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: این پژوهش به‌صورت تجربی با طرح پس‌آزمون بر روی ۲۴ سر رت صحرایی نر سالمند نژاد ویستار با سن ۱۳ ماه انجام شد (جدول ۱). حیوانات از انستیتو پاستور ایران تهیه و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه صنعتی شاهرود منتقل شدند. حیوانات به مدت دو هفته پیش از شروع مطالعه در شرایط استاندارد آزمایشگاهی برای سازگاری با محیط نگهداری شدند. شرایط نگهداری شامل دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۶۰ درصد، چرخه روشنایی–تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد جوندگان تأمین‌شده توسط مرکز نگهداری حیوانات انستیتو پاستور ایران بود. لازم به ذکر است که با استناد به شواهد قطعی مبنی بر افزایش محور TLR4/NF-κB/IL-1β در هیپوکامپ رت‌های سالمند در مقایسه با همتایان جوان (۱۳, ۱۴)، در این مطالعه از گروه کنترل سالمند به عنوان مرجع سنجش اثر تمرینات استفاده شد و هدف اصلی، مقایسه‌ی کارآمدی دو روش تمرینی در کاهش التهاب در بستر سالمندی بوده است، نه اثبات مجدد وجود التهاب در سالمندی.

تمامی مراحل پژوهش مطابق دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شد (کد اخلاق: ETHICS-2602-1201). پس از پایان دوره سازگاری، حیوانات به مدت یک هفته با تجهیزات تمرینی آشنا شدند؛ به‌گونه‌ای که رت‌های گروه هوازی طی پنج جلسه با تردمیل و رت‌های گروه مقاومتی طی پنج جلسه با نردبان تمرینی سازگار شدند. سپس رت‌ها با استفاده از روش تخصیص تصادفی رایانه‌ای[1]به سه گروه کنترل، تمرین هوازی با شدت متوسط و تمرین مقاومتی با شدت متوسط (هر گروه ۸ سر) تخصیص یافتند (جدول ۱).

[7] Chen & Nakagawa
[8] Wang
[9] Barad
[1] computer-generated randomization sequence

جدول ۱. مشخصات گروه‌های مطالعه

گروه	تعداد	سن (ماه)	وزن اولیه (گرم)	وزن نهایی (گرم)
کنترل	۸	۱۳	۳۴۸٫۶۵ ±۲۶٫۵	۳۸۷٫۶۵ ± ۲۵٫۵۳
هوازی	۸	۱۳	۳۳۸٫۵۸ ± ۲۹٫۳۴	۳۷۲٫۴۵ ± ۲۴٫۶۶
مقاومتی	۸	۱۳	۳۳۰٫۲ ± ۲۵٫۳۰	۳۶۰٫۵۳ ± ۲۴٫۳۳

روش اجرای پژوهش: پس از یک هفته سازگاری با تردمیل، رت‌های گروه تمرین هوازی به مدت هشت هفته (پنج جلسه در هفته) تحت برنامه تمرین هوازی با شدت متوسط قرار گرفتند. پیش از شروع دوره تمرینی، حداکثر سرعت دویدن (Vmax) هر حیوان با استفاده از آزمون فزاینده استاندارد تعیین شد. در این آزمون، حیوانات از سرعت اولیه ۳/۰ کیلومتر بر ساعت شروع به دویدن کردند و سرعت تردمیل هر سه دقیقه به میزان ۳/۰ کیلومتر بر ساعت افزایش یافت تا زمانی که حیوان دیگر قادر به ادامه دویدن نبود. آخرین سرعت ثبت‌شده به‌عنوان Vmax در نظر گرفته شد (۱۵). هر جلسه تمرینی شامل ۵ دقیقه گرم‌کردن، بخش اصلی تمرین و ۵ دقیقه سردکردن بود. شدت گرم‌کردن و سردکردن در هر هفته ۱۰ درصد کمتر از شدت بخش اصلی تمرین تنظیم شد. شدت تمرین به‌صورت تدریجی از ۴۰ درصد Vmax در هفته اول به ۷۰ درصد Vmax در هفته‌های پنجم تا هشتم افزایش یافت و مدت زمان تمرین نیز از ۱۵ دقیقه در هفته اول به ۳۰ دقیقه در هفته‌های پایانی رسید (جدول ۲).

رت‌های گروه تمرین مقاومتی پس از یک هفته آشنایی با بالا رفتن از نردبان، به مدت هشت هفته (پنج جلسه در هفته) تحت برنامه تمرین مقاومتی قرار گرفتند. تمرین با استفاده از نردبان فلزی به طول ۱۱۰ سانتی‌متر، شیب ۸۰ درجه و ۲۶ پله انجام شد. پیش از شروع دوره تمرینی، حداکثر ظرفیت حمل ارادی (MVCC)[1] هر حیوان مطابق روش توصیف‌شده در مطالعه مرجع تعیین شد (۱۶). به‌طور خلاصه، بار اولیه معادل ۷۵ درصد وزن بدن به دم حیوان متصل شد و پس از هر صعود موفق، ۳۰ گرم به بار اضافه گردید. این روند تا زمانی ادامه یافت که حیوان در سه تلاش متوالی قادر به تکمیل مسیر نردبان نبود و آخرین بار موفق به‌عنوان MVCCثبت شد.

شدت تمرین در طول مطالعه معادل ۶۰ درصد MVCC تنظیم شد. حیوانات در هر جلسه ۱۴ تا ۲۰ بار از نردبان صعود کردند و بین هر دو صعود دو دقیقه استراحت داشتند. به‌منظور اعمال اصل اضافه‌بار و حفظ شدت نسبی تمرین، آزمون MVCC در ابتدای هفته چهارم و هشتم مجدداً انجام شد و بار تمرینی بر اساس ظرفیت جدید هر حیوان تنظیم گردید (جدول ۲).

جدول ۲. پروتکل‌های تمرینی

گروه	نوع تمرین	شدت	مدت	تعداد جلسات
هوازی	تردمیل	۴۰-۷۰٪Vmax	۳۰-۱۵ دقیقه	۵ جلسه/هفته، ۸ هفته
مقاومتی	نردبان	۶۰٪MVCC	۲۰-۱۴ تکرار	۵ جلسه/هفته، ۸ هفته

حیوانات گروه کنترل در طول دوره مطالعه هیچ‌گونه برنامه تمرینی دریافت نکردند، اما تحت شرایط محیطی مشابه با گروه‌های تمرینی از نظر دما، رطوبت، چرخه روشنایی-تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد نگهداری شدند.

آزمون‌های عملکرد شناختی و حرکتی: برای ارزیابی هماهنگی حرکتی، قدرت عضلانی و حافظه کاری فضایی، آزمون‌های رفتاری در دو مرحله پیش‌آزمون (قبل از شروع دوره تمرینی) و پس‌آزمون (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پیش از قربانی کردن حیوانات) انجام شد.

آزمون تیر تعادل[2]برای ارزیابی عملکرد تعادلی و هماهنگی حرکتی، از آزمون تیر تعادل استفاده شد. تیر تعادل از یک میله چوبی به طول ۱۰۰ سانتی‌متر، عرض ۲ سانتی‌متر و ارتفاع ۲ سانتی‌متر ساخته شد؛ که در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری از سطح زمین قرار گرفت. در زیر تیر، یک تشک نرم برای جلوگیری از آسیب حیوان در صورت افتادن قرار داده شد. در ابتدای تیر، یک جعبه شروع و در انتهای

[1] Maximum Voluntary Carrying Capacity; MVCC
[2] Balance Beam Test

آن، یک جعبه هدف تعبیه شد. آزمون در سه مرحله متوالی انجام شد. در هر مرحله، رت در جعبه شروع قرار داده شد و پس از باز شدن درب، حیوان تشویق شد تا از طول تیر عبور کرده و به جعبه هدف برسد. حداکثر زمان مجاز برای هر مرحله ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد. اگر حیوان در این مدت موفق به رسیدن به جعبه هدف نمی‌شد، آزمون متوقف شده و زمان ۶۰ ثانیه ثبت می‌گردید. سه شاخص برای هر رت در هر مرحله ثبت و سپس میانگین سه مرحله محاسبه شد:

۱) زمان عبور از تیر (ثانیه): مدت زمان لازم برای عبور از کل طول تیر و رسیدن به جعبه هدف؛

۲) تعداد لغزش:[13]تعداد دفعاتی که پنجه‌های حیوان از سطح تیر لیز خورده و حیوان تعادل خود را از دست داده است، بدون اینکه کاملاً سقوط کند؛

۳) تعداد افتادن:[14]تعداد دفعاتی که حیوان به طور کامل از تیر سقوط کرده و روی تشک زیرین افتاده است (۱۷).

آزمون آویزان شدن:[15]برای ارزیابی عملکرد حرکتی و قدرت عضلانی، از آزمون آویزان شدن استفاده شد. در این آزمون، رت با پنجه‌های جلویی به یک میله افقی آویزان می‌شد و زمان تا رها کردن میله به‌عنوان شاخص عملکرد حرکتی ثبت می‌گردید. حداکثر زمان ثبت شده ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. این آزمون در دو مرحله پیش‌آزمون (قبل از شروع تمرینات) و پس‌آزمون (پس از پایان ۸ هفته) انجام شد (۱۸).

آزمون مازY : برای ارزیابی حافظه کاری فضایی، از ماز Y استفاده شد. این آزمون بر اساس تمایل ذاتی جوندگان به کاوش در بازوهای جدید طراحی شده است. هر رت در یک جلسه ۸ دقیقه‌ای در ماز قرار داده شد و تعداد تناوب‌های خودبه‌خود (ورود متوالی به سه بازوی مختلف) ثبت گردید (۱۹). درصد تناوب خودبه‌خود از طریق فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{تناوب درصد} = \left(\frac{\text{تعداد تناوب‌های صحیح}}{\text{تعداد کل ورودها} - 2}\right) \times 100$$

تمامی آزمون‌ها در شرایط یکسان نوری و صوتی انجام شد.

روش‌های آزمایشگاهی: چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، حیوانات پس از بیهوشی عمیق و مطابق دستورالعمل‌های اخلاقی، به روش آسان‌کشی قربانی؛ و بافت هیپوکامپ جداسازی گردید .RNA کل با استفاده از ترایزول (Qiazol, Kiazist, Iran)استخراج و خلوص آن با اسپکتوفتومتری (نسبت ۲۸۰,۲۶۰ =۲,۱-۰,۸) تأیید شد. سنتز cDNA با استفاده از کیت Easy cDNA Synthesis (Parstous, Iran) و مطابق دستورالعمل شرکت‌سازنده انجام شد. بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β با استفاده از Real-Time PCR با SYBR Green Master Mix (addbio, Korea) در دستگاه ABI StepOne (USA) اندازه‌گیری شد. واکنش‌ها در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر شامل ۵ میکرولیتر Master Mix، ۰/۵ میکرولیتر از هر پرایمر (۱۰ میکرومولار)، ۳ میکرولیتر آب و ۱ میکرولیتر cDNA انجام شد. برنامه‌ی حرارتی شامل دناتوراسیون اولیه (C ۹۵° ، ۵ دقیقه)، ۴۰ سیکل (C ۹۵° ، ۱۵ ثانیه؛ C ۶۰° ، ۲۰ ثانیه؛ C ۷۲° ، ۳۰ ثانیه) و منحنی ذوب (C ۹۵°-۶۵ با نرخ ۰,۳ °C/s) بود. از GAPDH به‌عنوان ژن مرجع استفاده شد. توالی پرایمرها در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳. توالی پرایمرها

[1] Slip
[1] Fall
[1] Hang test
[3]
[4]
[5]

ژن	توالی فوروارد (′۵→۳)	توالی ریورس (′۵→۳)
NF-κB	AGAAGGCTGGAGAAGATGAGG	TTGGTGCCTCGTGTCTTCTGT
IL-1β	TGTGACTGGTGGGATGATGA	GTTCTGTCTATTGAGGTGGAGA
GAPDH	GGATAGTGAGAGCAAGAGAGAGG	ATGGTATTGGAGAGAAGGGAGGG

تحلیل آماری: بیان نسبی ژن‌ها با روش 2-ΔΔCt محاسبه شد. داده‌ها با استفاده از SPSS (نسخه‌ی ۲۶) تحلیل شدند. نرمال‌بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو–ویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون تأیید شد. تفاوت‌های بین گروه‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی بررسی گردید. سطح معنی‌داری p<۰۵/۰ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج آزمون شاپیرو–ویلک نرمال بودن توزیع داده‌ها را در تمامی گروه‌ها تأیید کرد (P<۰/۰۵ برای همه متغیرها). همچنین آزمون لون همگنی واریانس‌ها را برای هر دو متغیر وابسته (NF-κB: F(۲،۲۱)=۲،۲۵۲ ،P=۰،۱۳۰ و P=۰،۶۸۷ ، IL-(۲،۲۱)=۰،۳۸۳ 1β: F) نشان داد که مبنای استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه را فراهم کرد.

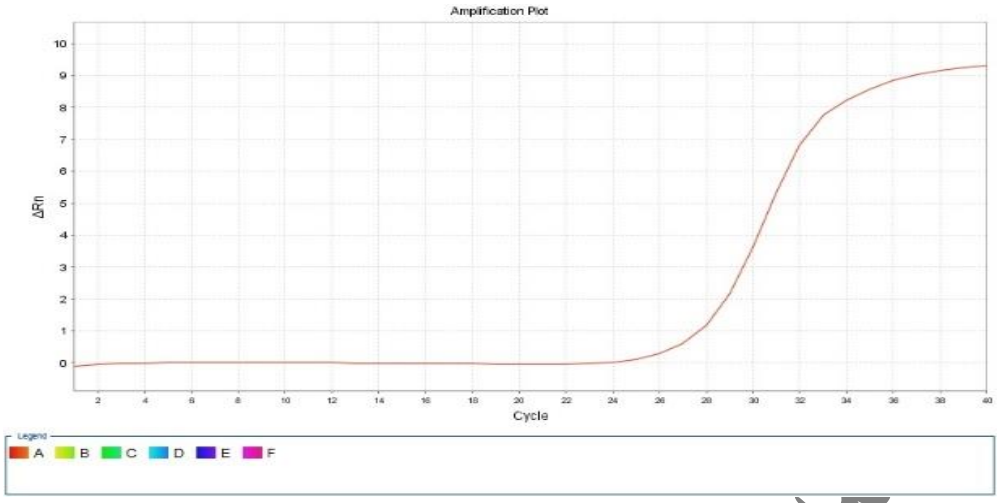
کیفیت واکنش‌های زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی برای هر دو ژن NF-κB و IL-1β با بررسی منحنی‌های تکثیر و منحنی‌های ذوب تأیید شد؛ منحنی‌های ذوب یک قله‌ی منفرد برای هر دو ژن نشان دادند که برای ژن NF-κB در دمای ۸۱،۶۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و برای ژن IL-1β در دمای ۸۵،۷۱ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داشت که بیانگر اختصاصیت واکنش و عدم وجود دیمر پرایمر یا محصولات غیراختصاصی است (شکل‌های ۱ تا ۴). نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که نوع تمرین ورزشی تأثیر معنی‌داری بر بیان ژن NF-κB در هیپوکامپ رت‌های سالمند دارد (F=۱۵،۵۵۷ ،p < ۰،۰۰۱، η^2= ۰،۵۹۷)؛ به‌گونه‌ای که آزمون تعقیبی توکی کاهش معنی‌دار بیان این ژن را در هر دو گروه تمرین مقاومتی (p= ۰،۰۰۴) و تمرین هوازی (p< ۰،۰۰۱) نسبت به گروه کنترل نشان داد، هرچند که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تمرینی مشاهده نشد (p= ۰،۱۸۱). به‌طور مشابه، تحلیل واریانس یک‌طرفه تأثیر معنی‌داری را برای ژن IL-1β نیز نشان داد (F=۱۴،۴۹۲ ،p< ۰،۰۰۱،η^2=۰،۵۸۰) و آزمون توکی حاکی از کاهش معنی‌دار بیان این ژن در گروه‌های تمرین مقاومتی (p=۰،۰۰۳) و تمرین هوازی (p<۰،۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل بود، در حالی‌که اختلاف بین دو گروه تمرینی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p=۰،۳۸۷). در مجموع، هر دو شیوه‌ی تمرین مقاومتی و هوازی با شدت متوسط به‌طور معنی‌داری باعث کاهش بیان ژن‌های التهابی NF-κB و IL-1β در هیپوکامپ رت‌های سالمند شدند، بدون اینکه تفاوت چشمگیری بین دو نوع تمرین وجود داشته باشد.

جدول ۴. مقایسه‌ی بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β در هیپوکامپ رت‌های سالمند در گروه‌های کنترل، مقاومتی و هوازی

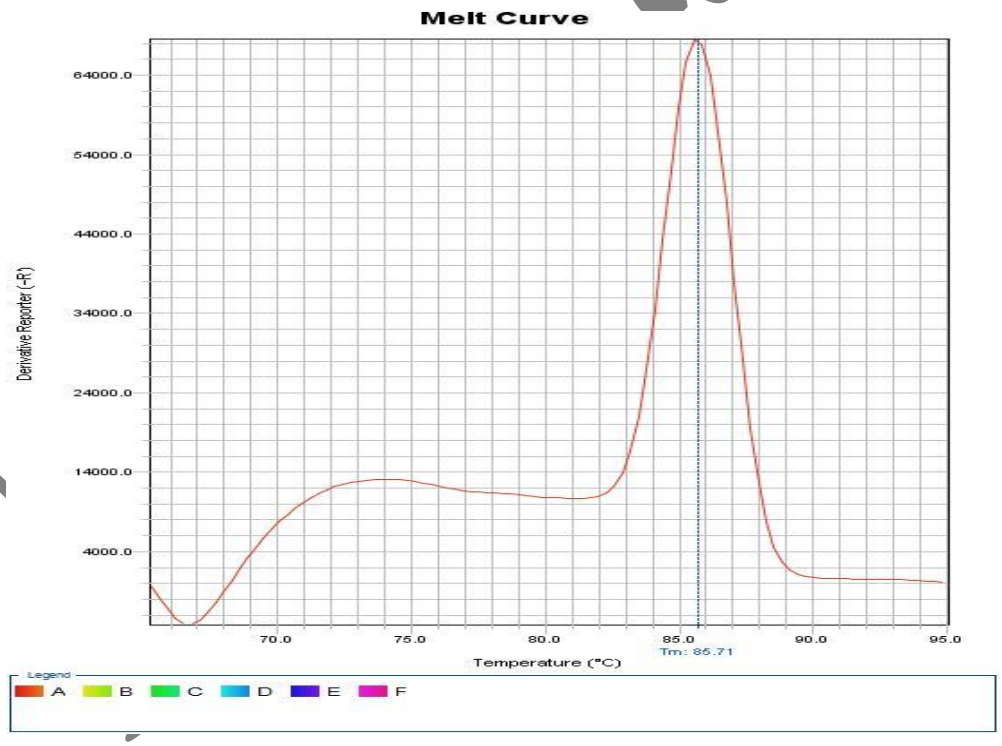
ژن	گروه	میانگین ± انحراف معیار (بیان نسبی ژن روش 2-ΔΔCt)	F(۲،۲۱)	سطح معنی‌داری	اندازه‌ی اثر(η^2)	توکی (در مقایسه با کنترل)
NF-κB	کنترل	۱،۰۱۰ ± ۰،۱۵۷	۱۵،۵۵۷	*p= ۰،۰۰۰	۰،۵۹۷	-
	مقاومتی	۰،۶۲۶ ± ۰،۲۹۰				*p= ۰،۰۰۴
	هوازی	۰،۴۳۲ ± ۰،۱۵۷				*p= ۰،۰۰۰
IL-1β	کنترل	۱،۰۱۵ ± ۰،۱۹۰	۱۴،۴۹۲	*p= ۰،۰۰۰	۰،۵۸۰	-
	مقاومتی	۰،۶۴۴ ± ۰،۲۲۷				*p= ۰،۰۰۳
	هوازی	۰،۵۱۴ ± ۰،۱۵۴				*p= ۰،۰۰۰

(داده‌ها به‌صورت بیان نسبی ژن (روش 2-ΔΔCt) به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. * معنی‌داری در سطح P> ۰،۰۵)

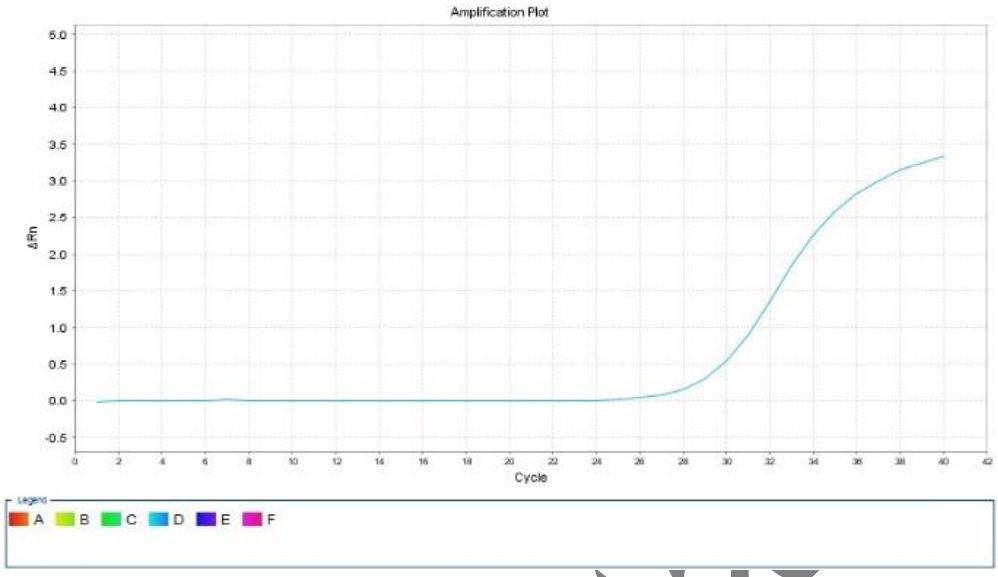
نسخه پیش انتشار



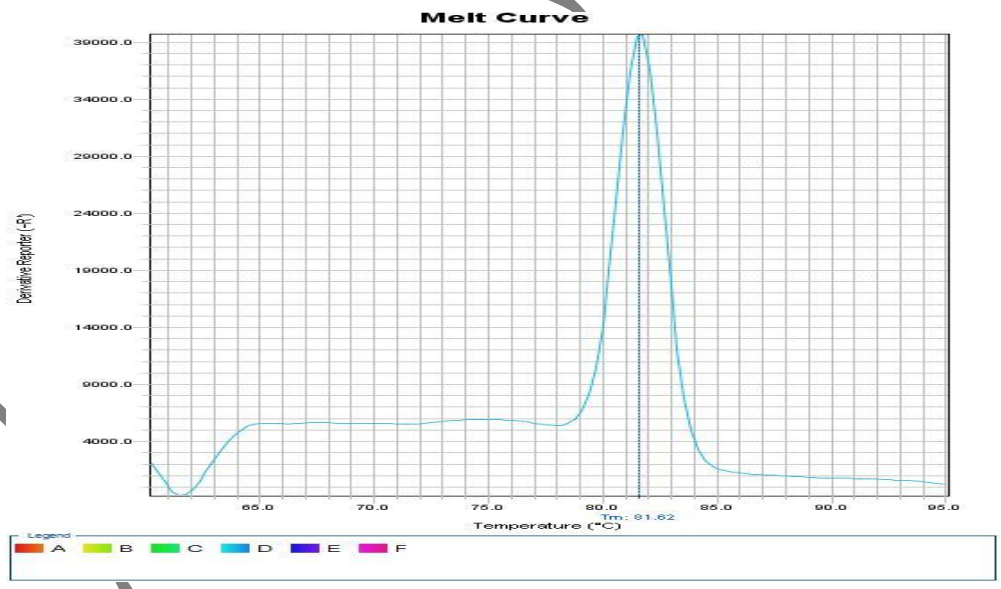
شکل ۱. منحنی‌های تکثیر ژن IL-1β در بافت هیپوکامپ رت‌های سالمند در گروه‌های مختلف آزمایشی (کنترل، تمرین مقاومتی و تمرین هوازی). محور عمودی نشان‌دهنده‌ی تغییرات فلورسانس نرمال‌شده (ΔRn) و محور افقی نشان‌دهنده‌ی تعداد سیکل‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمراز است. خط افقی، آستانه‌ی مورد استفاده برای تعیین مقادیر Ct را نشان می‌دهد.



شکل ۲. تحلیل منحنی ذوب محصولات تکثیر ژن IL-1β. وجود یک قله‌ی منفرد در دمای ۸۵/۷۱ درجه‌ی سانتی‌گراد، اختصاصیت واکنش تکثیر و عدم تشکیل دیمر پرایمر یا محصولات غیراختصاصی را تأیید می‌کند. محور عمودی نشان‌دهنده‌ی مشتق منفی فلورسانس نسبت به دما (Rn'-) و محور افقی نشان‌دهنده‌ی دما بر حسب درجه‌ی سانتی‌گراد است.



شکل۳. منحنی‌های تکثیر ژن NF-κB در بافت هیپوکامپ رت‌های سالمند در گروه‌های مختلف آزمایشی (کنترل، تمرین مقاومتی و تمرین هوازی). محور عمودی نشان‌دهنده‌ی تغییرات فلورسانس نرمال‌شده (ΔRn) و محور افقی نشان‌دهنده‌ی تعداد سیکل‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمراز است. خط افقی، آستانه‌ی مورد استفاده برای تعیین مقادیر Ct را نشان می‌دهد.



شکل ۴. تحلیل منحنی ذوب محصولات تکثیر ژن NF-κB. وجود یک قله‌ی منفرد در دمای ۸۱/۶۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، اختصاصیت واکنش تکثیر و عدم تشکیل دیمر پرایمر یا محصولات غیراختصاصی را تأیید می‌کند. محور عمودی نشان‌دهنده‌ی مشتق منفی فلورسانس نسبت به دما (-Rn') و محور افقی نشان‌دهنده‌ی دما بر حسب درجه‌ی سانتی‌گراد است.

یافته‌های عملکرد شناختی

پیش از تحلیل داده‌های شناختی، نرمال بودن توزیع آن‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک تأیید شد. بر این اساس، برای متغیرهای با توزیع نرمال (زمان عبور از تیر تعادل، زمان آویزان شدن و درصد تناوب مازY) از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال (تعداد لغزش و افتادن) از آزمون کروسکال-والیس استفاده گردید. با توجه به اینکه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها

در مرحله‌ی پیش‌آزمون وجود نداشت (P< ۰,۰۵)، داده‌های پس‌آزمون به‌صورت مستقل تحلیل شدند و از پیش‌آزمون به‌عنوان کوواریت استفاده نشد.

نتایج ANOVA نشان داد که بین سه گروه از نظر زمان عبور از تیر تعادل (P= ۰,۲۷۱) و درصد تناوب ماز Y (P= ۰,۹۰۷) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد؛ اما زمان آویزان شدن تفاوت معنی‌داری داشت (P= ۰,۰۲۷) و آزمون توکی حاکی از برتری گروه هوازی نسبت به کنترل بود (P= ۰,۰۲۲) همچنین، نتایج آزمون کروسکال-والیس نشان داد که بین سه گروه از نظر تعداد لغزش (میانه = ۰,۰۰۰ در هر سه گروه، H= ۱,۸۴۵، P= ۰,۳۹۶) و تعداد افتادن (میانه = ۰,۰۰۰ در هر سه گروه، H= ۰,۰۰۰، P= ۱.۰۰۰) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۵)

جدول ۵. مقایسه‌ی عملکرد شناختی در گروه‌های کنترل، هوازی و مقاومتی در مرحله‌ی پس‌آزمون

متغیر	گروه کنترل (میانگین ± انحراف معیار)	گروه هوازی (میانگین ± انحراف معیار)	گروه مقاومتی (میانگین ± انحراف معیار)	آماره‌ی آزمون	سطح معنی داری
زمان عبور از تیر تعادل (ثانیه)	۲۴,۱۳± ۶,۴۹۰	۳۳,۲۵ ± ۱۹,۱۵۲	۴۰,۷۵ ± ۲۸,۰۵۰	F=۱,۳۹۱	۰,۲۷۱
زمان آویزان شدن (ثانیه)	۴,۰۴ ± ۲,۰۷	۹,۳۳ ± ۵,۱۹	۷,۳۷ ± ۲,۸۸	F= ۴,۳۳۷	۰,۰۲۷*
درصد تناوبY-Maze	۳۳,۷۲ ± ۹,۴۱	۳۴,۵۷ ± ۱۲,۸۴	۳۶,۳۰ ± ۱۱,۹۵	F= ۰,۰۹۸	۰,۹۰۷
تعداد لغزش	۰,۰۰۰ (۰۰.۰,۰۰-۰)	۰,۰۰۰ (۰۰.۰,۰۰-۰)	۰,۰۰۰ (۰۰.۰,۰۰-۰)	H=۱,۸۵۴	۰,۳۹۶
تعداد افتادن	۰,۰۰۰ (۰۰.۰,۰۰-۰)	۰,۰۰۰ (۰۰.۰,۰۰-۰)	۰,۰۰۰ (۰۰.۰,۰۰-۰)	H=۰,۰۰۰	۱,۰۰۰

معنی‌دار در سطح P> ۰,۰۵

داده‌های زمان عبور، زمان آویزان شدن و درصد تناوب Y-Maze به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و داده‌های تعداد لغزش و افتادن به‌صورت میانه (دامنه بین‌چارکی) گزارش شده‌اند

بحث و نتیجه‌گیری

یافته اصلی پژوهش حاضر نشان داد که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط به طور معنی‌داری بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β را در هیپوکامپ رت‌های سالمند کاهش می‌دهند، اما تفاوتی بین اثربخشی این دو شیوه تمرینی وجود ندارد. این یافته‌ها با بخش قابل توجهی از شواهد موجود که فعالیت بدنی منظم را به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر در تعدیل نوروالتهاب وابسته به سن معرفی می‌کنند، همسو است، هرچند مقایسه مستقیم این دو نوع تمرین در یک مطالعه واحد، جنبه نوآورانه پژوهش حاضر محسوب می‌شود؛ زیرا اکثر مطالعات قبلی تنها یک نوع تمرین را بررسی کرده‌اند یا بر شاخص‌های رفتاری و پروتئینی تمرکز داشته‌اند. مقایسه مستقیم دو الگوی تمرینی با شدت متوسط در سطح بیان ژن‌های کلیدی التهابی در هیپوکامپ رت‌های سالمند، اطلاعات ارزشمندی برای انتخاب تمرین بر اساس ترجیحات فردی فراهم می‌آورد.

کاهش معنی‌دار بیان ژن NF-κB و IL-1β در گروه تمرین هوازی پژوهش حاضر با نتایج مطالعات متعدد پیشین همخوانی کامل دارد. در این راستا، پنگ و همکاران (۲۰۲۵) در مطالعه‌ای بر روی موش‌های ApoE-/- تحت رژیم پرچرب نشان دادند که ۱۰ هفته تمرین هوازی با کاهش بیان IL-33 در هیپوکامپ و مهار فسفوریلاسیون NF-κB وIκBα ، منجر به کاهش فعال‌سازی میکروگلیای فنوتیپ M1 و کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-1β می‌شود (۲۰). همچنین، مطالعه لیو[6]و همکاران (۲۰۲۴) در موش‌های در معرض استرس مزمن نشان داد که تمرین دویدن از طریق فعال‌سازی مسیر آدیپونکتینAdipoR1/، تعادل میکروگلیای M1/M2 را به سمت فنوتیپ ضدالتهابی M2 تغییر داده و التهاب هیپوکامپ را کاهش می‌دهد (۲۱). با این وجود،

[1] Liu [6]

مطالعه هنریک[۱۷] و همکاران (۲۰۱۸) بر روی رت‌های ۲۱ ماهه نشان داد که در حالی که تمرین مقاومتی باعث کاهش سطوح التهابی در قشر مغز و هیپوکامپ می‌شود، تفاوت معنی‌داری در پاسخ التهابی بین گروه هوازی و گروه کنترل مشاهده نشد (۲۲). این یافته ناهمسو ممکن است ناشی از تفاوت در سن حیوانات، مدت تمرین (۷ هفته در مقایسه با ۸ هفته در مطالعه حاضر) یا شدت تمرین باشد و نشان‌دهنده اهمیت توجه به جزئیات پروتکل‌های تمرینی در تفسیر نتایج است. همچنین، نتایج مطالعه هنریک نشان داد که در مقایسه دو مدل تمرینی، تمرین هوازی باعث افزایش سطوح کورتیکال IL-13، IL-6 و IL-17α در مقایسه با تمرین مقاومتی می‌شود که حاکی از پاسخ‌های التهابی افتراقی این دو نوع تمرین در بافت مغز است (۲۲).

در مورد تمرین مقاومتی، مرور سیستماتیک ایاری[۱۸] و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که در مدل‌های حیوانی، تمرینات تردمیل، شنا و مقاومتی می‌توانند با مهار فعال‌سازی NF-κB و قطبش میکروگلیا به سمت فنوتیپ M2 به جای M1، از پیشرفت بیماری آلزایمر جلوگیری کنند (۲۳). با این وجود، مطالعه هنریک[۱۹] و همکاران نشان داد که برخلاف انتظار، تمرین هوازی در مقایسه با تمرین مقاومتی باعث افزایش بیان پروتئین‌های سیگنالینگ سلولی مانند JNK، ERK و Akt در قشر مغز می‌شود که این موضوع نشان‌دهنده تفاوت در مسیرهای مولکولی فعال‌شده توسط این دو نوع تمرین است (۲۲). این یافته ناهمسو با مطالعه حاضر را می‌توان به سطح بررسی (پروتئین در مقایسه با بیان ژن) و نیز تفاوت در نواحی مغزی مورد مطالعه (قشر مغز در مقابل هیپوکامپ) نسبت داد. به نظر می‌رسد هر دو شیوه تمرینی از طریق مسیرهای متفاوت اما همگرا به کاهش التهاب عصبی منجر می‌شوند که در نهایت بیان ژن‌های التهابی را به طور یکسان کاهش می‌دهند.

یکی از یافته‌های جالب توجه پژوهش حاضر که آن را از بسیاری از مطالعات پیشین متمایز می‌سازد، عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار بین اثر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی بر بیان ژن‌های مورد مطالعه بود. همان‌طور که در مرور سیستماتیک ایاری و همکاران (۲۰۲۳) اشاره شده است، در مدل انسانی نیز تمرینات هوازی، مقاومتی و چندگانه همگی در کاهش نوروالتهاب در افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف یا آلزایمر مؤثر هستند (۲۳). همچنین، مرور سیستماتیک دیگری نشان داد که انواع مختلف تمرینات ورزشی می‌توانند سطوح پروتئین واکنشی C و TNF-α را در سالمندان کاهش دهند .این یافته از نظر بالینی حائز اهمیت است، زیرا به متخصصان حوزه سلامت این امکان را می‌دهد که با توجه به شرایط و ترجیحات فرد سالمند، یکی از این دو نوع تمرین یا ترکیبی از آن‌ها را برای کاهش التهاب عصبی تجویز کنند (۲۴).

در سطح سلولی و مولکولی، کاهش بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β به دنبال تمرینات ورزشی را می‌توان با چندین مکانیسم توجیه کرد. ورزش از طریق فعال‌سازیSIRT1 ، می‌تواند پاسخ‌های التهابی را از طریق سرکوب مسیر NF-κB مهار کرده و با افزایش بیان BDNF، عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را بهبود بخشد (۲۵). همچنین، ورزش با کاهش فعال‌سازی میکروگلیا و تغییر تعادل M1/M2 به سمت فنوتیپ ضدالتهابی، از آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی جلوگیری می‌کند (۲۶). در مطالعه ناکانیشی[۲۰] و همکاران (۲۰۲۳)، تمرین طولانی‌مدت از کاهش شناختی وابسته به سن از طریق مهار نوروالتهاب و کاهش میکروگلیای M1و افزایش میکروگلیای M2 در هیپوکامپ جلوگیری کرد (۲۷). از سوی دیگر، تمرین مقاومتی از طریق آزادسازی میوکاین‌های ضدالتهابی و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ متفاوت، به تعدیل پاسخ‌های التهابی کمک می‌کند. کاهش بیان NF-κB که یک فاکتور رونویسی کلیدی در مسیر التهابی است، مستقیماً به کاهش رونویسی ژن‌های هدف آن از جملهIL-1β ، TNF-αو IL-6 منجر می‌شود که این امر نشان‌دهنده تأثیر عمیق ورزش بر آبشار التهابی در سطح رونویسی است.

[1] Henrique [7]
[1] Ayari [8]
[1] Henrique [9]
[2] Nakanishi [0]

یافته‌های شناختی پژوهش حاضر نشان داد که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط، اگرچه تأثیر معنی‌داری بر تمامی متغیرهای شناختی نداشتند، اما بهبود معنی‌دار زمان آویزان شدن در گروه هوازی در مقایسه با کنترل (P= ۰/۰۲۲) و همچنین روند بهبود نسبی در سایر متغیرهای شناختی، هم‌زمان با کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های NF-κB و IL-1β مشاهده گردید. این هم‌زمانی، اگرچه به‌تنهایی نمی‌تواند رابطه‌ی علّی مستقیمی را اثبات کند، اما فرضیه‌ی نقش واسطه‌ای نوروالتهاب در افت شناختی وابسته به سن را تقویت می‌نماید و نشان می‌دهد که هر دو شیوه‌ی تمرینی از طریق کاهش التهاب، می‌توانند به حفظ یا بهبود عملکرد شناختی در سالمندی کمک کنند. این یافته با مطالعات پیشین که کاهش التهاب هیپوکامپ را با بهبود عملکرد شناختی مرتبط دانسته‌اند (۲۵, ۲۷)، همسو می‌باشد. جالب‌توجه آنکه، علی‌رغم تفاوت‌های مکانیسمی این دو نوع تمرین، هر دو به یک اندازه در کاهش التهاب مؤثر بودند که با یافته‌های مرور سیستماتیک ایاری و همکاران (۲۰۲۳) در انسان‌های مبتلا به اختلال شناختی خفیف همخوانی دارد (۲۳).

با توجه به نقش محوری نوروالتهاب در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو وابسته به سن، یافته‌های این پژوهش از دیدگاه بالینی بسیار ارزشمند است. با این حال، پژوهش حاضر با محدودیت‌هایی نیز مواجه بود. مهم‌ترین محدودیت، تمرکز بر بیان تنها دو ژن پیش‌التهابی کلیدی (NF-κB و IL-۱β) در سطح mRNA است. اگرچه این دو ژن محور اصلی مسیر التهابی وابسته به سن در هیپوکامپ محسوب می‌شوند، اما اندازه‌گیری نشانگرهای ضدالتهابی (مانند IL-۱۰) و عوامل نوروتروفیک (مانند BDNF) در سطح پروتئین می‌توانست تصویر کامل‌تری از تعادل التهابی و مکانیسم‌های محافظتی ورزش ارائه دهد. همچنین، عدم اندازه‌گیری سطوح پروتئین‌ها و فعالیت آنزیمی، عدم بررسی گروه تمرین ترکیبی و عدم حضور گروه کنترل جوان (که با توجه به هدف اصلی مطالعه یعنی مقایسه‌ی دو نوع تمرین در بستر سالمندی و با استناد به شواهد قطعی مبنی بر افزایش التهاب در سالمندی، از طراحی حذف گردید) از دیگر محدودیت‌ها هستند. تفاوت در پاسخ‌های التهابی بین دو جنس و مراحل مختلف بیماری نیز نیازمند بررسی در مطالعات آینده است. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، اثرات این دو نوع تمرین بر سطوح پروتئینی، نشانگرهای ضدالتهابی (IL-۱۰)، عوامل نوروتروفیک (BDNF)، تغییرات فنوتیپی میکروگلیا و نیز بررسی گروه‌های تمرین ترکیبی و شدت‌های مختلف تمرینی مدنظر قرار گیرد تا درک جامع‌تری از مکانیسم‌های محافظتی ورزش بر مغز سالمند حاصل شود.

نتایج پژوهش حاضر به‌وضوح نشان می‌دهد که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی با شدت متوسط به طور مؤثری بیان ژن‌های التهابی کلیدی NF-κB و IL-1β را در هیپوکامپ رت‌های سالمند کاهش می‌دهند. اگرچه بهبود عملکرد شناختی عمدتاً در متغیر زمان آویزان شدن در گروه هوازی مشاهده شد، اما هم‌زمانی کاهش التهاب با روند بهبود نسبی در سایر شاخص‌های شناختی، فرضیه‌ی نقش واسطه‌ای نوروالتهاب در افت شناختی وابسته به سن را تقویت می‌کند. با توجه به عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین اثربخشی این دو نوع تمرین، به نظر می‌رسد انتخاب هر یک از این شیوه‌های تمرینی بسته به شرایط و ترجیحات فردی، می‌تواند به عنوان یک استراتژی غیردارویی کارآمد و در دسترس برای تعدیل نوروالتهاب وابسته به سن و در نتیجه حفظ سلامت و عملکرد سیستم عصبی مرکزی در دوران سالمندی مورد استفاده قرار گیرد. یافته‌های این پژوهش بر اهمیت و ضرورت فعالیت بدنی منظم در برنامه‌های مراقبتی و توانبخشی جمعیت سالمند تأکید دارد و می‌تواند مبنایی برای طراحی پروتکل‌های تمرینی هدفمند و ایمن در این گروه سنی باشد. با این حال، تأیید قطعی این یافته‌ها و کاربرد بالینی آن‌ها نیازمند انجام مطالعات تکمیلی با رویکردهای چندوجهی و در سطوح مختلف مولکولی، سلولی و رفتاری است.

پیام مقاله

فعالیت بدنی منظم، چه به‌صورت هوازی و چه به‌صورت مقاومتی با شدت متوسط، با کاهش التهاب عصبی در هیپوکامپ، می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد مؤثر و کم‌هزینه برای حفظ سلامت مغز، بهبود عملکردهای شناختی و مقابله با پیامدهای منفی سالمندی بر سیستم عصبی مرکزی در نظر گرفته شود. بنابراین، گنجاندن هر یک از این دو نوع تمرین در برنامه روزانه سالمندان، یک اقدام پیشگیرانه ارزشمند در برابر اختلالات نورودژنراتیو وابسته به سن محسوب می‌شود.

تشکر و قدردانی

پژوهشگرها مراتب قدردانی خود را از آزمودنی ها که در این طرح ما را یاری فرمودند اعلام می‌دارند.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به طور مساوی در طراحی، اجرا، تحلیل داده ها و نوشتن مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

منابع

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell. 2023;186(2):243-78. . . DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001
2. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14(10):576-90.. https://www.nature.com/articles/s41574-018-0059-4
3. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature medicine. 2019;25(12):1822-32. DOI:https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0
4. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. Nature Reviews Immunology. 2014;14(7):463-77. https://doi.org/10.1038/nri3705
5. 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
6. Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, Colonna M, Schwartz M, Amit I. Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration. Cell. 2018;173(5):1073-81. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.003
7. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nature immunology. 2010;11(5):373-84. https://doi.org/10.1038/ni.1863
8. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF-κB signaling in inflammation. Signal transduction and targeted therapy. 2017;2(1):1-9. https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23
9. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. Cell. 2010;140(6):918-34. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016
10. Chen C, Nakagawa S. Physical activity for cognitive health promotion: An overview of the underlying neurobiological mechanisms. Ageing research reviews. 2023;86:101868. https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101868
11. Wang M, Zhang H, Liang J, Huang J, Chen N. Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease. Journal of neuroinflammation. 2023;20(1):76. https://doi.org/10.1186/s12974-023-02753-6
12. Barad Z, Augusto J, Kelly ÁM. Exercise-induced modulation of neuroinflammation in ageing. The Journal of Physiology. 2023;601(11):2069-83. https://doi.org/10.1113/JP282894

نسخه پیش انتشار

13. Porcher L, Bruckmeier S, Burbano SD, Finnell JE, Gorny N, Klett J, et al. Aging triggers an upregulation of a multitude of cytokines in the male and especially the female rodent hippocampus but more discrete changes in other brain regions. Journal of neuroinflammation. 2021;18(1):219.. https://doi.org/10.1186/s12974-021-02252-6
14. Maher F, Nolan Y, Lynch MA. Downregulation of IL-4-induced signalling in hippocampus contributes to deficits in LTP in the aged rat. Neurobiology of aging. 2005;26(5):717-28. 10.1016/j.neurobiolaging.2004.07.002
15. Leandro CG, Levada AC, HIRABARA S, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, et al. Aprogram of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. Journal of strength and conditioning research. 2007;21(3):751-6. https://www.ovid.com/00124278-200708000-00016
16. de Cássia Marqueti R, Almeida JA, Nakagaki WR, Guzzoni V, Boghi F, Renner A, et al. Resistance training minimizes the biomechanical effects of aging in three different rat tendons. Journal of biomechanics. 2017;53:29-35. 10.1016/j.jbiomech.2016.12.029
17. Oroszi T, Geerts E, de Boer SF, Schoemaker RG, van der Zee EA, Nyakas C. Whole body vibration improves spatial memory, anxiety-like behavior, and motor performance in aged male and female rats. Frontiers in aging neuroscience. 2022;13:801828. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.801828
18. Deacon RM. Measuring the strength of mice. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2013(76):e2610. DOI: 10.3791/2610
19. Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-maze for assessment of spatial working and reference memory in mice. Pre-clinical models: Techniques and protocols: Springer; 2018. p. 105-11. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10
20. Peng J, Chang Z, Wang J, Liao Z, Yang Y, Mu L, et al. Aerobic exercise ameliorates atherosclerosis-induced cognitive impairment via hippocampal IL-33/NF-κB signaling modulation. Frontiers in Physiology. 2025;16:1608268. https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1608268
21. Liu L, Tang J, Liang X, Li Y, Zhu P, Zhou M, et al. Running exercise alleviates hippocampal neuroinflammation and shifts the balance of microglial M1/M2 polarization through adiponectin/AdipoR1 pathway activation in mice exposed to chronic unpredictable stress. Molecular psychiatry. 2024;29(7):2031-42. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02464-1
22. Henrique JS, França EF, dos Santos Cardoso F, Serra FT, de Almeida AA, Fernandes J, et al. Cortical and hippocampal expression of inflammatory and intracellular signaling proteins in aged rats submitted to aerobic and resistance physical training. Experimental Gerontology. 2018;110:284-90. 10.1016/j.exger.2018.06.025
23. Ayari S, Abellard A, Carayol M, Guedj E, Gavarry O. A systematic review of exercise modalities that reduce pro-inflammatory cytokines in humans and animals' models with mild cognitive impairment or dementia. Experimental Gerontology. 2023;175:112141. 10.1016/j.exger.2023.112141
24. Titus J, Bray NW, Kamkar N, Camicioli R, Nagamatsu LS, Speechley M, et al. The role of physical exercise in modulating peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers in older adults: a systematic review and meta-analysis. Mechanisms of ageing and development. 2021;194:111431. 10.1016/j.mad.2021.111431
25. Qiu X, Lu P, Zeng X, Jin S, Chen X. Study on the mechanism for SIRT1 during the process of exercise improving depression. Brain sciences. 2023;13(5):719. https://doi.org/10.3390/brainsci13050719
26. Mee-Inta O, Zhao Z-W, Kuo Y-M. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. Cells. 2019;8(7):691. https://doi.org/10.3390/cells8070691
27. Nakanishi K, Norimatsu K, Tani A, Matsuoka T, Matsuzaki R, Kakimoto S, et al. Effects of early exercise intervention and exercise cessation on neuronal loss and neuroinflammation in a senescence-accelerated mouse prone 8. Neuroscience Letters. 2023;808:137297. 10.1016/j.neulet.2023.137297