

Original Article

## The effect of aerobic exercise along with living in enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of Elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease

Mozhgan Abdullahzadeh<sup>1</sup>, Behrouz Abdoli<sup>1\*</sup>, Rana Fayaz Milani<sup>2</sup>

1. Department of Cognitive, Behavioral and Technology in Sports, Faculty of Sports Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

2. Department of Biological Sciences in Sport, Faculty of Sports Sciences and Health, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

### Abstract

**Background and Purpose:** The effect of physical activity and living in enriched environment on some cognitive mechanisms in Alzheimer's disease (AD) is not yet well understood. Therefore, this study aimed to investigate the effect of aerobic training along with enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 30 elderly female Wistar rats with twenty-one-month-old and average weight of  $260 \pm 20$  grams were used and divided into 6 groups: control-healthy, Alzheimer's, sham group, Alzheimer's + aerobic exercise (treadmill), Alzheimer's + enriched environment, Alzheimer's + enriched environment + aerobic exercise (treadmill). Rats in the training groups performed two 15-min sessions with 5-minute passive rest at a speed of 10 m/min in the first and second weeks. In the third week, they performed three sessions at a speed of 15 m/min with a 5-min break, and in the fourth week, four sessions per day at a speed of 15 m/min with a 5-min break. In the enriched environment group, the animals were kept in a plexiglass material larger than the standard cage ( $60 \times 50 \times 70$  cm<sup>3</sup>). In these cages, devices such as ladders, hollow pipes, wooden blocks and plastic toys were placed. In Alzheimer's groups, rats were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (80 mg/kg) and xylazine (20 mg/kg). Then, Alzheimer's A $\beta$  was induced by intracerebroventricular injections (10 $\mu$ g/rat). Spatial memory was measured by Morris water maze, brain derived neurotrophic factor (BDNF) and Trk-B by western blot. In a pilot study in order to evaluate the spatial memory of rats, one week after beta-amyloid injection, all rats were divided into Alzheimer's and control groups. Rats were trained in the maze for four days and the mean percentage permanence in the platform area was recorded. The results of the independent t-test showed that there is a significant difference between the control group and Alzheimer's group ( $P=0.0152$ ). Therefore, One-way analysis of variance with Tukey's post-hoc test ( $P<0.05$ ) were used to analyze the data.

**Results:** BDNF increased in all groups significantly ( $P<0.001$ ), and comparisons between groups were significant except for control vs sham ( $P=0.27$ ) and Alzheimer's vs Aerobic Alzheimer's ( $P=0.20$ ) groups. Trk-B increased in all groups and between-group comparisons were significant except for control vs sham ( $P=0.22$ ), aerobic Alzheimer's vs Alzheimer's enriched environment ( $P=0.32$ ). However, for spatial memory only between-group comparisons for Alzheimer's vs control ( $P=0.02$ ), and Alzheimer's vs Alzheimer's + enriched environment + aerobic training ( $P<0.001$ ) groups were significant.

**Conclusion:** Based on the findings, it can be concluded that aerobic exercise and living in enriched environment can be effective on the spatial memory of elderly Alzheimer's rats through the increase of neurotrophic factors

**Keywords:** Aerobic Exercise, Alzheimer, Enriched Environment, Memory, BDNF, Elderly

**How to cite this article:** Abdullahzadeh M, Abdoli B, Fayaz Milani R. The effect of aerobic exercise along with living in enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of Elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease. J Sport Exerc Physiol. 2024;17(1):29-44.

\* Corresponding Author Email Address: B-Abdoli@sbu.ac.ir  
<https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.234525.1221>

Received: 22/01/2024

Revised: 07/02/2024

Accepted: 18/02/2024



Copyright: © 2024 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/>.

## تأثیر یک دوره تمرین هوازی و زندگی در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر حافظه فضایی و عامل نوتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند مبتلا به آلزایمر

مژگان عبدالله‌زاده<sup>۱</sup>، بهروز عبدلی<sup>۱\*</sup>، رعنا فیاض میلانی<sup>۲</sup>

۱. گروه علوم شناختی، رفتاری و فناوری در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** تأثیر تمرین و محیط غنی بر برخی سازوکارهای درگیر در بیماری آلزایمر به‌خوبی شناخته نشده است. از این‌رو هدف از این تحقیق بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی و زندگی در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر حافظه فضایی و عامل نوتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند مبتلا به آلزایمر بود.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق تجربی ۳۰ رأس موش صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند ۲۱ ماهه و با میانگین وزنی  $220 \pm 260$  گرم در شش گروه، کنترل-سالم، آلزایمر، گروه شم، آلزایمر + تمرین هوازی (تردمیل)، آلزایمر + محیط غنی، آلزایمر + محیط غنی شده + تمرین هوازی (تردمیل) قرار گرفتند. موش‌ها در هفته اول و دوم دو جلسه ۱۵ دقیقه‌ای با استراحت غیرفعال پنج‌دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، در هفته سوم سه جلسه با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با استراحت پنج‌دقیقه‌ای و در هفته چهارم چهار جلسه با سرعت ۱۵ متر بر ثانیه با استراحت پنج‌دقیقه‌ای در روز به تمرین پرداختند. در گروه محیط غنی‌سازی شده حرکتی حیوانات در یک جنس پلکسی گلاس بزرگ‌تر از قفس استاندارد به ابعاد ( $60 \times 50 \times 70 \text{ cm}^3$ ) نگهداری شدند. در این قفس‌ها وسایلی مانند نردبان (سطح شیبدار)، لوله‌های توخالی، بلوک‌های چوبی و اسباب‌بازی‌های پلاستیکی قرار داده شد. در گروه‌های آلزایمر موش‌ها به‌وسیله تزریق کتامین ( $80$  میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلین ( $20$  میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت درون‌صفاقی بی‌هوش شدند. سپس با تزریق‌های داخل‌بطنی مغزی ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ )  $\text{A}\beta$  آلزایمر القا شد. حافظه فضایی با آزمون ماز آبی موریس،  $\text{BDNF}$  و  $\text{Trk-B}$  به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شدند. در مطالعه مقدماتی به‌منظور ارزیابی حافظه فضایی موش‌ها یک هفته پس از تزریق بتا‌آمیلوئید تمامی موش‌ها در دو گروه آلزایمر و کنترل قرار گرفتند. موش‌ها طی چهار روز در ماز آموزش دیدند و میانگین درصد ماندگاری در محدوده سکو تعیین شد. آزمون تی مستقل نشان داد تفاوت معناداری در گروه کنترل و آلزایمر وجود دارد ( $P=0/0152$ )، بنابراین یک هفته پس از تزریق داخل هیپوکمپی بتا‌آمیلوئید، حافظه فضایی در موش‌ها دچار اختلال شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی ( $P<0/05$ ) استفاده شد.

**نتایج:** متغیر  $\text{BDNF}$  در تمامی گروه‌ها افزایش یافت. به‌جز گروه‌های کنترل-شم ( $P=0/27$ )، آلزایمر-آلزایمر هوازی ( $P=0/20$ )، در تمامی گروه‌ها معنادار بود. متغیر  $\text{Trk-B}$  در تمامی گروه‌ها افزایش یافت. به‌جز کنترل-شم ( $P=0/22$ ) آلزایمر هوازی-آلزایمر محیط غنی ( $P=0/32$ ) در تمامی گروه‌ها معنی‌دار بود. و متغیر حافظه فقط در گروه‌های آلزایمر-کنترل ( $P=0/02$ ) و آلزایمر-آلزایمر محیط غنی تمرین هوازی ( $P<0/001$ ) معنادار بودند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات هوازی و زندگی در محیط غنی‌سازی شده حرکتی از طریق افزایش عوامل نوتروفیک و گیرنده آنها می‌تواند بر حافظه فضایی موش‌های آلزایمری سالمند مؤثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین هوازی، آلزایمر، محیط غنی‌سازی شده، حافظه،  $\text{BDNF}$ ، سالمندی

**نحوه استناد به این مقاله:** عبدالله‌زاده م، عبدلی ب، فیاض میلانی ر. تأثیر یک دوره تمرین هوازی و زندگی در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر حافظه فضایی و عامل نوتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند مبتلا به آلزایمر. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۳؛ ۱۷(۱): ۲۹-۴۴.

\* رایانامه نویسنده مسئول: B-Abdoli@sbu.ac.ir

## مقدمه

بیمار آلزایمر، بیماری پیشرونده و یک اختلال مغزی مزمن است که به مرور سبب از دست رفتن شناخت، استدلال، انتزاع، زبان و مهارت‌های رفتاری و در نهایت وابستگی به مراقبان برای فعالیت‌های زندگی روزمره می‌شود. افزایش جمعیت، افزایش طول عمر و رفاه مالی نگرانی‌هایی را در زمینه زوال عقل گسترده در میان جمعیت سالخورده در دهه‌های آینده ایجاد کرده است (۱). در حال حاضر، ۲۶ میلیون بیمار AD در سراسر جهان وجود دارد و تخمین زده می‌شود که این تعداد تا سال ۲۰۵۰ به حدود ۱۰۶ میلیون نفر برسد که نگرانی‌های جدی اخلاقی، اقتصادی، بالینی و اجتماعی را برانگیخته است (۲). با افزایش چشمگیر شمار مبتلایان به بیماری آلزایمر نیاز به روش‌های درمانی جدیدی است که هم مؤثر بوده و هم بهینه باشند، چراکه تجهیزات مورد نیاز افراد آلزایمر کمیاب و محدودند. بنابراین نیاز به ارائه رویکردهایی است که از ابتلا به این بیماری پیشگیری کند (۳). به دلیل کمبود روش‌های دارویی به منظور پیشگیری و بهبود بیماری اختلالات شناختی در افراد مستعد، روش‌های درمانی غیردارویی مانند تمرین ضروری به نظر می‌رسد. شناخت سازوکارهای درگیر در این بیمار می‌تواند به ارائه روش‌های درمانی جدید کمک کند. سازوکار زیربنایی در بیماری آلزایمر شامل تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا و درهم تنیدگی‌های نوروفیبریلاری در مغز است که به مرگ نورون‌ها و اختلال عملکرد سیناپسی منجر می‌شود (۴). BDNF یک نوروتروفین است که نقش مهمی در ارتقای بقای نورون‌ها، شکل‌پذیری سیناپسی و نوروژنز دارد. BDNF، رشد و بقای نورون‌ها و انعطاف‌پذیری سیناپسی را افزایش می‌دهد، آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی را تعدیل می‌کند (۵). چندین تحقیق بیان کرده‌اند که تمرین

هوازی به افزایش سطح BDNF در مغز منجر می‌شود. بنابراین تمرین هوازی از طریق نقش محافظتی نورون‌ها و همچنین نروپلاستیسیته نقش مهمی در درمان بیماری آلزایمر با افزایش سطح BDNF دارد (۶). شرکت منظم در تمرینات هوازی سبب بهبود عملکرد شناختی، افزایش حجم هیپوکمپ و افزایش پلاستیسیته سیناپسی می‌شود. بنابراین، تمرینات هوازی ممکن است یک استراتژی درمانی بالقوه برای افراد مبتلا به بیماری آلزایمر با ارتقاء محافظت عصبی و انعطاف‌پذیری عصبی از طریق تنظیم مثبت BDNF ارائه دهد (۷) این تأثیر از طریق تنظیم میزان BDNF انجام می‌شود. تمرین هوازی به افزایش سطح محیطی BDNF منجر می‌شود که می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند و وارد سیستم عصبی مرکزی شود (۸). در مغز افزایش BDNF سبب رشد نورون‌ها، افزایش پلاستیسیته سیناپسی و تنظیم ترشح انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌شود. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند تمرین مقاومتی نیز سبب افزایش سطح BDNF در موش‌های دیابتی شده است (۹). برای افزایش سطح BDNF علاوه بر تمرین هوازی، محیط غنی‌شده تأثیرات مثبتی بر سلامت مغز و عملکرد شناختی دارد (۱۰). محیط غنی هم در مدل‌های آلزایمر انسانی و هم در مدل‌های حیوانی پیشنهاد شده است (۱۱). این محیط پتانسیل این را دارد تا اختلالات شناختی را همراه با کنترل میزان آمیلوئید بتا بهبود بخشد (۱۲). اغلب تحقیقات انجام‌گرفته به بررسی محیط غنی همراه با سایر متغیرها پرداخته‌اند، بنابراین مشخص کردن سهم محیط غنی در بهبود اختلالات شناختی قدری مشکل به نظر می‌رسد. محیط غنی‌شده به محیطی پیچیده و محرک اطلاق می‌شود که تجارب مختلف حسی، شناختی و اجتماعی را فراهم می‌کند. این نوع محیط

و بیان گیرنده تیروزین کیناز (TrkB) در موش صحرایی منجر می‌شود (۱۵). تمرین ترکیبی و فعالیت بدنی داوطلبانه در محیط غنی‌شده در طول دوره قبل از بلوغ می‌تواند به‌طور مؤثر سطح پروتئین BDNF و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را در مغز افزایش دهد و سبب تقویت انعطاف‌پذیری مغز شود (۱۸). مشخص شده است که تمرینات مقاومتی به مدت هشت هفته سبب افزایش بیان BDNF، نوروتروفین-۳ (NT3)، فاکتور رشد عصبی (NGF)، TrkA و TrkB در موش‌های مدل آلزایمر می‌شود (۱۹). به‌طور کلی، این پژوهش نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی می‌تواند به‌عنوان یک روش برای کمک به بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر استفاده شود و پیشنهاد می‌کند تحقیقات بیشتری برای بررسی سایر جنبه‌های بالینی این بیماران مورد نیاز است.

بیماری آلزایمر در زنان شیوع بیشتری نسبت به مردان دارد. به‌طور متوسط زنان طول عمر بیشتری نسبت به مردان دارند، بنابراین یکی از دلایل شیوع بیشتر ممکن است طول عمر بیشتر باشد. بیماری آلزایمر در دوران یائسگی نیز بیشتر دیده می‌شود (۲۰). یکی دیگر از عوامل مورد بررسی در این پژوهش اثر تمرین هوازی و محیط غنی بر حافظه است. نشان داده شده است که تمرین همراه با محیط غنی‌شده سبب افزایش یادگیری و توانایی حافظه در موش‌ها می‌شود. مداخله همزمان شناختی- فیزیکی (ترکیبی از تمرین و غنی‌سازی محیطی) در موش‌های صحرایی به عملکرد بهتری در حافظه فضایی نسبت به گروه تمرین و یا گروه محیط غنی‌شده منجر می‌شود (۱). همچنین تمرین موجب افزایش بیان ژن BDNF و گیرنده TrkB در موش‌های صحرایی مدل آلزایمر می‌شود. نشان داده شده است که تمرین سبب بهبود یادگیری و حافظه در

باعث تحریک حسی، حرکتی و شناختی می‌شود که می‌تواند به افزایش نورونز، افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی و بهبود عملکرد شناختی منجر شود (۱۳) (واکرو و همکاران، ۲۰۲۳). تحقیقات حیوانی نشان داده است که قرار گرفتن در محیط غنی‌شده سبب افزایش سطوح BDNF در مغز می‌شود (۱۴). اعتقاد بر این است که افزایش سطوح BDNF مسئول بهبودهای مشاهده‌شده در عملکرد شناختی و انعطاف‌پذیری عصبی است. به‌طور مشابه، تحقیقات روی انسان نشان داده است که قرار گرفتن در معرض محیط غنی‌شده با افزایش سطح BDNF مرتبط است (۱۵). این عامل محیطی ممکن است رویکرد امیدوارکننده‌ای برای افزایش سطح BDNF در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر باشد (۱۶). ترکیبی از تمرین هوازی و محیط غنی‌شده ممکن است اثر هم‌افزایی بر سطوح BDNF در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر داشته باشد. هر دو مداخله به‌طور مستقل سطوح BDNF را افزایش می‌دهند، اما اثر ترکیبی ممکن است بیشتر از مجموع تأثیرات فردی باشد. تحقیقات حیوانی نشان داده است که ترکیب ورزش هوازی و محیط غنی‌شده به افزایش قوی‌تری در سطوح BDNF در مقایسه با هر یک از مداخلات به‌تنهایی منجر می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که ترکیب تمرین هوازی و محیط غنی‌شده ممکن است تأثیرات افزایشی یا حتی هم‌افزایی بر سطوح BDNF در بیماری آلزایمر داشته باشد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن سازوکارهای خاص زیربنای این تعامل مورد نیاز است. اما پژوهش‌های محدود نشان داده‌اند که ترکیب محیط غنی‌شده و تمرین هوازی سبب بهبود حافظه فضایی و تقویت پروتئین پیش‌سیناپتیک، سیناپتوفیزین در ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌شود (۱۷). این ترکیب به تنظیم بالا بودن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)

چهار هفته پس از القای آلزایمر اجرا شد و برای تقسیم‌بندی موش‌ها برای تعیین گروه‌بندی از روش ABBA استفاده شد، به این صورت که ابتدا تمامی موش‌ها وزن‌کشی و گروه‌بندی شدند که میانگین وزنی گروه‌ها با هم برابر شد و نشان‌دهنده تساوی وزنی در گروه‌هاست.

در هر گروه پنج موش قرار داشت. به دلیل اثر جنسیت، تنها یک جنسیت موردنظر قرار گرفت. سعی شد متغیرهای تحقیق تا حد ممکن کنترل شود. این متغیرها شامل آب و غذای در دسترس، دما و رطوبت یکسان، جنسیت و زمان تمرین یکسان و محل نگهداری یکسان قفس‌های پلی‌کربناتی در حیوان‌خانه آزمایشگاه مرکز بافت و ژن پاسارگاد بود.

روش اجرای پژوهش: موش‌های گروه‌های تمرین روی نوار گردان با شیب صفر درجه به مدت چهار هفته و هر هفته پنج روز به تمرین پرداختند. موش‌ها در دو جلسه ۱۵ دقیقه‌ای با استراحت غیرفعال پنج دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی نوار گردان دویدند. موش‌ها در هفته سوم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با استراحت پنج دقیقه‌ای سه جلسه تمرین کردند. در هفته چهارم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با استراحت پنج دقیقه‌ای در چهار جلسه در روز به تمرین پرداختند. با شوک بادی ضعیف به گونه‌ای که در موش‌ها استرس ایجاد نشود، حیوانات به دویدن تشویق شدند (۲۱).

در گروه محیط غنی حیوانات در یک جنس پلکسی گلاس بزرگ‌تر از قفس استاندارد به ابعاد  $60 \times 50 \times 70$  (cm<sup>3</sup>) نگهداری شدند. در این قفس‌ها وسایلی مانند نردبان (سطح شیبدار)، لوله‌های توخالی، بلوک‌های چوبی و اسباب‌بازی‌های پلاستیکی قرار داده شد. وسایل مورد استفاده برای غنی کردن محیط، هر چند روز یک‌بار در بین قفس‌ها جابه‌جا شد تا به دلیل تازگی آن‌ها، حس کنجکاوی حیوانات بیشتر برانگیخته شود.

موش‌های آلزایمری می‌شود (۱۹). با توجه به نتایج موجود در خصوص نوع تمرین، شدت تمرین و ترکیب این دو مورد با محیط غنی به تحقیقات بیشتری نیاز است. اغلب پژوهش‌های موجود به بررسی تمرین و محیط غنی به تنهایی پرداخته‌اند و پژوهش‌های محدودی دو متغیر با یکدیگر و اثر ترکیبی آنها را مورد توجه قرار داده‌اند. بنابراین هدف این پژوهش بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی با زندگی در محیط غنی‌سازی حرکتی پس از القای آلزایمر بر تغییرات مرتبط با فرایند حافظه در موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار سالمند است.

## روش پژوهش

**نمونه‌های پژوهش:** پژوهش حاضر از نوع کاربردی و به روش تجربی است، که با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل انجام گرفت. از ۳۰ رأس موش صحرایی ماده نژاد ویستار ۲۱ ماهه و با میانگین وزنی  $20 \pm 33.5$  گرم استفاده شد. موش‌ها در درجه حرارت محیط  $23 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد و رطوبت  $10 \pm 50$  درصد با دوره نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در حیوان‌خانه آزمایشگاه نگهداری شدند. در ضمن تمام اصول اخلاقی کار با موش‌های صحرایی بر اساس معاهده هلسینکی و زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه شهید بهشتی و با شناسه اخلاق IR.UT.SPORT.REC.1401.007 انجام گرفت.

**روش اجرای پژوهش:** موش‌ها به صورت تصادفی به شش گروه شامل ۱. کنترل سالم، ۲. کنترل مبتلا به آلزایمر، ۳. آلزایمری شده همراه با تمرین هوازی، ۴. آلزایمری شده همراه با محیط غنی‌سازی شده و ۵. آلزایمری شده همراه با تمرین هوازی و محیط غنی تقسیم شدند. همچنین پنج سر موش صحرایی به عنوان گروه شم برای بررسی اثر جراحی و تزریق سالین در بطن مغز قرار گرفتند. این تحقیق به مدت

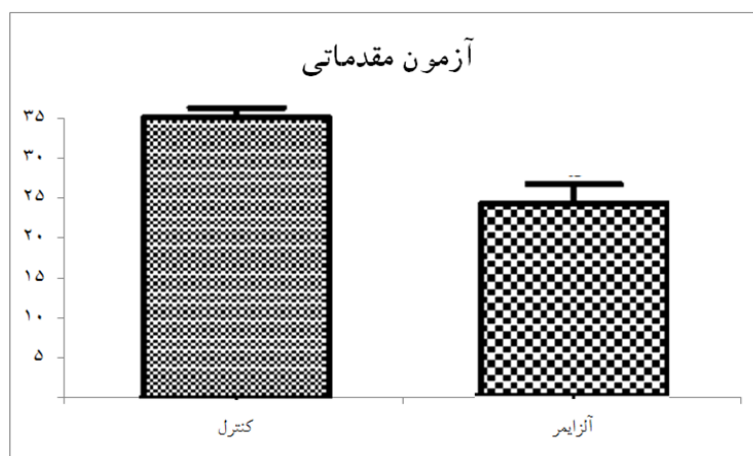
کانول با سوزن‌های تزریق (گیج ۲۷) که توسط لوله‌های پلی‌اتیلن متصل (Stoelting PE20) به میکروسرنج دو میکرولیتری همیلتون انجام گرفت. تزریق‌ها (حجم کل دو میکرولیتر) در مدت چهار دقیقه به صورت دوطرفه (یک میکرولیتر در هر طرف) انجام گرفت و سوزن‌های تزریق به آرامی خارج شدند (۲۳).

برای اطمینان از القای آلزایمر در مطالعه مقدماتی (شکل ۱) به منظور ارزیابی حافظه فضایی موش‌ها یک هفته پس از تزریق بتا آمیلوئید تمامی موش‌ها در دو گروه آلزایمر و کنترل قرار گرفتند که نتایج آزمون ماز آبی موریس در نمودار زیر نشان داده شده است. موش‌ها طی چهار روز در ماز آموزش دیدند و میانگین درصد ماندگاری در محدوده سکو تعیین شد. نتایج آزمون تی مستقل نشان داد تفاوت معناداری در گروه کنترل و آلزایمر وجود دارد ( $P=0/0152$ )، بنابراین یک هفته پس از تزریق داخل هیپوکامپی بتا آمیلوئید، یادگیری فضایی در موش‌ها دچار اختلال شد.

در طول دوره نگهداری، آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت و بطری آب و قفس‌ها هر دو تا سه روز یک‌بار شست‌وشو شد (۲۲).

در گروه‌های آلزایمر، آلزایمر القا شد، به این صورت که موش‌ها به وسیله تزریق کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت درون‌صفافی بی‌هوش شدند. پس از بی‌هوشی موی سر آنها تراشیده شده و سر آنها به وسیله دستگاه استریوتاکس ثابت شد تا امکان اعمال جراحی روی آن ایجاد شود. ناحیه سر ضد عفونی شده و با تیغ بیستوری یک برش طولی ایجاد شد. به دنبال آن بافت‌های زیرجلدی کنار زده شد تا استخوان جمجمه در معرض دید قرار بگیرد. با استفاده از اطلس پاکسینوس مکان موردنظر در مغز موش علامت‌گذاری شد (Bregma: -0.9 mm AP;  $\pm 1.4$  mm ML; -2.5 mm DV relative to the dura).

از مته برای سوراخ کردن ناحیه موردنظر استفاده شد. تزریق‌های داخل‌بطنی مغزی  $A\beta$  (10 $\mu$ g/rat) از طریق



شکل ۱. میانگین زمان سپری شده در ربع سکو در دو گروه بر حسب ثانیه

و مغز کامل استخراج شد. سپس، با احتیاط هیپوکامپ از بقیه بافت مغز جدا و با ترازوی دیجیتالی وزن شد. پس از آن توسط نیتروژن مایع منجمد شدند و برای تجزیه و تحلیل بعدی به یخچال ۸۰- سانتی‌گراد منتقل شد. با استفاده از وسترن بلات بیان پروتئین‌های

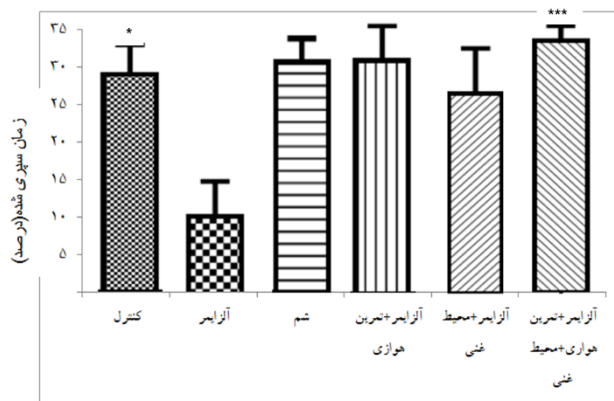
روش‌های آزمایشگاهی: ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در مرحله پس‌آماده‌سازی موش‌های صحرائی حاضر در هر گروه از طریق تزریق درون‌صفافی ترکیب کتامین ۱۰۰mg/kg و زایلازین ۱۰mg/kg بی‌هوش شدند. سر حیوان به وسیله دستگاه گیوتین جدا

## نتایج

نتایج آزمون آنالیز واریانس یکطرفه در بین شش گروه از موش‌ها نشان می‌دهد که در سطح خطای کمتر از ۵ درصد و با ۹۵ درصد اطمینان بین حافظه  $(P < 0.001)$ ، BDNF  $(P < 0.001)$  و  $(P < 0.001)$  Trk-B در شش گروه تفاوت معناداری وجود دارد. از این رو می‌توان نتیجه گرفت یک دوره تمرین هوازی همراه با غنی‌سازی محیط پس از القای آلزایمر بر حافظه سطح Trk-B و BDNF مغز موش‌های صحرایی ماده سالمند نژاد ویستار تأثیر دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد حافظه فضایی موش‌ها در گروه‌های آلزایمر-کنترل  $(P = 0.02)$  و آلزایمر-آلزایمر محیط غنی تمرین هوازی  $(P < 0.001)$  معنادار است.

BDNF و Trk B بررسی شد.

**تحلیل آماری:** از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و تنظیم جدول‌ها استفاده شد. توصیف داده‌ها بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شد. برای بررسی طبیعی بودن توزیع یافته‌های تحقیق از آزمون کولموگروف-اسمیرنف استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل استنباطی یافته‌های تحقیق ابتدا با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکراهه تفاوت بین گروه‌ها ارزیابی شد و برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. داده‌های تحقیق حاضر با استفاده از Graphpad prism نسخه ۸ در سطح معناداری  $(P < 0.05)$  تجزیه و تحلیل شد.



شکل ۲. میانگین زمان سپری شده در ربع سکو در گروه‌ها بر حسب ثانیه

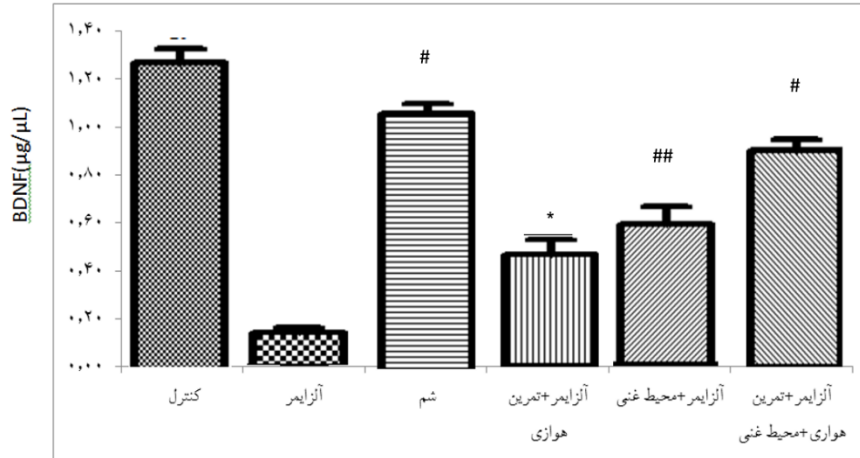
$(P < 0.001)$ \* و  $(P < 0.01)$ \*\* و  $(P < 0.05)$ \*\*\*

$(P < 0.001)$ \* و  $(P < 0.01)$ \*\* و  $(P < 0.05)$ \*\*\*، معنادار نسبت به گروه کنترل سالم

$(P < 0.001)$ # و  $(P < 0.01)$ ## و  $(P < 0.05)$ ###، معنادار نسبت به گروه آلزایمر

محیط غنی تمرین هوازی  $(P < 0.001)$ ، شم-آلزایمر هوازی  $(P < 0.0001)$ ، شم-آلزایمر محیط غنی  $(P < 0.0001)$ ، شم-آلزایمر محیط غنی هوازی  $(P < 0.01)$ ، آلزایمر هوازی-آلزایمر محیط غنی  $(P < 0.01)$ ، آلزایمر محیط غنی-آلزایمر محیط غنی هوازی  $(P < 0.01)$ ، معنادار است و در گروه‌های کنترل-شم  $(P = 0.27)$ ، آلزایمر-آلزایمر هوازی  $(P = 0.20)$  معنادار نیست.

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میزان گیرنده BDNF بافت هیپوکامپ موش‌ها در گروه‌ها تفاوت معناداری را نشان می‌دهد. تفاوت میان گروه‌های آلزایمر-کنترل  $(P < 0.001)$ ، کنترل-آلزایمر هوازی  $(P < 0.001)$ ، کنترل-آلزایمر محیط غنی  $(P < 0.001)$ ، کنترل-آلزایمر محیط غنی هوازی  $(P < 0.001)$ ، آلزایمر-شم  $(P < 0.0001)$ ، آلزایمر-آلزایمر محیط غنی  $(P < 0.01)$ ، آلزایمر-آلزایمر



شکل ۳. میانگین پروتئین BDNF در گروه‌های تحقیق

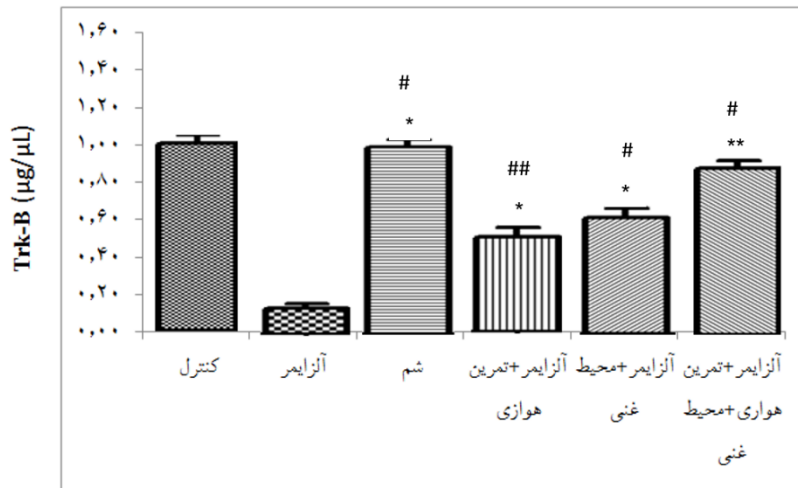
$(P<0/001)^*$  و  $(P<0/01)^{**}$  و  $(P<0/05)^{***}$

$(P<0/001)^*$  و  $(P<0/01)^{**}$  و  $(P<0/05)^{***}$ ، معنادار نسبت به گروه کنترل سالم

$(P<0/001)^*$  و  $(P<0/01)^{**}$  و  $(P<0/05)^{***}$  معنادار نسبت به گروه آلزایمر

غنی  $(P<0/0001)$ ، آلزایمر-آلزایمر محیط غنی  
 تمرین هوازی  $(P<0/001)$ ، شم-آلزایمر هوازی  
 $(P<0/0001)$ ، شم-آلزایمر محیط غنی  
 $(P<0/0001)$ ، شم-آلزایمر محیط غنی هوازی  
 $(P<0/01)$ ، آلزایمر محیط غنی-آلزایمر محیط غنی  
 هوازی  $(P<0/01)$ ، معنادار است و فقط در گروه‌های  
 کنترل-شم  $(P=0/22)$  و آلزایمر هوازی-آلزایمر  
 محیط غنی  $(P=0/32)$  معنادار نیست.

نتایج آزمون تعقیبی توکی در نمودار ۴ میزان گیرنده  
 Trk-B بافت هیپوکمپ موش‌ها در گروه‌ها تفاوت  
 معناداری را نشان می‌دهد. تفاوت میان گروه‌های  
 آلزایمر-کنترل  $(P<0/001)$ ، کنترل-آلزایمر هوازی  
 $(P<0/001)$ ، کنترل-آلزایمر محیط غنی  
 $(P<0/001)$ ، کنترل-آلزایمر محیط غنی هوازی  
 $(P<0/01)$ ، آلزایمر-شم  $(P<0/0001)$ ، آلزایمر-  
 آلزایمر هوازی  $(P<0/01)$ ، آلزایمر-آلزایمر محیط



شکل ۴. میانگین گیرنده Trk-B در گروه‌های تحقیق

$(P<0/001)^*$  و  $(P<0/01)^{**}$  و  $(P<0/05)^{***}$

$(P<0/001)^*$  و  $(P<0/01)^{**}$  و  $(P<0/05)^{***}$ ، معنادار نسبت به گروه کنترل سالم

$(P<0/001)^*$  و  $(P<0/01)^{**}$  و  $(P<0/05)^{***}$  معنادار نسبت به گروه آلزایمر



## بحث و نتیجه‌گیری

داده‌های پژوهشی تأییدکننده این نظریه هستند که فعالیت بدنی سبب حفظ و حتی بهبود عملکردهای شناختی و حرکتی در افراد می‌شود و نیز اینکه فعالیت بدنی می‌تواند موجب کند شدن پیشرفت آسیب‌شناختی شود (۲۴). نشان داده شده است که تمرین هوازی موجب بهبود یادگیری و حافظه در هر دو مدل حیوانی و انسانی می‌شود. در مدل‌های حیوانی، محیط‌های غنی‌شده و ورزش داوطلبانه برای بهبود عملکرد در یادگیری و حافظه توصیه شده است (۲۵). تحقیقات متعددی با استفاده از روش‌های متفاوت مانند آزمون ماز آبی موریس (Morris water maze)، Y-maze، ماز (Y-maze)، ماز آرم راددیال (radial arm maze) بیان کرده‌اند که تمرین هوازی سبب بهبود حافظه فضایی در موش‌ها می‌شود (۲۶، ۲۷). تمرین هوازی اثر محافظتی عصبی دارد، خطر ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو را کاهش و سلامت مغز را ارتقا می‌دهد. تمرین هوازی جریان خون را به مغز افزایش داده و اکسیژن و مواد مغذی بیشتری را برای حمایت از عملکرد بهینه مغز تحویل می‌دهد. این بهبود جریان خون سبب افزایش فرایندهای شناختی، از جمله یادگیری و حافظه می‌شود (۲۸). ناسیمتو و همکاران گزارش کردند که ۱۶ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی موجب افزایش سطح پروتئین BDNF و عملکرد شناختی در افراد مسن با اختلالات خفیف شناختی می‌شود (۲۹). نتایج پژوهش اوصالی و همکاران نشان داد سطح BDNF و حافظه پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی افزایش یافتند (۳۰). نتایج تحقیق شیروانی و همکاران نشان داد تمرین می‌تواند بر عوامل محافظتی و سیستم آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های عصبی تأثیر بگذارد. در این تحقیق ۳۲ موش صحرایی نر ویستار بررسی شد که به گروه کنترل و تمرینی تقسیم شدند. حیوانات تحت تمرینات با شدت کم، متوسط و بالا قرار گرفتند. سطح CDNF، SOD و MDA در قشر

مغز با استفاده از روش ELISA و اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که تمرینات با شدت بالا در مقایسه با تمرینات با شدت کم و متوسط مزایای بیشتری دارد. این پژوهش نیز نشان داد تمرین هوازی به‌تنهایی نیز بر سطح BDNF تأثیرگذار است که از این حیث با نتایج پژوهش ناسیمیتو و همکاران، اوصالی و همکاران همسوست. با این حال، تمرینات هوازی می‌تواند تحت تأثیر محیط قرار گیرد (۳۱). در تحقیقی با مقایسه تمرینات هوازی در محیط‌های شهری و روستایی، عملکرد شناختی در وظیفه استروپ در محیط شهری با آلودگی هوای مرتبط با ترافیک بالا بهبود نیافته است (۳۲). بنابراین، درحالی‌که تمرین هوازی می‌تواند تأثیرات مثبتی بر یادگیری و حافظه داشته باشد، محیطی که تمرین در آن انجام می‌شود نیز ممکن است در اثربخشی آن نقش داشته باشد.

پژوهش‌های مشابهی نیز با قرار دان موش‌های صحرایی در محیط غنی با روش‌های متفاوت بیان کرده‌اند که این محیط در کاهش تأثیرات کاهش شناخت وابسته به سن و حافظه فضایی تأثیر مثبتی دارد (۳۳). محیط غنی انتشار هورمون‌های استرس، مانند کورتیکوسترون، سطح استرس را کاهش می‌دهد. سطح استرس پایین می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشد و عملکرد یادگیری و حافظه را افزایش دهد (۲۸). نتایج تحقیق دیا و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که ترکیب تمرین هوازی و محیط غنی تأثیر بیشتری بر حافظه فضایی موش‌ها داشته است. نتایج پژوهش حاضر نیز نشان می‌دهد ترکیب تمرین هوازی و محیط غنی تأثیر بیشتری بر حافظه داشته است، بنابراین با نتایج پژوهش دیا و همکاران همسوست (۱۷).

برخی پژوهش‌ها نیز با مدل‌های آلزایمر انجام گرفته است. در پژوهشی با استفاده از مدل بیماری آلزایمر (AD)، تمرین تناوبی مزمن با شدت بالا (HIIT) به بهبود حرکتی، یادگیری و حافظه و همچنین افزایش

اثر منفی لاکوزامید بر عملکردهای شناختی در موش صحرایی است. سطح کورتیکوسترون در موش‌های کم‌تحرک تحت درمان با LCM در مقایسه با موش‌های کم‌تحرک تحت درمان با سالیین کمتر بود (۲۸). نتایج این پژوهش‌ها نیز به افزایش سطح BDNF-TrkB منجر شد که با نتایج پژوهش میچيلا و همکاران و این پژوهش همسوست. تمرین هوازی بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را در هیپوکمپ، ناحیه‌ای از مغز که برای یادگیری و حافظه مهم است، افزایش می‌دهد. BDNF رشد و بقای نورون‌ها را ترویج می‌کند و نقش مهمی در انعطاف‌پذیری سیناپسی دارد که برای یادگیری و فرایندهای حافظه ضروری است. یکی از سازوکارهای درگیر در افزایش حافظه ارتقای سطح BDNF در هیپوکمپ است (۳۶). ارتباط پیشنهادی بین BDNF، ورزش و شناخت، پیامدهای درمانی حیاتی برای پیشگیری و بهبود از دست دادن حافظه و اختلال حافظه در آلزایمر دارد. نتایج تحقیق بردلی و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که تمرین و تزریق BDNF هم شناخت را بهبود می‌بخشد و هم آنزیم‌های پردازش APP را تغییر می‌دهد. BDNF به سازگاری بیوشیمیایی مشابه با پردازش APP به‌عنوان تمرین منجر شد. BDNF یک نوتروفین است که زندگی نورون‌ها، یکپارچگی سیناپسی و انتقال انرژی در مغز را ارتقا می‌دهد (۳۷). نشان داده شده است تمرین و BDNF سبب کاهش تولید آمیلوئید بتا می‌شود. این فرایند از طریق افزایش فرایند ترشح تولید APP به‌وجود می‌آید (۳۴).

پژوهش‌های مختلف و متعددی تأثیرات مفید فعالیت فیزیکی بر عملکردهای مغزی مانند افزایش یادگیری و حافظه، عملکرد شناختی نوروتز، و بهبود صدمات مغزی (۲۴) را بررسی و تأیید نکرده‌اند. تحقیقات نشان داده‌اند که کاهش بیان ژن BDNF سبب به‌وجود آمدن مشکلاتی در نحوه عملکرد سیناپس می‌شود و در نتیجه

فعال شدن مسیر BDNF/TrkB و کاهش پلاک‌های نوریتیک منجر شد (۳۴). هشت دقیقه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) روزانه به مدت هشت هفته در مدل موش صحرایی بیماری آلزایمر به بهبود ظرفیت جسمی، حرکتی، یادگیری و توانایی‌های حافظه (AD) منجر شد. این امر با تعادل ردوکس مثبت، افزایش فعالیت مسیر BDNF/TrkB و کاهش پلاک‌های نوریتیک (NP) در بافت هیپوکمپ همراه بوده است. نتایج پژوهش فرضی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد هر دو تمرین هوازی و مقاومتی شاخص اکتشاف در وظیفه تشخیص شیء جدید (NOR) را بهبود بخشیدند که نشان‌دهنده بهبود حافظه تشخیص در مدل موش صحرایی AD ناشی از  $A\beta$  است. فعالیت AChE در گروه بی‌تحرک تزریق‌شده با  $A\beta$  افزایش یافت، اما در گروه تمرینات هوازی مقاومتی کاهش یافت. مشخص شد که ورزش هوازی فعالیت AChE را مؤثرتر از تمرین مقاومتی کاهش می‌دهد. اعتقاد بر این است که کاهش فعالیت AChE از سازوکارهایی است که تمرین سبب بهبود شناخت و حافظه در AD می‌شود (۳۵). نتایج تحقیق میچيلا و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد تمرین هوازی موجب بهبود یادگیری و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی پس از درمان طولانی‌مدت با لاکوزامید (LCM) از طریق مسیر سیگنالینگ BDNF-TrkB می‌شود. هر دو گروه تمرین‌شده (گروه ورزشی و گروه بی‌تحرک) افزایش معناداری در تعداد اجتناب در طول جلسه یادگیری و در آزمون‌های حفظ حافظه در مقایسه با حیوانات بی‌تحرک نشان دادند. حیوانات آموزش‌دیده زمان بیشتری را در محفظه روشن سپری کردند یا در طول تست‌های اکتساب و تست‌های حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت، در مقایسه با موش‌های بی‌تحرک، مدت بیشتری را روی سکوی می‌گذراندند. تمرین هوازی سبب افزایش واکنش ایمنی هیپوکمپ BDNF و TrkB شد که نشان‌دهنده نقش تمرین در جلوگیری از

تکثیر تمایز و بقای سلول‌های نورونی به‌ویژه در هیپوکمپ به تقویت حافظه درازمدت و همچنین افزایش نقل و انتقالات سیناپس منجر می‌شود.

BDNF بقای نورونی و یکپارچگی سیناپسی را تقویت می‌کند و تأثیر آن بر انتقال انرژی ممکن است مزایای عروقی و متابولیک ورزش را با افزایش عملکرد مغز مرتبط سازد. تمرین ممکن است آتروفی قشری و از دست دادن سیناپسی را در اختلالات نورودژنراتیو، از جمله بیماری آلزایمر که تنظیم پایین BDNF را نشان می‌دهد، کاهش دهد.

نتایج پژوهش ا دارد (۲۰۱۲) نشان داد که فعالیت بدنی تأثیر مثبتی بر حفظ عملکرد شناختی دارد و با نوروپلاستیسیته مرتبط است، که نشان می‌دهد فعالیت بدنی می‌تواند مداخله مؤثری برای پیری سالم باشد. فعالیت بدنی تغییرات متابولیکی را تحریک می‌کند که به‌طور مستقیم بر شناخت تأثیر می‌گذارد و سازوکارهای عصبی فیزیولوژیکی مانند انعطاف‌پذیری ساختاری و عملکردی را بهبود می‌بخشد (۴۰). مداخله‌های ترکیبی شامل محیط غنی و فعالیت بدنی، ممکن است تغییرات سودمند سینرژیک ایجاد کند و باید بیشتر آزمایش شود. با این حال، در حال حاضر شواهد کافی برای این نتیجه‌گیری که مداخله‌های چندمنظوره نسبت به مداخله‌های جداگانه شناختی یا فعالیت بدنی برترند، محدود است. سازوکارهای دقیق و اساسی که بتواند آثار مفید تمرین و محیط غنی را بر عملکرد و ساختار مغز نشان دهد، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. اما می‌توان آن را به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش رگ‌زایی، ترشح تروروفین‌ها و کاتکولامین‌ها و نورون‌زایی به‌خصوص در ساختار هیپوکمپ نسبت داد. اما اینکه سهم هر کدام در این تغییرات چقدر است، به‌طور دقیق عنوان نشده است. تحقیقات اضافی برای درک زمان بهینه، فرکانس و اثربخشی مداخله‌های ترکیبی و همچنین

به کاهش حافظه و ایجاد بیماری آلزایمر می‌انجامد (۳۸). اشاره شده است که احتمالاً فعالیت بدنی می‌تواند اختلالات رفتاری را با کاهش مقادیر ۴۲-Ap1 از طریق افزایش ساخت عامل‌های نروتروفیک BDNF NGE و IGF-I که برای بقای نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی اهمیت دارند، بهبود بخشد. کسلی و همکاران (۲۰۲۰) در یک مقاله بازنگری (Review) تأثیر تمرین و فعالیت بدنی را بر BDNF در افراد سالم بررسی کردند. نتایج نشان داد که غلظت BDNF محیطی به‌وسیله تمرینات هوازی با فشار پایین و طولانی‌مدت افزایش می‌یابد (۳۹). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی همراه با محیط غنی به افزایش معنادار مقادیر پروتئینی TrkB و BDNF نسبت به سایر گروه‌ها در هیپوکمپ رت‌های آلزایمری منجر شده است. باند شدن BDNF با گیرنده اختصاصی آن TrkB اصلی‌ترین مسیر سیگنالینگ فرایند شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکمپ ماست. در واقع سه مسیر سیگنالینگ اصلی وجود دارد که به دنبال باند شدن BDNF با TrkB فعال می‌شود؛ مسیر MAP کیناز، مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) و مسیر فسفولیپاز Cکاما (Y-PLC). هر سه این مسیرها پس از باند شدن لیگاند با گیرنده فعال شده و در نهایت به تکثیر، تمایز و بقای نورونی منجر می‌شوند. در این بین نقش مسیر سوم به‌دلیل درگیری دو عامل PKC و کلسیم از آن حیث که تمرین نقش مهمی را در هموستاز کلسیم ایفا می‌کند، می‌تواند دارای اهمیت بیشتری باشد. فعال‌سازی Y-PLC به راه‌اندازی سیگنال‌های وابسته به IP3 و دی‌آسیل‌گلیسرول (DAG) منجر می‌شود. IP3 به رهاسازی سریع کلسیم از ذخایر درون‌سلولی منجر می‌شود و PKC DAG را فعال می‌کند که به ازدیاد حساسیت دستگاه انقباضی و رهاسازی کلسیم و در پی آن رخدادهای درون‌سلولی نظیر تکثیر و مهاجرت در عضلات منجر می‌شود. اما آنچه در سلول‌های نورونی اهمیت دارد، IP3 است که علاوه بر

## مشارکت نویسندگان

در این پژوهش نویسنده اول به‌عنوان دانشجوی دکتری، نویسنده دوم به‌عنوان استاد راهنما و نویسنده سوم به‌عنوان استاد مشاور مشارکت و همکاری داشته‌اند.

## تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافی در این مقاله وجود ندارد.

## منابع

1. Khodadadegan MA, Negah SS, Saheb M, Gholami J, Arabi MH, Hajali V. Combination effect of exercise and environmental enrichment on cognitive functions and hippocampal neurogenesis markers of rat. *Neuroreport*. 2021;32(15):1234-40.
2. Nandi A, Counts N, Chen S, Seligman B, Tortorice D, Vigo D, et al. Global and regional projections of the economic burden of Alzheimer's disease and related dementias from 2019 to 2050: A value of statistical life approach. *EClinicalMedicine*. 2022;51.
3. Hedayatjoo M, Doost MT, Vahabi Z, Akbarfahimi M, Khosrowabadi R. Comparison of Cognitive Functions Between Patients with Alzheimer Disease, Patients with Mild Cognitive Impairment, and Healthy People. *Archives of Neuroscience*. 2023;10(1).
4. Plascencia-Villa G, Perry G. Roles of Oxidative Stress in Synaptic Dysfunction and Neuronal Cell Death in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2023;12(8):1628.
5. Berthoux C, Nasrallah K, Castillo PE. BDNF-induced BDNF release mediates presynaptic LTP and is regulated by cannabinoids. *bioRxiv*. 2021:2021.12.30.474558.

استفاده از نشانگرهای تغییرات مغزی در سطح فیزیولوژیکی یا ساختاری مورد نیاز است. استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی در آزمایش‌های مداخله آینده می‌تواند شواهد فیزیولوژیکی یا آناتومیک را برای حمایت از این فرضیه ارائه دهد که مداخله‌های ترکیبی محرک‌های مؤثرتری برای نوروپلاستیسیته هستند. با توجه به کمبود منابع موجود که به بررسی نقش تمرین و محیط غنی بر حافظه و عامل نوتروفیک مشتق از مغز به‌صورت همزمان پرداخته باشند، انجام پژوهش‌های بیشتر ضروری به‌نظر می‌رسد.

با توجه به نتایج این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که تمرین هوازی در محیط غنی‌شده از طریق افزایش عوامل نوتروفیک به‌عنوان سازوکاری مهم احتمالاً می‌تواند بر ارتقای حافظه مؤثر باشد و علائم بیماری آلزایمر را بهبود بخشد. با این حال به‌دلیل کمبود مطالعات ترکیبی تمرین و محیط غنی استفاده از مدل‌های تمرینی گوناگون در محیط‌های مختلف ضروری به‌نظر می‌رسد. همچنین استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی در آزمایش‌های مداخله آینده می‌تواند شواهد فیزیولوژیکی یا آناتومیک را برای حمایت از این فرضیه ارائه دهد که مداخله‌های ترکیبی محرک‌های مؤثرتری برای نوروپلاستیسیته هستند. در این خصوص بررسی جایگاه‌های مختلف مغزی نیز می‌تواند راهگشا باشد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری پژوهشگر است. از جناب دکتر بهروز عبدلی و سرکار خانم دکتر رعنا فیاض میلانی و تمامی عزیزانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

## حمایت مالی

منابع مالی این پژوهش توسط پژوهشگر تأمین شده است.

6. Weber-Adrian D, Kofoed RH, Chan JWY, Silburt J, Noroozian Z, Kügler S, et al. Strategy to enhance transgene expression in proximity of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Theranostics*. 2019;9(26):8127.
7. Jingjing L, Chen C, Maojie L, Zhuang S. Effects of aerobic exercise on cognitive function in women with methamphetamine dependence in a detoxification program in Tianjin, China: a randomized controlled trial. *Journal of Nursing Research*. 2021;29(4):e164.
8. Ribeiro D, Petrigna L, Pereira FC, Muscella A, Bianco A, Tavares P. The impact of physical exercise on the circulating levels of BDNF and NT 4/5: a review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8814.
9. Amrolahi Z, Avandi SM, Khaledi N. The effect of six weeks' progressive resistance training on hippocampus BDNF gene expression and serum changes of TNF- $\alpha$  in diabetic wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(1/1):10.
10. Sampedro-Piquero P, Begega A. Environmental enrichment as a positive behavioral intervention across the lifespan. *Current neuropharmacology*. 2017;15(4):459-70.
11. Hase Y, Craggs L, Hase M, Stevenson W, Slade J, Lopez D, et al. Effects of environmental enrichment on white matter glial responses in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Journal of neuroinflammation*. 2017;14:1-14.
12. Mann J, Clímaco VM, Nagashima S, Stanczyk DW, Santer M, Silva I, et al. The enriched environment prevents degeneration of cerebellum Purkinje cells layer of rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2023;83(2):171-8.
13. Vaquero-Rodríguez A, Ortuzar N, Lafuente JV, Bengoetxea H. Enriched environment as a nonpharmacological neuroprotective strategy. *Experimental Biology and Medicine*. 2023:15353702231171915.
14. Costa GA, Silva NKdGT, Marianno P, Chivers P, Bailey A, Camarini R. Environmental enrichment increased Bdnf transcripts in the prefrontal cortex: implications for an epigenetically controlled mechanism. *Neuroscience*. 2023;526:277-89.
15. Xu L, Zhu L, Zhu L, Chen D, Cai K, Liu Z, et al. Moderate exercise combined with enriched environment enhances learning and memory through BDNF/TrkB signaling pathway in rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(16):8283.
16. Cutuli D, Landolfo E, Petrosini L, Gelfo F. Environmental enrichment effects on the brain-derived neurotrophic factor expression in healthy condition, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022;85(3):975-92.
17. Dita DAA, Paramita N, Kodariah R, Kartinah NT. Environmental enrichment and aerobic exercise enhances spatial memory and synaptophysin expression in Rats. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2020;12(1):8-14.
18. Rostami S, Esmailyanmaleki M, Kargarfard P, Eayazmilani R. The effects of combined

- training and activity in an enriched environment on the brain BDNF and VEGF protein levels in the pre-pubertal male rats. *Majallah-i pizishki-i Danishgah-i Ulum-i Pizishki va Khadamat-i Bihdashti-i Darmani-i Tabriz*. 2022;43(6):543-53.
19. Jafarzadeh G, Shakerian S, Farbood Y, Ghanbarzadeh M. Effects of eight weeks of resistance exercises on neurotrophins and trk receptors in alzheimer model male wistar rats. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2021;12(3):349.
20. Saadati H, Sheibani V, Refahi S, Mashhadi Z. A Review of the Effects of Sleep Deprivation on Learning and Memory: the Role of Sex Hormones. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018;17(4):359-76.
21. Khodadadi D, Gharakhanlou R, Naghdi N, Salimi M, Azimi M, Shahed A, et al. Treadmill exercise ameliorates spatial learning and memory deficits through improving the clearance of peripheral and central amyloid-beta levels. *Neurochemical research*. 2018;43:1561-74.
22. Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei AA, Bandegi AR, Mohammadkhani R, Rashidy-Pour A. Effects of environmental enrichment on behavioral deficits and alterations in hippocampal BDNF induced by prenatal exposure to morphine in juvenile rats. *Neuroscience*. 2015;305:372-83.
23. Beheshti S, Soleimanipour A. Prophylactic effect of all-trans retinoic acid in an amyloid-beta rat model of Alzheimer's disease. *Physiology and Pharmacology*. 2017;21(1):34-43.
24. Maresova P, Hruska J, Klimova B, Barakovic S, Krejcar O. Activities of daily living and associated costs in the most widespread neurodegenerative diseases: A systematic review. *Clinical Interventions in Aging*. 2020:1841-62.
25. Vasconcelos-Filho FS, da Rocha-E-Silva RC, Martins JE, Godinho WD, da Costa VV, Ribeiro JK, et al. Neuroprotector effect of daily 8-minutes of high-intensity interval training in rat A $\beta$ 1-42 Alzheimer disease model. *Current Alzheimer Research*. 2020;17(14):1320-33.
26. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in cognitive sciences*. 2013;17(10):525-44.
27. Shih P-C, Yang Y-R, Wang R-Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PloS one*. 2013;8(10):e78163.
28. Shishmanova-Doseva M, Georgieva K, Koeva Y, Terzieva D, Peychev L. Enhancing effect of aerobic training on learning and memory performance in rats after long-term treatment with Lacosamide via BDNF-TrkB signaling pathway. *Behavioural brain research*. 2019;370:111963.
29. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;43(1):81-91.
30. OSSALI A, CHOUBINEH S, SURI R, RAWASI AA, MOSTAFAVI H. The effect of twelve weeks aerobic exercise with

- moderate intensity on BDNF, and Short-term memory in 50-65 years old women with syndrome metabolic. 2017.
31. Shirvani H, Aslani J, Fallah Mohammadi Z, Arabzadeh E. Short-term effect of low-, moderate-, and high-intensity exercise training on cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) and oxidative stress biomarkers in brain male Wistar rats. *Comparative Clinical Pathology*. 2019;28:369-76.
  32. Bos I, De Boever P, Vanparijs J, Pattyn N, Panis LI, Meeusen R. Subclinical effects of aerobic training in urban environment. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(3):439-47.
  33. Kondo M. Molecular mechanisms of experience-dependent structural and functional plasticity in the brain. *Anatomical science international*. 2017;92:1-17.
  34. Redolat R, Gresa PM. Reta a tu mente, desafía a tu cerebro: complejidad ambiental y salud cerebral. *Revista INFAD de Psicología International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2016;1(2):201-10.
  35. 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. *Annals of neurosciences*. 2019;25(3):121-5.
  36. Baranowski BJ, Mohammad A, Finch MS, Brown A, Dhaliwal R, Marko DM, et al. Exercise training and BDNF injections alter amyloid precursor protein (APP) processing enzymes and improve cognition. *Journal of Applied Physiology*. 2023;135(1):121-35.
  37. Nigam SM, Xu S, Kritikou JS, Marosi K, Brodin L, Mattson MP. Exercise and BDNF reduce A $\beta$  production by enhancing  $\alpha$ -secretase processing of APP. *Journal of neurochemistry*. 2017;142(2):286-96.
  38. Shafia S, Vafaei AA, RashidRy-Pour A. Effects of Moderate Treadmill Exercise and Fluoxetine on Spatial Memory and Serum BDNF Levels in an Animal Model of Post-traumatic Stress Disorder. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2019;29(179):1-17.
  39. Azevedo KPMd, de Oliveira VH, Medeiros GCBSd, Mata ÁNdS, García DÁ, Martínez DG, et al. The effects of exercise on BDNF levels in adolescents: a systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(17):6056.
  40. Kraft E. Cognitive function, physical activity, and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2012;19(1-2):248-63.