

رشد و یادگیری حرکتی - ورزشی - بهار ۱۳۹۵  
دوره ۸، شماره ۱، ص: ۱-۲۵  
تاریخ دریافت: ۲۶ / ۰۹ / ۹۲  
تاریخ پذیرش: ۰۱ / ۰۴ / ۹۳

## تأثیر فعالیت ورزشی اجباری با شدت متوسط بر فراموشی ناشی از آلزایمر در رت‌های نر بالغ

محمدعلی سالیانه<sup>۱</sup> - رسول حمایت‌طلب<sup>۲</sup> - محمود شیخ<sup>۳</sup> - ناصر نقدی<sup>۴\*</sup>

۱. استادیار، دانشگاه سمنان، ایران ۲. دانشیار، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، ایران  
۳. دانشیار، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، ایران ۴. استاد، انستیتو پاستور تهران، ایران

### چکیده

هدف این پژوهش بررسی فعالیت ورزشی اجباری با شدت متوسط بر فراموشی ناشی از آلزایمر در رت‌های نر بالغ بود. به این منظور ۴۸ سر رت نر بالغ از نژاد آلبینو-ویستار به صورت تصادفی در شش گروه و هر گروه ۸ سر جایگزین شدند، شامل گروه‌های کنترل، دریافت‌کننده دارونما (سالین)، دریافت‌کننده دارو-ورزش، سالین-ورزش و دریافت‌کننده دارو. از داروی دیسیکلومین (۱۶mg/kg) به منظور ایجاد فراموشی شبه‌آلزایمر و ورزش با شدت متوسط (۶۰ دقیقه در روز×۳ روز)، استفاده شد. آموزش و آزمون حیوانات با استفاده از ماز آبی موریس انجام گرفت. یافته‌ها نشان داد که گروه دریافت‌کننده دیسیکلومین نسبت به گروه ورزش، کنترل و سالین در مراحل اکتساب ( $P=0/044$ ) و به‌خاطر‌آوری ( $P=0/031$ ) تأخیر زمانی بیشتری در رسیدن به سکو داشت. اما بین گروه‌های ورزش، ورزش - سالین، نسبت به ورزش - دیسیکلومین اختلاف معناداری مشاهده نشد. همچنین نتایج نشان داد که اختلاف معناداری (تأخیر زمانی در رسیدن به سکو) بین گروه‌های دیسیکلومین-ورزش، سالین-ورزش نسبت به دیسیکلومین در مراحل اکتساب ( $P=0/005$ ) و به‌خاطر‌آوری ( $P=0/002$ )، مشاهده شد. در نتیجه، نتایج این مطالعه نشان داد که دیسیکلومین موجب تخریب حافظه و یادگیری در مرحله اکتساب و به‌خاطر‌آوری می‌شود و ۳۰ جلسه دویدن با شدت متوسط (اجباری) می‌تواند از تخریب حافظه جلوگیری کند.

### واژه‌های کلیدی

آلزایمر، اعمال شناختی، رت، ورزش اجباری، یادگیری فضایی.

## مقدمه

بیماری آلزایمر (AD)<sup>۱</sup> یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تخریب نورونی<sup>۲</sup> است، که با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد (۴۱). گزارش‌ها حاکی است که در سال ۲۰۱۰ جمعیت بالای ۶۰ سال جهان ۷۵۵/۵۴ میلیون نفر و افراد مبتلا به آلزایمر حدود ۳۵/۵۶ میلیون نفر بود. تخمین زده می‌شود در سال ۲۰۵۰ افراد مبتلا به این بیماری به حدود ۱۱۵/۳۸ میلیون نفر برسد (۵۰). در ایران با توجه به بهبود نسبی بهداشت، در دهه‌های گذشته و از طرفی افزایش رشد جمعیت در دهه ۶۰ پیش‌بینی می‌شود که رشد جمعیت سالمندان به سرعت افزایش یابد. متأسفانه آمار دقیقی از مبتلایان به آلزایمر در کشور وجود ندارد و احتمال می‌رود در حدود ۵۰۰ هزار نفر مبتلا به این بیماری در کشور وجود داشته باشد. هم‌اکنون حدود ۲۰ میلیون نفر از مردم کشورمان میانسال هستند که در بیست سال آینده جمعیت سالمند محسوب خواهند شد (۵۰).

از مهم‌ترین علائم بیماری آلزایمر اختلال در یادگیری و حافظه است (۳۲، ۲۷). از دلایل مهم ایجاد آلزایمر ناهنجاری‌های پاتولوژیکی شامل رسوب دو پروتئین رشته‌ای، شامل پروتئین‌های بتا‌آمیلوئید<sup>۳</sup> و پروتئین‌های تائو<sup>۴</sup> است (۳۳). نشان داده شده است.

نشان داده شده است که اختلال در سیستم‌های عصبی و میانجی‌های مغزی از جمله سیستم کلینرژیک<sup>۵</sup> سبب ایجاد بیماری آلزایمر می‌شود. نقش استیل‌کولین از طریق گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی<sup>۶</sup> در شکل‌گیری اعمال شناختی، مانند یادگیری و حافظه، به اثبات رسیده است (۲۰). تحقیقات نشان داده‌اند که تزریق محیطی و مرکزی آگونیست‌های کولینرژیک افزایش حافظه و تزریق آنتاگونیست‌های آن به داخل جسم بادامی، جسم مخطط و هیپوکامپ<sup>۷</sup>، کاهش حافظه را به بار آورده است (۲۲). مطالعات نوروفارماکولوژیک کاهش شدید فعالیت سیستم کولینرژیک مرکزی را طی بیماری آلزایمر نشان می‌دهد (۱۹). فورناری، موریرا و اولیوریا<sup>۸</sup> (۲۰۰۰) بیان داشتند که تجویز دیسیکلومین به‌عنوان یک آنتاگونیست انتخابی M1 موجب تخریب در اکتساب و تأخیر در به‌خاطر‌آوری در رت‌ها شد.

1. Alzheimer's Disease (AD)
2. Neurodegenerative
3. Beta Amyloid ( $\beta$ A)
4. Tau
5. Cholinergic System
6. Muscarinic and Nicotine receptor
7. Amygdala, Striatum and Hippocampus
8. Fornari, Moreira & Oliveira.

ایشان بیان کردند که تجویز دیسیکلومین قبل از تمرین به صورت معناداری موجب تخریب حافظه می‌شود (۱۳). تحقیقات نشان داده است که دیسیکلومین به عنوان یک آنتاگونیست کلینرژیک میل ترکیبی بالا با گیرنده‌های موسکارینی<sup>۱</sup> دارد و می‌تواند یادگیری و حافظه را تخریب کند و موجب شبه فراموشی ناشی از آلزایمر شود (۱۸). محققان در حال کشف راه‌های جدید درمان بیماری آلزایمرند؛ درمان‌های جدید اصل بیماری را درمان نمی‌کنند، تنها علائم شناختی را درمان می‌کنند. استفاده از رژیم غذایی مناسب و اجرای تمرینات ذهنی و جسمی، روش‌های غیردارویی جلوگیری یا درمان فراموشی ناشی از آلزایمرند (۳۳). احتمالاً استفاده از داروهای شیمیایی برای درمان این بیماری عوارض مختلفی را به همراه دارد، اما ورزش و فعالیت بدنی با کمترین خطر همراه است (۴۴). از این رو، پژوهشگران سایر روش‌های مقابله با فراموشی ناشی از آلزایمر را نیز مطالعه کرده‌اند. در همین زمینه پژوهشگران مکانیسم عملکرد مفید فعالیت ورزشی بر کارکرد مغزی و فعالیت‌های شناختی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی را مورد توجه قرار داده‌اند (۴۸). نشان داده شده است که فعالیت ورزشی، نوروژنایی را در هیپوکامپ تنظیم، استرس اکسیداتیو را کاهش و عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد (۳۸). همچنین پس از تمرین ورزشی، پپتیدهای آمیلوئیدی<sup>۲</sup>، که یکی از عوارض ایجادکننده بیماری آلزایمر در ناحیه هیپوکامپ مغز است، به طور چشمگیری در موش‌ها کاهش می‌یابد (۴۵). اخیراً گزارش شده است که تمرین ورزشی تخریب رفتار را کاهش می‌دهد و از رسوب پلاک<sup>۳</sup> آمیلوئیدی در سیستم اعصاب مرکزی در موش‌های مدل ترانسژنیک<sup>۴</sup> آلزایمری جلوگیری می‌کند (۲).

ونگ-گودریچ، پفاو، فلورس، ویلیامز و جونز<sup>۵</sup> (۲۰۱۰) نشان دادند که دویدن اختیاری از تخریب پیشرونده حافظه جلوگیری می‌کند، همچنین موجب افزایش نوروژنایی در هیپوکامپ می‌شود و فاکتور رشد را پس از پایان پرتودرمانی در مغز موش‌های بالغ سرطانی، افزایش می‌دهد. در نتیجه نقش برجسته ورزش به عنوان درمان بالقوه مطرح می‌شود (۴۹).

گارسیا-کاپدویلا، پرتل-کورتیس، توراس-گارسیا، کال-آندرو و کاستا-میسراجس<sup>۶</sup> (۲۰۰۹) نشان دادند که دویدن طولانی مدت اختیاری می‌تواند بر یادگیری و حافظه در ناحیه هیپوکامپ مؤثر باشد

1. M1 muscarinic
2. Peptides Amyloid
3. Plaques
4. Transgenic
5. Wong, Goodrich, Pfau, Flores, Fraser, Williams & Jones.
6. García-capdevila, Portell-Cortés, Torras-Garcia, Coll-Andreu & Costa-Miserachs.

(۱۵). Pietropaolo, Sun, Li, Brana, Feldon & Yee. (۲۰۰۸) نشان دادند که ورزش اختیاری موجب تغییر و اصلاح فعالیت‌های رفتاری و شناختی می‌شود (۳۵). کاتمن، نیکول و برچتلد<sup>۲</sup> (۲۰۰۷) نشان دادند که تنظیم افزایشی فاکتور رشد، افزایش نورونز و بهبود یادگیری و حافظه، ممکن است کلید بهبود شناخت در پاسخ به ورزش اختیاری باشد (۱۰). آدلرت، پرایو، پاپ و کاتمن<sup>۳</sup> (۲۰۰۵) بیان کردند که ورزش اختیاری می‌تواند به‌طور معناداری  $A\beta$  را در موش‌های ترنسژنیک مدل TgCRND8 آلزایمری کاهش دهد (۲). ملو، بنتی، کماروتا و ایزکیورودو<sup>۴</sup> (۲۰۰۸)، بیان داشتند که بیشتر مطالعات انجام‌گرفته در جوندگان با استفاده از دویدن اختیاری، مانند دویدن روی چرخ گردان آزاد (اختیاری) به اجرا درآمد، اما تعداد کمی اثر ورزش اجباری (دویدن روی تردمیل) را بررسی کردند (۲۸). در اغلب پژوهش‌ها از الگوی ورزش اختیاری در مبحث یادگیری استفاده شده، و تأثیر ورزش اجباری کمتر (نزدیک به فعالیت‌های ورزشی انسان) به چالش کشیده شده است (۳۸).

سینگ‌دها، ریورا، میلگرام و کاتمن<sup>۵</sup> (۲۰۱۴) در پژوهش روی سگ‌ها نشان دادند که دویدن اجباری کوتاه‌مدت و بلندمدت هر دو در برابر نقایص عملکرد شناختی مربوط به پیری مؤثر است. بنابراین ورزش ممکن است یک مکانیسم تمرینی عملی برای بهبود ذخیره شناختی و تقویت پدیده برگشت‌پذیری در برابر عواقب ناشی از پیری مغز باشد (۴۳). یودا، زیمرمن، دانگ، کیلینگ، برو، هالتزمن، تایمسون و کسرناوسکی<sup>۶</sup> (۲۰۰۹) نشان دادند که ۱۶ هفته دویدن روی تردمیل و ۱۶ هفته دویدن اختیاری، تفاوت معناداری (در سطوح محلول  $A\beta$ -40 یا  $A\beta$ -42) را بین گروه‌ها نشان نداد، اما نتایج به این نکته اشاره دارد که احتمالاً ورزش اختیاری نسبت به ورزش اجباری به سبب کاهش جنبه‌های شبه‌آلزایمری مانند رسوب پلاک‌ها و اختلالات حافظه در موش‌های آلزایمری برتری دارد (۵۳). انگ، داو، ونگ، موچهلا و نگ<sup>۷</sup> (۲۰۰۶) نشان دادند که دویدن اجباری (۱۲ هفته‌ای) می‌تواند حافظه و یادگیری را افزایش داده و همزمان تعداد سلول‌های عصبی کولینرژیک را در <sup>HDB</sup> تحت تأثیر قرار دهد (۴).

1. Pietropaolo, Sun, Li, Brana., Feldon & Yee.
2. Cotman, Nicole & Berchtold.
3. Adlard, Perreau, Pop & Cotman.
4. Mello, Benetti, Cammarota & Izquierdo.
5. Snigdha, Rivera, Milgram & Cotman.
6. Yuede, Zimmerman, Dong, Kling, Bero, Holtzman, Timson & Csernansky.
7. Ang, Dawe, Wong, Moochhala & Ng.
8. Horizontal limb of diagonal of Broca (HDB)

یوزال، توکیان، کیاتکین، آسکوز، باگریانیک و کونس<sup>۱</sup> (۲۰۰۵) بیان داشتند که دویدن روی تردمیل (روزانه به مدت ۳۰ دقیقه، و با سرعت ۸ متر بر دقیقه به مدت ۸ هفته) موجب بهبود یادگیری فضایی رت‌ها در ماز آبی موریس شد (۴۶). بیشتر مطالعات قبلی در مورد تأثیر ورزش بر فعالیت مغزی در ورزش طولانی‌مدت برای هفته‌ها یا ماه‌ها متمرکز شده است، اما فوردیس و فاررار<sup>۲</sup> (۱۹۹۱) نشان دادند که تنها یک دوره فعالیت ورزشی طولانی‌مدت (۳ هفته) موجب تغییر در فعالیت نوروشیمیایی هیپوکامپ می‌شود، که این امر به معنای بهبود حافظه است (۱۲)، از سوی دیگر، کانونگرا، لوسرو، گیل-موهاپل، دربالا، سیم پسان، کریستی و ون پراگ<sup>۳</sup> (۲۰۱۱) گزارش کردند که ورزش در حیوانات جوان اثر بسیاری بر عملکرد شناختی ندارد، و فقط در حیوانات مسن اثر مثبت بر بهبود عملکرد شناختی دیده شده است (۲۳). بارنز، فورستر، فلشنر، آهانج، لودنسلگر و مازو<sup>۴</sup> (۱۹۹۱) نیز نشان دادند که دویدن طولانی‌مدت استقامتی (۱۰ هفته) روی تردمیل تأثیر معناداری بر حافظه فضایی در رت‌های مسن مدل 344- فیشر<sup>۵</sup> نداشت (۶). در این حال ببری، رئیسی، علائی، شریفی و محدث<sup>۶</sup> (۲۰۰۸) با استفاده از آزمون الکتروفیزیولوژی، نشان دادند که ورزش با شدت متوسط شامل دویدن روی تردمیل با شیب صفر درجه و سرعت ۱۷ m/min، به مدت ۴۰ دقیقه، هفت روز در هفته و طی ۱۲ هفته، کاهش یادگیری و حافظه را در رت‌های بالغ به‌همراه دارد (۵). در آزمودنی‌های انسانی، گزارش‌ها بیان می‌دارند که افراد با وضعیت جسمانی مناسب در مقایسه با هم‌تایان بی‌تحرک از لحاظ شناختی و عملکرد حافظه بهتر بوده‌اند (۵۲). اریکسون، وس، پراکش، باساک، سزابو، چادوک، کیم، هئو، آلوس، وایت، وجسیکی، مایلی، ویرا، مارتین، پنس، وودس، مک آولی و کرامر<sup>۷</sup> (۲۰۱۰) نشان دادند که ورزش هوازی (۳۰ دقیقه در روز و ۵ جلسه در هفته) با ۶۰-۷۵ درصد ضربه قلب<sup>۸</sup> به افزایش ۱-۲ درصدی حجم هیپوکامپ قدامی، بهبود حافظه فضایی و افزایش سطوح BDNF<sup>۹</sup> افراد مسنی که از لحاظ ادراکی دارای وضعیت طبیعی بوده‌اند، منجر شده است (۱۱). به‌نظر می‌رسد فراموشی شبه‌آلزایمر جزء یکی از بیماری‌هایی است که

1. Uysal, Tugyan, Kayatekin, Acikgoz, Bagriyanik & Gonenc.
2. Fordyce & Farrar.
3. Kannangara, Lucero, Gil.Mohapel, Drapala, Simpson, Christie, & van Praag.
4. Barnes, Forster, Fleshner, Ahanotu, Laudenslager & Mazzeo.
5. Old F-344 rats
6. Babri, Reisi, Alaei, Sharifi & Mohades.
7. Erickson, Voss, Prakash, Basak, Szabo, Chaddock, Kim, Heo, Alves, White, Wojcicki, Mailey, Vieira, Martin, Pence, Woods, McAuley & Kramer.
8. Target heart rate zone, Karvonen method
9. Brain- Derived Neurotrophic Factor

به طور مستقیم نورون‌های سیستم اعصاب را تخریب می‌کند و در نتیجه یادگیری و حافظه را دچار اختلال می‌گرداند. در این زمینه پژوهش حاضر نیز تأثیرات فعالیت ورزش اجباری بر بهبود حافظه و یادگیری در رت‌های بالغ را می‌سنجد. نتایج این پژوهش می‌تواند در روشن شدن نقش ورزش به‌عنوان یکی از عوامل درمانی اختلالات شناختی تعیین‌کننده باشد.

از سوی دیگر، در اغلب پژوهش‌ها از الگوی دویدن اختیاری استفاده شده و الگوی دویدن اجباری که شباهت بیشتری به تمرینات ورزشی انسان دارد (اثر بخشی این الگو روی تغییرات شناختی به‌خوبی روشن نیست)، کمتر به کار رفته است (۳۸). در تمرین دویدن اجباری امکان کنترل حجم تمرین، زمان دویدن، طول دوره و شدت، آسان‌تر از دویدن اختیاری است (۱). همچنین سرعت گام‌برداری در دویدن اجباری سریع اما طول دوره آن کوتاه است، این در حالی است که در دویدن اجباری گام‌ها آهسته‌تر، هماهنگ و دارای زمان طولانی‌تری است. این تفاوت‌های اصلی بین دو نوع دویدن ممکن است تأثیر متفاوتی بر مغز و رفتار بگذارند (۲۶). در این تحقیق نقش ورزش اجباری (تردمیل) بر بهبود فراموشی ناشی از بیماری آلزایمر بررسی شده است. دلایل مذکور و همین‌طور رشد جمعیت سالمند در کشور، ضرورت پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر و عوارض ناشی از آن را پراهمیت می‌نماید.

#### مواد و روش

این مطالعه از نوع آزمایشگاهی بوده و به شیوه مداخله‌ای انجام گرفته است. تعداد ۴۸ سر رت نر بالغ از نژاد آلبینو - ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم (۳ ماهه) از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. حیوانات در گروه‌های هشت‌تایی در قفس نگهداری شدند. پس از یک هفته دوره سازگاری با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی در شش گروه، کنترل، ورزش، سالی، دارو، ورزش- سالی و ورزش- دارو قرار گرفتند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته (شروع تاریکی ۷ بعدازظهر)، و دمای  $25 \pm 2$  سانتی‌گراد بود. آب و غذا به مقدار کافی در اختیار حیوانات قرار داشت. کلیه آزمایش‌ها مطابق با قوانین نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) شماره ۲۳-۸۵ سال ۱۹۹۶، انجام گرفت.

#### ایجاد آلزایمر

در این مطالعه برای ایجاد فراموشی ناشی از آلزایمر، از داروی دیسیکلومین<sup>۱</sup> به میزان ۱۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم در سالی ۰/۹٪ با حجم ۰/۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم هر روز ۲۰ دقیقه قبل از شروع تمرین ورزشی به حیوان به صورت داخل صفاقی توسط سرنگ انسولین تزریق شد (۱۳).

#### پروتکل ورزشی

برنامه ورزشی به کاررفته در این تحقیق، تمرین ورزش اجباری از نوع دویدن با شدت متوسط است. بر این اساس، دویدن روی تردمیل برای هفته اول با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه با شیب صفر درجه روزی ۳۰ دقیقه بود و در ۳ هفته باقی مانده، سرعت و شیب ثابت، ولی زمان به ۶۰ دقیقه افزایش یافت، در مجموع مدت زمان فعالیت ورزشی ۴ هفته بود (۴۰).

#### آزمون‌های رفتاری

پس از ۳۰ روز اجرای پروتکل ورزش، در روز سی و یکم، آموزش حیوانات در ماز آبی موریس<sup>۲</sup> (MWM) شروع شد (۷). ماز آبی یک مخزن فلزی با دیواره سیاه‌رنگ به قطر ۱۳۶ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر است که تا ارتفاع ۲۵ سانتی‌متری با آب  $20 \pm 1$  درجه پر شده، و به طور فرضی به چهار منطقه مساوی تقسیم می‌شود. سکویی از جنس پلکسی گلاس (با قطر ۱۵ سانتی‌متر) در ربع دایره شمال شرقی و ۱/۵ سانتی‌متری زیر سطح آب قرار داده می‌شود. اتفاقی که ماز در آن قرار داشت، دارای اجسام و علائم تعبیه شده مانند پوستر، قفسه و پنجره بود. حرکت حیوان از طریق دوربین مجهز به اشعه مادون قرمز که در بالای مرکز ماز قرار داشت، ردیابی و بررسی می‌شد. با استفاده از نرم‌افزار-Etho (Visionver.7) مدت زمان رسیدن به سکو، مسافت طی شده، و سرعت شنای موش اندازه‌گیری و ثبت شد.

پروتکل آموزش (Acquisition) به مدت چهار روز و هر روز یک بلوک چهار کوششی بود. در هر کوشش، رت به صورت تصادفی از یکی از چهار منطقه به داخل آب رها می‌شد. پس از دستیابی به سکو به رت اجازه داده می‌شد به مدت ۲۰ ثانیه روی آن باقی بماند و با توجه به نشانه‌های فضایی خارج از ماز، محل سکو را به خاطر بسپارد. در صورتی که موش پس از گذشت ۶۰ ثانیه قادر به پیدا کردن سکو نباشد، حیوان به سمت سکو هدایت می‌شود و ۲۰ ثانیه روی آن استراحت می‌کند. پس از پایان مرحله اکتساب، حیوانات به مدت چهار روز در قفس نگهداری شدند. سپس اندازه‌گیری حافظه فضایی (Recall) آزمون MWM مجدداً تکرار شد.

1. Dicyclomine
2. Morris water maze

## آزمایش‌ها

آزمایش اول: هدف این آزمایش بررسی اثر داروی دیسیکلومین و ورزش بر یادگیری و حافظه رت‌ها بود. گروه‌های کنترل، دارونما (سالین)، ورزش و دریافت‌کننده دارو در ماز آبی به تمرین پرداختند. تأخیر در زمان رسیدن به سکو، و مسافت طی‌شده، در مراحل اکتساب و به‌خاطرآوری ثبت و بررسی شد.

آزمایش دوم: هدف این آزمایش بررسی اثر تعاملی داروی دیسیکلومین و ورزش بر یادگیری و حافظه رت‌ها بود. گروه‌های دریافت‌کننده دارو، ورزش-دارونما (سالین) و ورزش-دیسیکلومین در ماز آبی به تمرین پرداختند. تأخیر در زمان رسیدن به سکو، و مسافت طی‌شده، در مراحل اکتساب و به‌خاطرآوری ثبت و بررسی شد.

آزمایش سوم: هدف این آزمایش بررسی اثر ورزش بر تخریب ناشی از دریافت دیسیکلومین بر یادگیری و حافظه فضایی در گروه‌های ورزش، ورزش-دارونما و ورزش-دریافت‌کننده دارو بود. گروه‌ها در ماز آبی موریس (MWM) آموزش دیدند، تأخیر در زمان رسیدن به سکو و نیز مسافت طی‌شده در گروه‌های مذکور، ثبت و مقایسه شد. آزمون به‌خاطرآوری نیز چهار روز پس از مرحله اکتساب اجرا و متغیرهای زمان و مسافت ثبت شد.

## روش آماری

در این پژوهش میانگین اطلاعات ( $Mean \pm SEM$ ) ارائه شده است. آزمون‌های آماری این تحقیق شامل مقایسه‌های چندگروهی است. به همین دلیل از آزمون‌های تحلیل واریانس یکطرفه (One Way ANOVA) و برای بررسی تأثیر چهار روز تمرین در ماز آبی نیز با روش تحلیل واریانس برای اندازه‌های تکراری (Repeated Measure of ANOVA) استفاده شد. همچنین برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزارهای Excel و SPSS نسخه ۱۶ در سطح معناداری  $P = 0.05$  استفاده شد.

## یافته‌ها

### اثر داروی دیسیکلومین و ورزش بر یادگیری و حافظه

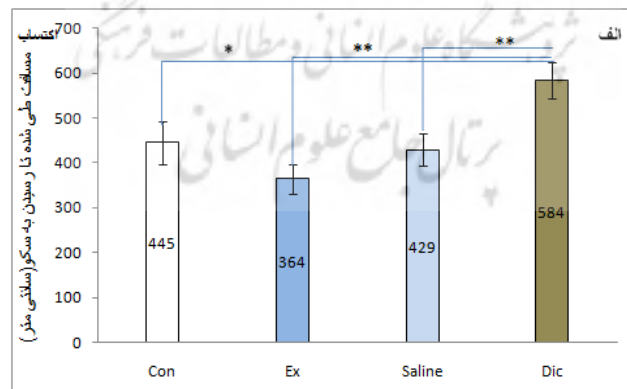
۱. آزمون «ANOVA» در مرحله اکتساب نشان داد که زمان رسیدن به سکو ( $F(3, 21) = 5.338, P = 0.002$ ) و مسافت طی‌شده ( $F(3, 21) = 2.777, P = 0.044$ ) بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد. آزمون تعقیبی LSD در زمان رسیدن به سکو، نشان داد که میزان تخریب حافظه به ترتیب در گروه دریافت‌کننده دارو نسبت به گروه سالین ( $F(3, 21) = 2.777, P = 0.044$ )

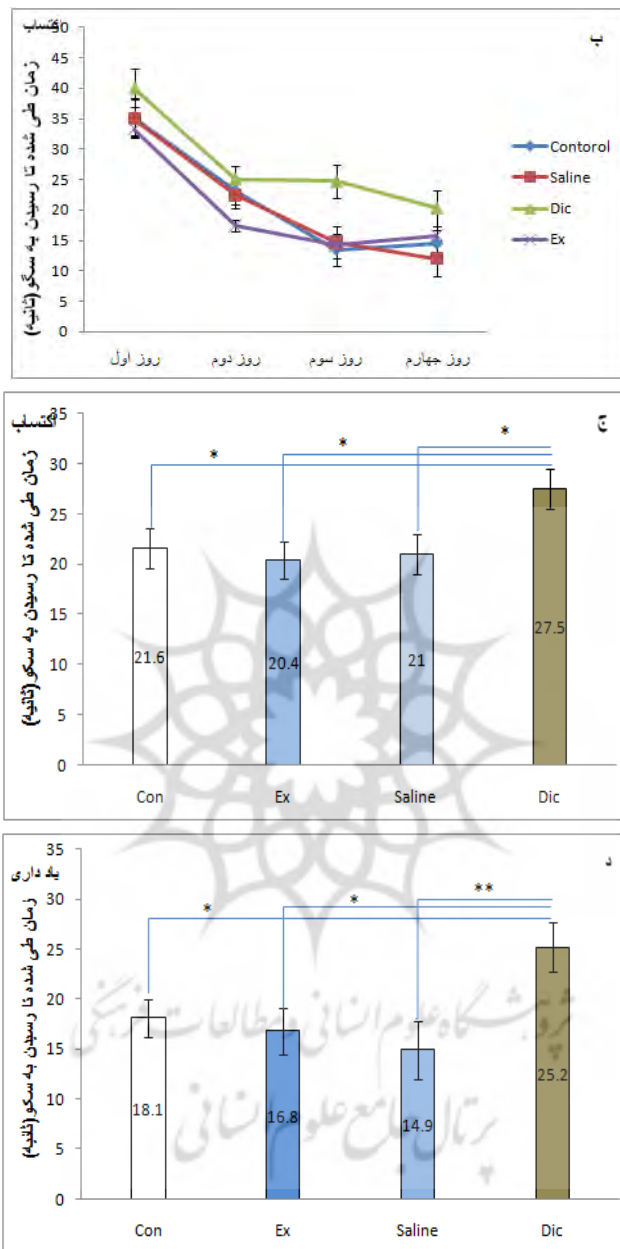


$(F(3,21) = 2/777, P = 0/036)$  و بین گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده دارو تفاوت معناداری داشته است. در همین زمینه بین گروه دریافت‌کننده دارو و گروه ورزش  $(P = 0/012)$  تفاوت معناداری مشاهده نشد. همچنین در مسافت طی شده به ترتیب در گروه دریافت‌کننده دارو نسبت به گروه سالیین  $(F(3,21) = 5/338, P = 0/007)$  و بین گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده دارو -  $(F(3,21) = 5/338, P = 0/015)$  تفاوت معناداری مشاهده شد. در همین زمینه بین گروه دریافت‌کننده دارو و گروه ورزش  $(F(3,21) = 5/338, P = 0/005)$ ، اختلاف معنادار مشاهده شد. اما بین گروه‌های کنترل، سالیین و ورزش اختلاف معناداری مشاهده نشد (شکل ۱- الف، ب، ج). تحلیل داده‌های حاصل از مرحله به‌خاطرآوری با استفاده از آزمون «ANOVA» تفاوت معناداری را در بین گروه‌ها نشان داد. در زمان رسیدن به سکو  $(F(3,21) = 3/410, P = 0/031)$  و مسافت طی شده  $(F(3,21) = 4/451, P = 0/011)$  بین گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده شد. آزمون تعقیبی - LSD نشان داد که میزان تخریب حافظه در زمان رسیدن به سکو به ترتیب در گروه دریافت‌کننده دارو و سالیین  $(F(3,21) = 3/410, P = 0/006)$  و بین گروه دریافت‌کننده دارو و کنترل  $(P = 0/048)$ ،  $(F(3,21) = 3/410)$  تفاوت معناداری مشاهده شد. در همین زمینه بین گروه دریافت‌کننده دارو و گروه ورزش  $(F(3,21) = 3/410, P = 0/021)$ ، اختلاف معناداری مشاهده شد. اما بین گروه‌های کنترل، سالیین و ورزش اختلاف معناداری مشاهده نشد (شکل ۱- د).

سرعت حرکت در گروه دریافت‌کننده دیسیکلومین نسبت به گروه‌های سالیین، کنترل و ورزش در

هیچ‌یک از مراحل مذکور اختلاف معناداری نداشت.



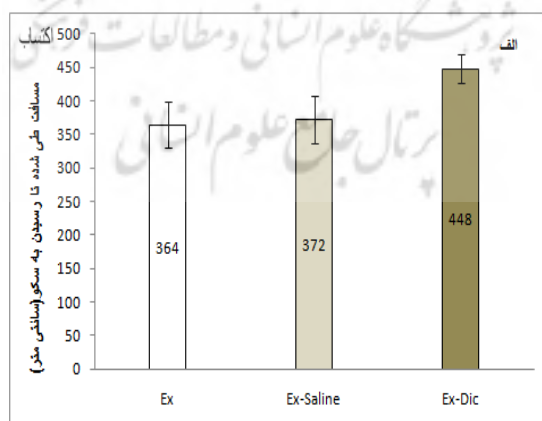


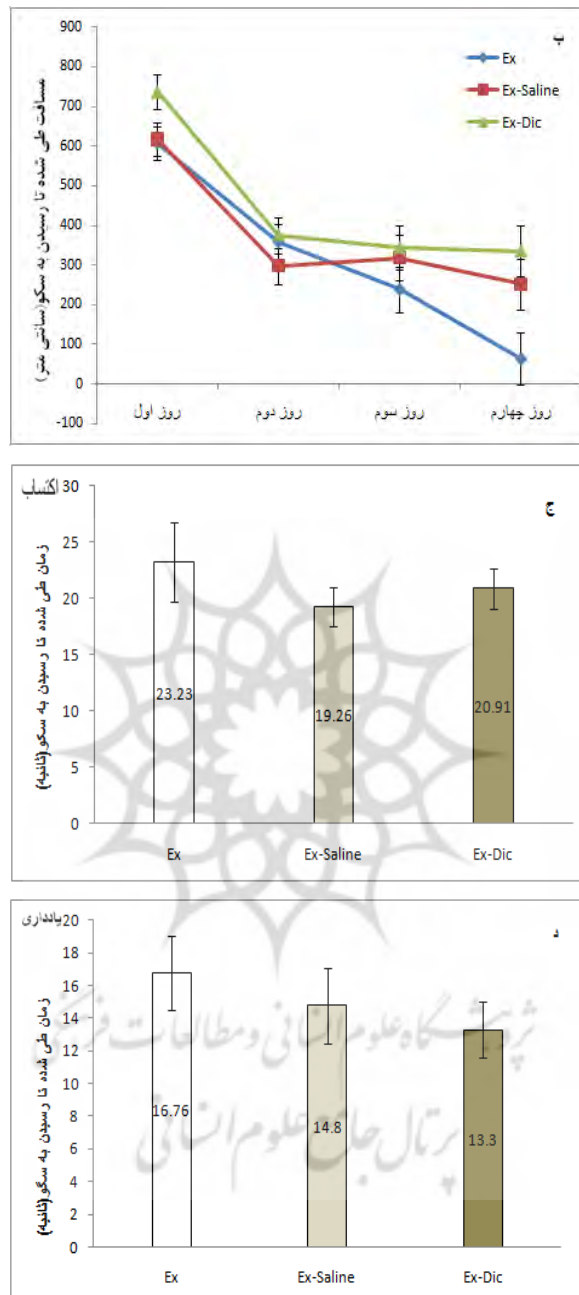
شکل ۱. اثر داروی دیسیکلومین و ورزش بر یادگیری و حافظه . (الف) مجموع مسافت طی شده تا سکو در مرحله اکتساب. (ب) منحنی یادگیری در طول ۴ روز مرحله اکتساب. (ج) تأخیر زمانی در رسیدن به سکو در مرحله اکتساب. (د) تأخیر زمانی در رسیدن به سکو در مرحله یادداری. مقادیر ارائه شده براساس  $M \pm SEM$  است. \* و \*\* به ترتیب نشان دهنده معناداری در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$  است.

## اثر ورزش بر تخریب ناشی از دریافت دارو

آزمون «ANOVA» در مرحله اکتساب نشان داد که بین گروه‌ها در زمان رسیدن به سکو ( $P=0/808$ )،  $F(2,21)=0/214$  و مسافت طی شده ( $F(2,21)=1/522$ ،  $P=0/224$ ) تفاوت معناداری وجود ندارد، و آزمون تعقیبی LSD نشان داد که در زمان رسیدن به سکو به ترتیب در گروه‌های ورزش و ورزش-سالین ( $F(2,21)=0/214$ ،  $P=0/710$ )، ورزش و ورزش-دیسیکلومین ( $F(2,21)=0/214$ ،  $P=0/780$ )، ورزش-سالین و ورزش-دیسیکلومین ( $F(2,21)=0/214$ ،  $P=0/516$ ) تفاوت معناداری نشان نداد. در مسافت طی شده نیز تفاوت معناداری بین گروه‌های ورزش و ورزش-سالین ( $P=0/889$ )،  $F(2,21)=1/522$ ، ورزش و ورزش-دیسیکلومین ( $F(2,21)=1/522$ ،  $P=0/118$ )، ورزش-سالین و ورزش-دیسیکلومین ( $F(2,21)=1/522$ ،  $P=0/224$ ) مشاهده نشد. (شکل ۲- الف، ب، ج). تحلیل داده‌های حاصل از مرحله به‌خاطرآوری با استفاده از آزمون «ANOVA» زمان رسیدن به سکو در بین گروه‌ها نشان نداد. آزمون تعقیبی LSD نشان داد که بین زمان رسیدن به سکو در گروه‌های ورزش و ورزش-سالین ( $F(2,21)=0/657$ ،  $P=0/531$ )، ورزش و ورزش-دیسیکلومین ( $F(2,21)=0/657$ ،  $P=0/266$ )، ورزش و ورزش-دیسیکلومین و ورزش-سالین ( $F(2,21)=0/657$ ،  $P=0/617$ ) تفاوت معناداری وجود ندارد (شکل ۲- د).

سرعت حرکت در گروه‌های ورزش و ورزش-سالین نسبت به گروه ورزش-دیسیکلومین در هیچ‌یک از مراحل مذکور اختلاف معناداری نداشت.



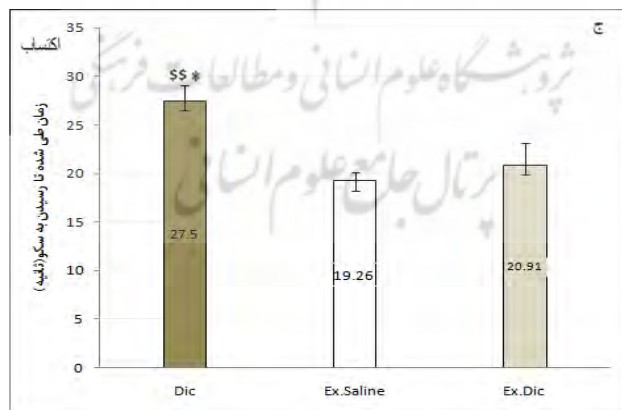
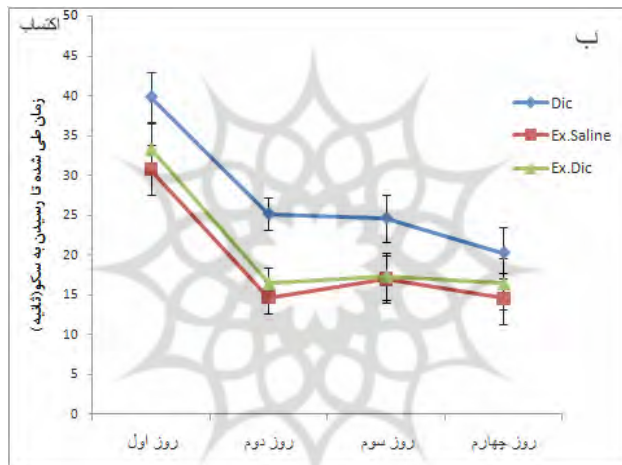
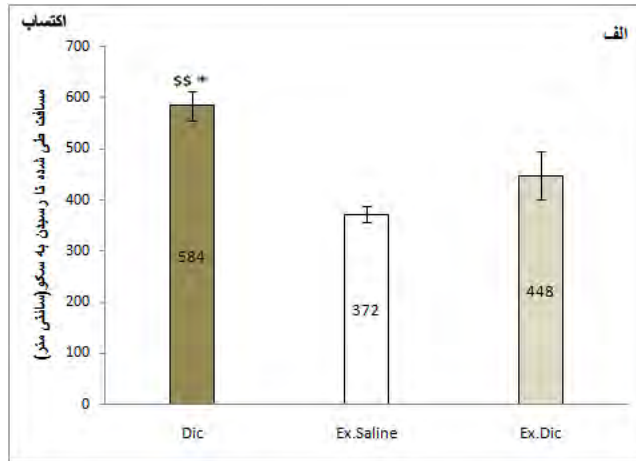


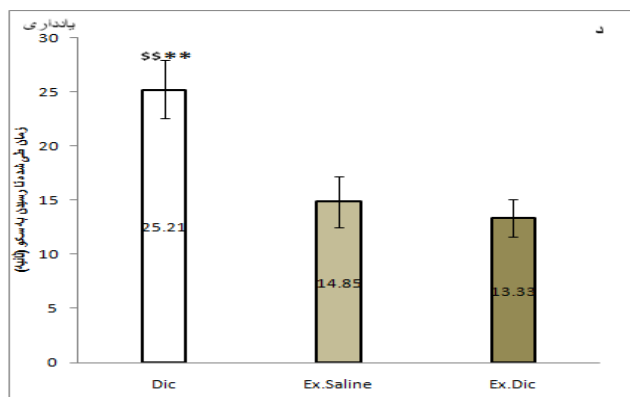
شکل ۲. اثر ورزش بر تخریب ناشی از دارو. (الف) مجموع مسافت طی شده تا سکو در مرحله اکتساب. (ب) منحنی یادگیری در طول ۴ روز مرحله اکتساب. (ج) تأخیر زمانی در رسیدن به سکو در مرحله اکتساب. (د) تأخیر زمانی در رسیدن به سکو در مرحله یادداری. مقادیر ارائه شده براساس  $M \pm SEM$  است.

## تعامل اثر داروی دیسیکلومین و ورزش بر یادگیری و حافظه

با استفاده از آزمون «ANOVA» تفاوت معناداری در مرحله اکتساب بین گروه‌ها مشاهده شد. زمان رسیدن به سکو  $(F(2,21) = 6/766, P = 0/005)$  و مسافت طی شده  $(F(2,21) = 10/487, P = 0/001)$ . آزمون تعقیبی LSD نشان داد که میزان تخریب حافظه در زمان رسیدن به سکو بین گروه دریافت‌کننده دارو و ورزش - سالیین  $(F(2,21) = 6/766, P = 0/002)$  و بین گروه‌های دریافت‌کننده دارو و ورزش - دیسیکلومین  $(F(2,21) = 6/766, P = 0/011)$  تفاوت معناداری وجود داشت. اما بین گروه ورزش - دیسیکلومین و ورزش - سالیین تفاوت معناداری مشاهده نشد. همچنین در مسافت طی شده به ترتیب در گروه دریافت‌کننده دارو و ورزش - سالیین  $(F(2,21) = 10/487, P = 0/000)$  و بین گروه‌های دریافت‌کننده دارو و ورزش - دیسیکلومین  $(F(2,21) = 10/487, P = 0/009)$ ، تفاوت معناداری مشاهده شد. اما بین گروه ورزش - دیسیکلومین و ورزش - سالیین اختلاف معناداری مشاهده نشد (شکل ۳- الف، ب، ج). تحلیل داده‌های حاصل از مرحله به‌خاطرآوری با استفاده از آزمون «ANOVA» تفاوت معناداری را در بین گروه‌ها نشان داد؛ زمان رسیدن به سکو  $(F(2,21) = 8/549, P = 0/002)$  و مسافت طی شده  $(F(2,21) = 16/858, P = 0/000)$ . آزمون تعقیبی LSD نشان داد که میزان تخریب حافظه در زمان رسیدن به سکو به ترتیب در گروه دریافت‌کننده دارو و ورزش - سالیین  $(P = 0/009)$ ،  $(F(2,21) = 8/549)$  و بین گروه دریافت‌کننده دارو و ورزش - دیسیکلومین  $(P = 0/003)$ ،  $(F(2,21) = 8/549)$  تفاوت معناداری مشاهده شد. اما بین گروه ورزش - دیسیکلومین و ورزش - سالیین اختلاف معناداری مشاهده نشد (شکل ۳- د).

سرعت حرکت در گروه‌های دریافت‌کننده دیسیکلومین نسبت به گروه ورزش - سالیین و ورزش - دیسیکلومین در هیچ‌یک از مراحل مذکور اختلاف معناداری نداشت.





شکل ۳. تعامل اثر داروی دیسیکلومین و ورزش بر یادگیری و حافظه. (الف) مجموع مسافت طی شده تا رسیدن سکو در مرحله اکتساب. (ب) زمان طی شده در رسیدن به سکو در مرحله اکتساب. (ج) مجموع مسافت طی شده تا رسیدن به سکو در مرحله یادداری. (د) تأخیر زمانی در رسیدن به سکو در مرحله یادداری. مقادیر ارائه شده براساس  $M \pm SEM$  است.

\* و \*\* به ترتیب نشان‌دهنده تفاوت معنادار ( $P \leq 0.05$ ) و ( $P \leq 0.01$ ) بین گروه ورزش - دیسیکلومین و دارو. \$ و \$\$ به ترتیب نشان‌دهنده تفاوت معنادار ( $P \leq 0.05$ ) و ( $P \leq 0.01$ ) بین گروه ورزش - سالین و دارو. \* و \$ به ترتیب نشان‌دهنده تفاوت معنادار ( $P \leq 0.05$ ) و ( $P \leq 0.01$ ) بین گروه‌های دیسیکلومین و سالین ورزش.

## بحث

در زمینه تأثیر دیسیکلومین و ورزش بر حافظه و یادگیری رت‌ها، یافته‌ها نشان داد که دیسیکلومین به‌طور معناداری سبب افزایش زمان و مسافت طی شده برای دستیابی به سکوی پنهان شده است. به‌عبارت دیگر، این دارو توانسته است ایجاد فراموشی شبیه فراموشی ناشی از آلزایمر کند. در این زمینه تحقیقات همسو حاکی از آن است که تحریک سیستم کولینرژیک، یادگیری و تثبیت حافظه را تسهیل می‌کند، درحالی‌که مهار آن به فراموشی منجر می‌شود. تزریق داروهای آنتی‌کلینرژیک، اغلب آنتاگونیست‌های موسکارینی موجب اختلال یادگیری در طیف گسترده‌ای از وظایف رفتاری خواهد شد (۲۹). در مطالعاتی که به‌طور عمده روی زیرگروه گیرنده‌های M1 تمرکز دارند، مشاهده می‌شود که در قبل و بعد از تمرین ورزشی تجویز آنتاگونیست انتخابی M1 مانند پیرن زیپین<sup>۱</sup>، دیسیکلومین یا بی‌پرایدین<sup>۲</sup> موجب اختلال در عملکرد در وظیفه اجتنابی مهارتی می‌شود (۳۱، ۱۳). در مقابل، درمان‌هایی که موجب افزایش انتقال‌دهنده‌های کولینرژیک می‌شود، حافظه را بهبود می‌بخشد (۴۲). تحقیقات نشان داده است که دیسیکلومین موجب تخریب یادگیری (۱۲)، فراموشی پیش‌گستر (۱۷)،

1. pirenzepine  
2. biperidine

تخریب در اکتساب و تأخیر در به‌خاطر‌آوری در رت‌ها می‌شود (۱۳). همچنین تزریق آن قبل از تمرین به‌صورت معناداری حافظه را تخریب می‌کند (۳۱).

براساس یافته‌های این پژوهش و با توجه به کاهش زمان و مسافت طی‌شده تا رسیدن به سکوی پنهان، اختلاف معناداری بین گروه‌های کنترل، سالیین و ورزش در رت‌های بالغ مشاهده نشد. این یافته با نتایج پژوهش سینگ‌دها و همکاران (۲۰۱۴) که نشان دادند، دوییدن اجباری کوتاه‌مدت و بلندمدت هر دو در برابر نقایص عملکرد شناختی مربوط به پیری مؤثر است (۴۳)، و یافته‌های کانونگرا و همکاران (۲۰۱۱) که مشاهده کردند ورزش در حیوانات جوان اثر چشمگیری بر عملکرد شناختی نداشته، فقط در حیوانات مسن اثر مثبت بر بهبود عملکرد شناختی دارد (۲۳)، همسوست. در مقابل سایر پژوهش‌ها گزارش کرده‌اند که ورزش اختیاری و اجباری عصب‌زایی را در هیپوکامپ تنظیم می‌کند و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد (۳۸). این تناقض در وهله اول ممکن است به این علت باشد که در گروه‌های کنترل، سالیین و ورزش، مداخله دارویی‌ای که ایجادکننده تخریب در حافظه و یادگیری باشد صورت نگرفته است، تا تأثیر نقش ورزش در مقابل تخریب حافظه متمایز شود. از سوی دیگر، عامل سن عاملی تعیین‌کننده محسوب می‌شود. پژوهش‌ها بر این مطلب تأکید دارند که توانایی یادگیری کارهای جدید با بالا رفتن سن کاهش می‌یابد (۱۴) و در سطح سلولی، اتصال‌های سیناپسی و انعطاف‌پذیری با افزایش سن کاهش می‌یابد (۱۶). از آنجا که توانایی یادگیری در رت‌های بالغ بالاست و در سطح سلولی اتصال سیناپسی و انعطاف‌پذیری در سطح مناسبی قرار دارد، عدم اختلاف در بین گروه‌های کنترل، سالیین و ورزش در رت‌های بالغ توجیه‌پذیر است (۴۳، ۲۳). در همین زمینه کیم-وای، شین، چانگ، جانگ، لی-اس، لی-اچ، یون، جی‌اُنگ، و کیم-سی (۲۰۰۴) نشان دادند که سن به‌عنوان یک عامل مهم در تنظیم و تکثیر سلولی بر شکنج دنداندار نقش دارد (۲۵). نتایج این یافته بیانگر آن است که نبود اختلاف معنادار در نتایج نیز می‌تواند مرتبط با عامل سن باشد. با توجه به عدم مداخله دارویی و عامل سن، فعالیت ورزشی تأثیر بارزی در حافظه و یادگیری نداشته است.

در زمینه تأثیر ورزش در مقابله با تخریب ناشی از دریافت دارو، یافته‌های ما نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه‌های ورزش و ورزش-سالیین نسبت به ورزش-دیسیکلومین در پارامترهای تأخیر زمانی و مسافت طی‌شده برای یافتن سکو در مرحله اکتساب و به‌خاطر‌آوری وجود ندارد. فرض ما این



بود که داروی دیسیکلومین سبب افزایش زمان و مسافت طی شده در رت‌ها برای رسیدن به سکو پنهان خواهد شد، و باید با گروه‌هایی که دارو دریافت نکرده‌اند اختلاف معناداری داشته باشد، که این امر در این مرحله حادث نشد. این مطلب نیز ممکن است یکی از تأثیرات محافظتی ورزش باشد، که نتیجه آن بهبود عملکرد شناختی و حافظه فضایی بوده است. به عبارتی ورزش توانسته است اثر تخریبی داروی دیسیکلومین را بر یادگیری و حافظه مهار کرده و در نتیجه فراموشی ناشی از آلزایمر را درمان کند. گزارش‌های همسو با این یافته (انگ و همکاران، ۲۰۰۶) نشان دادند که دویدن اجباری (۱۲ هفته با شدت بالا) می‌تواند حافظه و یادگیری را افزایش داده و همزمان تعداد سلول‌های عصبی کولینرژیک را در HDB، تحت تأثیر قرار دهد (۳). یوزال و همکاران (۲۰۰۵) بیان داشتند که دویدن روی تردمیل (روزانه به مدت ۳۰ دقیقه، و با سرعت ۸ متر بر دقیقه به مدت ۸ هفته) موجب بهبود یادگیری فضایی رت‌ها، در ماز آبی موریس شد (۴۶). در آزمودنی‌های انسانی، گزارش‌ها بیان می‌دارند که افراد با وضعیت جسمانی مناسب در مقایسه با هم‌تایان بی‌تحرک از لحاظ شناختی و عملکرد حافظه بهتر بوده‌اند (۵۲). اریکسون و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که ورزش هوازی (۳۰ دقیقه در روز و ۵ جلسه در هفته و به مدت یک سال) با ۷۵-۶۰ درصد ضربه قلب<sup>۱</sup> به افزایش ۲ درصدی حجم هیپوکامپ قدامی، بهبود حافظه فضایی و افزایش سطوح BDNF در افراد مسنی که از لحاظ ادراکی وضعیت طبیعی داشتند، منجر شد (۱۱). کیوانی، باید، مکدان، زاهنر، مایو و مک‌کو<sup>۲</sup> (۲۰۰۹) مشاهده کردند که ورزش ایروبیک، تحرک و انتخاب حوزه‌های شناختی مربوط به یادگیری حرکتی، که موجب افزایش کنترل حسی-حرکتی، سرعت پردازش اطلاعات، یادگیری حرکتی، حافظه ضمنی و عملکرد حرکتی را پس از سکنه مغزی بهبود داده است (۳۶). در مقابل با توجه به گزارش‌هایی که پیرامون عدم کارایی فعالیت ورزشی در پیشینه آمده است. نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک فعالیت بدنی، در بیماران متناقض است، برخی ارتباط معکوسی را بین فعالیت ورزشی با کاهش یا افت قدرت شناختی گزارش کرده‌اند (۳۹). بارنز و همکاران (۱۹۹۱) نیز نشان دادند که دویدن طولانی‌مدت استقامتی (۱۰ هفته) با تردمیل تأثیر معناداری بر حافظه فضایی در رت‌های مسن مدل فیشر-۳۴۴<sup>۳</sup> نداشت (۶). هیل، استوراندت و ماللی<sup>۴</sup> (۱۹۹۳) نیز گزارش کردند که در انسان نیز تأثیرات مفیدی از فعالیت ورزشی استقامتی (یکساله)،

1. Target heart rate zone, Karvonen method
2. Quaney., Boyd., McDowd., Zahner., He., Mayo., & Macko.
3. Old F-344 rats
4. Hill., Storandt., & Malley

بر روی عملکردهای شناختی (آزمون حافظه و کسلر<sup>۱</sup>) مشاهده نشد (۲۱). تناقض در برخی پژوهش‌ها با پژوهش حاضر مبنی بر عدم تأثیر ورزش بر حافظه و یادگیری احتمالاً به علت نژاد یا مدل حیوان است. وایس، چملس، کادیش و ون گرون<sup>۲</sup> (۲۰۰۰)، در پژوهشی اختلال وابسته به سن را در سه گونه مختلف از موش‌ها مورد سنجش قرار دادند. پاسخ گونه‌ها به آزمون ماز آبی متفاوت بود (۵۱). در همین زمینه موش‌های مورد استفاده در پژوهش بارنز و همکاران (۱۹۹۱)، موش‌های مسن از نوع فیشر-۳۴۴ بودند، اما موش‌های پژوهش حاضر از نوع البینو ویستار و از لحاظ سنی سه‌ماهه بودند. همچنین گزارش‌ها حاکی از آن است که تفاوت در شدت و مدت زمان فعالیت ورزشی می‌تواند نتایج مختلفی را بر یادگیری اعمال کند (۹). در پژوهش بارنز و همکاران (۱۹۹۱)، مدت زمان فعالیت ورزشی ۱۰ هفته بود، در حالی که مدت زمان فعالیت ورزشی در پژوهش حاضر چهار هفته بود. از سوی دیگر در پژوهش هیل و همکاران (۱۹۹۳)، از آزمون حافظه و کسلر (پرسشنامه) برای سنجش حافظه استفاده شد، اما در پژوهش حاضر از ماز آبی موریس برای آموزش و سنجش حافظه استفاده شد. تفاوت در نژاد یا گونه، مدت زمان مداخله، نوع فعالیت ورزشی و نوع آزمون می‌تواند به نتایج متفاوتی منجر شود.

در زمینه تعامل اثر داروی دیسیکلومین و ورزش بر یادگیری و حافظه، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بین گروه‌های ورزش-دیسیکلومین و ورزش-سالین نسبت به دیسیکلومین اختلاف معناداری در هر دو مرحله اکتساب و به‌خاطرآوری وجود دارد. از سوی دیگر اختلاف معناداری بین گروه‌های ورزش-دیسیکلومین و ورزش-سالین مشاهده نشد. به عبارتی دیگر ورزش به‌طور معناداری آثار تخریبی دیسیکلومین را مهار کرد. این نتیجه به‌وسیله کاهش در زمان و مسافت طی‌شده برای رسیدن به سکوی پنهان در مرحله اکتساب و به‌خاطرآوری تأیید شد. این عدم اختلاف بیانگر این نکته است که گروه دریافت‌کننده داروی دیسیکلومین- ورزش باید در یادگیری تخریب نشان می‌دادند (۱۵، ۱۷، ۳۱، ۱۸). در همین زمینه برای اثبات اثر محافظتی ورزش بر عملکرد یادگیری و حافظه، با اجرای ورزش بعد از تزریق دیسیکلومین، اثر تخریبی دارو توسط ورزش مهار شد، در نتیجه بین گروه‌های ورزش-دیسیکلومین و ورزش-سالین تفاوت معناداری در زمان رسیدن به سکو و مسافت طی‌شده در ماز آبی موریس مشاهده نشد. براساس یافته‌های این تحقیق، ورزش با شدت متوسط آثار تخریبی دیسیکلومین بر مغز را کاهش داده و فراموشی ناشی از آلزایمر را در مراحل اکتساب و

- 
1. Wechsler Memory test
  2. Wyss., Chambless., Kadish., & van Groen

به‌خاطر آوری بهبود بخشیده است. یافته‌های این تحقیق با نتایج تحقیقات یوزال و همکاران (۲۰۰۵) و یودا و همکاران (۲۰۰۹) همسوست. همچنین گزارش‌های محققان در مورد رت‌ها و موش‌ها (مایس) مؤید این نکته است که فعالیت ورزش اجباری، حافظه و یادگیری را افزایش و همزمان تعداد سلول‌های عصبی کولینرژیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴). محققان عملکرد بهتر شناختی را در پی افزایش فعالیت ورزشی گزارش کرده‌اند (۳، ۴۷). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی موجب تسهیل در ترمیم آسیب‌های مغزی، تسهیل عوامل تغذیه‌ای، در تمایز و بقای سلول‌های پیش‌ساز، تغییرات در قدرت سیناپسی، تقویت طولانی‌مدت<sup>۱</sup> و عملکرد بهتر حافظه می‌شوند (۴۷). بنابراین، ورزش ممکن است پلاستیسیته سیناپسی، یادگیری، همچنین نوروژنزی را افزایش دهد. ورزش همچنین در کاهش جنبه‌های شبه‌آلزایمری مانند رسوب پلاک و اختلالات حافظه در موش‌های آلزایمری مؤثر است (۵۳). ورزش آپوتوز در مغز موش را کاهش داده، تکثیر نورونی و شکنج دنداندار را در هیپوکامپ افزایش و موجب بهبود یادگیری فضایی در مازآبی می‌شود (۴۸)، همسوست. در مقابل، کانونگرا و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که ورزش در حیوانات جوان اثر شایان توجهی بر عملکرد شناختی ندارد (۲۳). ببری و همکاران (۲۰۰۸)، از طریق آزمون الکتروفیزیولوژی نشان دادند که ورزش با شدت متوسط شامل دویدن روی تردمیل با شیب صفر درجه و سرعت 17 m/min، به مدت ۴۰ دقیقه، هفت روز در هفته و طی ۱۲ هفته، کاهش یادگیری و حافظه را در رت‌های بالغ به‌همراه دارد (۵). بیشتر مطالعات تأثیر ورزش را بر اساس پروتکل ورزش اختیاری بررسی کرده‌اند (۱۶، ۳۳، ۴۵، ۲، ۳، ۱۱، ۱۳)، ولی باید توجه داشت که ورزش اختیاری نسبت به ورزش اجباری تأثیر متفاوتی روی مغز دارد (۳۲). علاوه بر این مشخص شده طول زمان ورزش به‌عنوان یک عامل مهمی است و ورزش شدید و بلندمدت آثار متفاوتی بر پلاستیسیته در هیپوکامپ دارند (۳۰). همچنین تفاوت موجود در نتایج پژوهش کانونگرا و همکاران (۲۰۱۱) در مورد اثربخش نبودن فعالیت بدنی ورزشی احتمالاً مربوط به تفاوت در پروتکل ورزش (اختیاری در مقابل اجباری)، شدت فعالیت ورزشی و مدت زمان اجرای فعالیت ورزشی بوده است (۹). در همین زمینه، کیم وای، کیم ایچ بی، جانگ، لیم و کیم وای جی، کیم ایچ، کیم اس، کیم ای و کیم سی<sup>۲</sup> (۲۰۰۳) نشان دادند که شدت و مدت زمان ورزش می‌تواند عاملی مهم و تعیین‌کننده در تکثیر سلولی شکنج دنداندار باشد (۲۴). نتایج این تحقیق بیانگر این مطلب است که برنامه‌های مختلف ورزشی (۴ هفته در مقابل

1. Long-term potentiation (LTP)

2. Kim Y, Kim, H.B, Jang, Lim, Kim, Y. J, Kim, H, Kim S, Kim E& Kim C.

۱۲ هفته) می‌توانند تأثیرات متفاوتی بر عملکرد عصبی و رفتاری داشته باشند. از سوی دیگر، تفاوت در نحوه سنجش آزمون‌ها نیز می‌تواند به نتایج متفاوتی منجر شود (۵) در تحقیق بیری و همکاران (۲۰۰۸) از آزمون الکتروفیزیولوژی (نصب الکتروود در PP<sup>1</sup> و سلول‌های گرانولار شکنج دنداندار مغز) استفاده شد. در مطالعه آزمایشگاهی مذکور (به علت برش‌هایی که در مغز آزمودنی برای تهیه اسلاید زده می‌شود)، بعضی ارتباط‌های مغزی از جمله سیناپس‌ها به مقدار زیادی از بین می‌روند، براساس گزارش پژوهش، تأثیر ورزش اجباری بر انتقال سیناپسی موجب آسیب القای LTP در شکنج دنداندار شد (۵). اما در تحقیق حاضر از آزمون ماز آبی موریس (سلول‌های مغز دستکاری نشده‌اند) برای سنجش میزان یادگیری و حافظه استفاده شد. در مجموع گزارش پژوهش حاضر، تأثیر ورزش اجباری بر فراموشی ناشی از آلزایمر را نشان داده است.

مکانیسم‌های متعددی برای توضیح رابطه بین ورزش و عملکرد شناختی پیشنهاد شده است. اولین فرضیه این است که ورزش به‌طور مستقیم، ساختار مغز و عملکرد را متأثر می‌سازد. متصور است افزایش ظرفیت هوازی به تقویت جریان خون مغزی، بهبود استفاده از اکسیژن و گلوکز در مغز، سرعت بخشیدن به انتقال مواد زائد بیوشیمیایی برای حفظ جریان خون پایدار و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی خون (گلوکاتانیون پراکسیداز<sup>۲</sup>) منجر شود (۳۷). همچنین ورزش می‌تواند به افزایش سنتز فاکتورهای رشد عصبی مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و فاکتور رشد شبه‌انسولین، تحریک عصب‌زایی، افزایش ارتباط‌های بین سیناپس‌ها و حتی افزایش ظرفیت پردازش پیام‌های عصبی منجر شود (۳۴). در انتها، ورزش قادر به تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی و تحریک آزادسازی کلسیم در نتیجه ترشح دوپامین و افزایش اسیتیل کولین است. همه موارد برای حفظ عملکرد عصبی و افزایش عملکرد شناختی ضروری هستند (۸).

## نتیجه‌گیری

آنتاگونیست انتخابی موسکارینی M1 (داروی دیسیکلومین) می‌تواند موجب فراموشی ناشی از آلزایمر و کاهش شناخت شود، همچنین ورزش منظم با شدت متوسط قابلیت جلوگیری از آثار تخریبی دیسیکلومین را دارد و همزمان به بهبود عملکرد شناختی منجر می‌شود. در نتیجه، ورزش (اجباری) با

1. Perforant Pathways
2. Glutathione peroxidase

شدت متوسط می‌تواند به‌عنوان یک ابزار درمانی در اختلالات، تخریب پیشرونده نوروئی بیماری آلزایمر (فراموشی) عمل کند و موجب بهبود عملکرد شناختی شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری دانشگاه تهران با عنوان «تأثیر فعالیت ورزشی متوسط بر فراموشی ناشی از آلزایمر در رت‌های نر بالغ» است. محققان مراتب تشکر خود را از گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی انسیتیتو پاستور ایران و نیز گروه رفتار حرکتی دانشگاه تهران، به‌دلیل کمک در فراهم کردن امکانات لازم برای اجرای پژوهش، ابراز می‌دارند. همچنین از استادان و کارکنان انسیتیتو پاستور به‌ویژه سرکار خانم چوپانی به لیل مساعدت‌های فراوان کمال تشکر و قدردانی را دارد.

### منابع و مأخذ

۱. رحمانی، احمد؛ شیخ، محمود؛ حمایت‌طلب، رسول و نقدی، ناصر (۱۳۹۲). "تأثیر ورزش بر تغییرات یادگیری متعاقب استرس". *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک*، سال ۱۶، ش ۱ (شماره پیاپی ۷۰)، ص ۶۴-۵۲.
2. Adlard, P.A., Perreau, V.M., Pop V., Cotman, C.W. (2005). "Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease". *J Neurosci.*, 25:4217-4221.
3. Anderson, B.J., Rapp, D.N., Baek, D.H., McCloskey, D.P., Coburn-Litvak, P.S., Robinson, J.K. (2000). "Exercise influences spatial learning in the radial arm maze". *Physiology and Behavior.*, 70, 425-429.
4. Ang, E.T., Dawe, S.D., Wong, T.H., Moochhala, S., Ng, Y.K. (۲۰۰۶). "Alterations in spatial learning and memory after forced exercise". *Brain Research.*, 1113, 186-193.
5. Babri, S., Reisi, P., Alaei, H., Sharifi, M., Mohades, G. (2008). "Effect of forced treadmill exercise on long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus of hippocampus in male rats". *Physiology and Pharmacology.*, 12(1), 39-45.
6. Barnes, C.A., Forster, M.J., Fleshner, M., Ahanotu, E.N., Laudenslager, M.L., Mazzeo, R.S. (1991). "Exercise does not modify spatial memory, brain autoimmunity, or antibody response in aged F-344 rats". *Neurobiol Aging*, 12(1):47-53.
7. Blustein, J.F., Mclaughlin, M. and Holfman, J.R. (2006). "Exercise effects stress-induced analgesia and spatial learning in rats". *Physiol Behav.*, 89: 582-586.
8. Cotman, C.W., & Berchtold, N.C. (۲۰۰۲). "Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity". *Trends in Neurosciences.*, ۲۵(۶), ۱۲۵-۱۳۰.
9. Cotman, C.W., Berchtold, N.C., Christie, L.A. (2007). "Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation". *Trends Neurosci.*, 30(9) 464-72.

10. Cotman, C.W., Nicole, C., Berchtold, N.C.(2007)."Physical activity and the maintenance of cognition: Learning from animal models". *Alzheimer's & Dementia.*, 3, 30-37.
11. Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Woods, J.A., McAuley, E., Kramer, A.F.(2011)."Exercise training increases size of hippocampus and improves memory". *Neuroscience, Proc Natl Acad Sci U S A.*, 108(7): 3017-3022.
12. Fordyce, D.E., Farrar, R.P.(1991)."Physical activity effects on hippocampal and parietal cortical cholinergic function and spatial learning in F344 rats". *Behav Brain Res.*, 43(2):115-23.
13. Fornari, R.V., Moreira, K.M., Oliveira, M.G.M.(2000)."Effects of the selective M1 muscarinic receptor antagonist dicyclomine on emotional memory". *Learn. Mem.*, 7, 287-292.
14. Gage, F.H., Kelly, P.A., Bjorklund, A. (1984)." Regional changes in brain glucose metabolism reflect cognitive impairments in aged rats". *J Neurosci.*, 4:2856-2866.
15. García-capdevila, S., Portell-Cortés, I., Torras-García, M., Coll-Andreu, M., Costa, Miserachs, D.(۲۰۰۹). "Effects of long-term voluntary exercise on learning and memory processes: dependency of the task and level of exercise". *Behavioural Brain Research.*, 202,(2) 162-170.
16. Geinisman, Y., de Toledo-Morrell, L., Morrell, F., Persina, I.S., Rossi, M. (1992)." Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological disector technique". *Hippocampus.*, 2 (4), 437-444.
17. Ghelardini, C., Galeotti, N., Matucci, R., Bellucci, C., Gualtieri, F., Capaccioli, S., Quattrone, A., and Bartolini, A. (1999)." Antisense knockdowns of M1 receptors induces transient anterograde amnesia in mice". *Neuropharmacology.*, 38: 339-348.
18. Giachetti, A., Giraldo, E., Ladinsky, H., and Montagna, E. (1986). "Binding and functional profiles of the selective M1 muscarinic receptor antagonists trihexyphenidyl and dicyclomine". *Brit. J. Pharmac.*, 89: 83-90
19. Gold, P.E.(2003)"Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory". *Neurobiology of Learning and Memory.*, 80, 194- 210.
20. Hasselmo, M.E. (2006)." The role of acetylcholine in learning and memory". *Curr Opin Neurobiol.*, 16, 710- 705.
21. Hill, R.D., Storandt, M., Malley, M.(1993)."The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults". *J Gerontol.*, 48 (1) 12-17.
22. Jafari-Sabet, M. (2006)." NMDA receptor blockers prevents the facilitatory effects of post-training intra-dorsal hippocampal NMDA and physostigmine on memory retention of passive avoidance learning in rats". *Behavioural Brain Research.*, 169 , 120- 127.
23. Kannangara, T.S., Lucero, M.J., Gil-Mohapel, J., Drapala, R.J., Simpson, J.M., Christie, B.R., van Praag, H. (2011)." Running reduces stress and enhances cell genesis in aged mice." *Neurobiology of Aging.*, 32(12), 2279-86.

24. Kim, Y. P., Kim, H.B., Jang, M. H., Lim, B.V., Kim, Y. J., Kim, H., Kim, S.S., Kim, E. H., Kim, C. J.(۲۰۰۳). "Magnitude- and Time-Dependence of the Effect of Treadmill Exercise on Cell Proliferation in the Dentate Gyrus of Rats". *International Journal of Sports Medicine.*, 24(02):114-7.
25. Kim, Y.P., Shin, M.S., Chang, H.K., Jang, M.H., Lee, S.J., Lee, H.H., Yoon J.H., Jeong, I.G., Kim, C.J.(2004). "Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats". *Neuroscience Letters.*, Volume 355., 1-2. Pages 152-154.
26. Leisure, J.L., Jones.(2008). "Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior". *Neuroscience.*, Volume 156, Issue 3, 15, Pages 456-465.
27. Mayeux, R. (2003). "Epidemiology of neurodegeneration". *Annu Rev Neurosci.*, 26: 81-104.
28. Mello, P.B., Benetti, F., Cammarota, M., Izquierdo, I. (2008). "Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats". *Anais da Academia Brasileira de Ciências.*, 80(2): 301-309.
29. Mitchell, A.S., Dalrymple-Alford, J.C., Christie, M.A. (2002). "Spatial working memory and the brainstem cholinergic innervation to the anterior thalamus". *J Neurosci.*, 22:1922-8.
30. Molteni, R., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. (2002). "Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray". *Eur J Neurosci.*, 16 1107-1116.
31. Monteiro Moreira K<sup>1</sup>, Lima Ferreira T, Vecchio Fornari R, Perez Figueredo LZ, Menezes Oliveira MG. Monteiro, M.K., Lima, F.T., Vecchio F.R., Perez Figueredo, L.Z., Oliveira, M.G.(2005). "Interaction between M1- muscarinic and glutamatergic NMDA receptors on an inhibitory avoidance task". *Brain Research Bulletin.*, 67 (2005) 504-50.
32. Morris, J.C. (1996). "Classification of dementia and Alzheimer disease". *Acta Neurol Scand Suppl.*, 16541-50
33. Parsa, N. (2011). "Alzheimer's disease: A medical challenge of 21st century". *National Institutes of Health, Ministry of Health., USA.*, 14(55):100-108 Arak Medical University Journal AMUJ.
34. Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., et al. (2007). "An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 104(13), 5638-5643.
35. Pietropaolo, S., Sun, Y., Li, R., Brana, C., Feldon, J., Yee, B.K.(2008). "The impact of voluntary exercise on mental health in rodents: A neuroplasticity perspective". *Behavioural Brain Research* 192 , 42-60
36. Quaney, B.M., Boyd, L.A., McDowd, J.M., Zahner, L.H., He, J., Mayo, M.S and Macko, R.F.(2009). "Aerobic Exercise Improves Cognition and Motor Function Poststroke". *Neurorehabil Neural.*, 23(9): 879-885.

37. Radak, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucso, J., Sasvari, M., et al. (۲۰۰۱). "Regular exercise improves cognitive function and decrease oxidative damage in rat brain". *Neurochemistry International*, ۳۳۸(۱), ۱۷-۲۳.
38. Radak, Z., Told, A., Szabo, Z., Siamilis, S., Nyakas, C., Silye, G., Jakus, J. and Goto, S. (2006). "The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain". *Neurochem Internat.*, 49: 387-392.
39. Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E.L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., Kivipelto, M. (2005). "Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease". *Lancet Neurol.*, 4:705-711.
40. Salim, S., Sarraj, N., Taneja, M., Saha, K., Tejada-Simon, M.V., Chugh, G. (2010). "Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats", *Behavioural Brain Research.*, 208 545-552.
41. Scarpini, E, Scheltens, P., Feldman, H.(2003). "Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspective". *THE LANCET Neurology.*, Vol 2, 539-47.
42. Sitaram, N., Weingartner, H., Gillin, J.C. (1978). "Human serial learning: enhancement with arecholine and choline impairment with scopolamine". *Science* .,201:274-6.
43. Snigdha, S., Rivera, C., Milgram, N.W and Cotman, C.W. (2014). "Exercise enhances memory consolidation in the aging brain". *Frontiers in Aging Neuroscience.*, Volume6 , Article 3.
44. Studenski, S., Carlson, M.C., Fillit, H. (2006). "From Bedside to Bench: Does mental and Physical activity promote cognitive vitality in late life?" *Sci. Aginy Knoul.*, Enuiron. (10), pe21.
45. Um, H.S., Kang, E.B., Leem, Y.H., Cho, I.H., Yang, C.H., Chae, K.R., Hwang, D.Y, Cho, J.Y. (2008). "Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model". *International Journal of Molecular Medicine.*, Volume: 22, Issue: 4, Pages: 529-539.
46. Uysal, N., Tugyan, K., Kayatekin, B.M., Acikgoz, O., Bagriyanik, H.A., Gonenc, S., et al.(2005). "The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory". *Neurosci Lett.*,383(3):241-5.
47. Van Praag, H., Christie, B.R., Sejnowski, T.J. and Gage, F.H. (1999). "Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice". *Proc Natl Acad Sci U S A.*, vol. 96 , no. 23 ,13427-13431
48. Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F.C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., - Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, Agnes., Knecht, S.(2007). "High impact running improves learning". *Neurobiol Learn Mem.*, Volume 87, Pages 597-609.
49. Wong-Goodrich, S.J., Pfau, M.L., Flores, C.T., Fraser, J.A., Williams, C.L., Jones, L.W. (2010). "Voluntary Running Prevents Progressive Memory Decline and Increases Adult Hippocampal Neurogenesis and Growth Factor Expression after Whole-Brain Irradiation". *US National Library of Medicine National Institutes of Health.*, (22):9329-38.



50. World Alzheimer Report. (2013). " Alzheimer's Disease International". The Global Economic Impact of Dementia The regional distribution of global costs 39., In last year's World Alzheimer Report, Alzheimer's Disease International estimated that there are., [www.alz.co.uk](http://www.alz.co.uk).
51. Wyss, J.M., Chambless, B.D., Kadish, I., van Groen, T.(2000). "Age related decline in water maze learning and memory in rats: strain differences". *Neurobiol Aging*, Vol.21- ,671-681.
52. Young, R.J.(1979). "The effect of regular exercise on cognitive functioning and personality". *British Journal of Sports Medicine*13,(۳)110-117.
53. Yuede, C.M., Zimmerman, S.D., Dong,H., Kling, M.J., Bero, A.W., Holtzman, D.M., Timson, B.F., Csernansky, J.G.(2009)."Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease". *Neurobiology of Disease*,35 (3): 426-432.

