

## تأثیر تمرین قدرتی بر میزان حافظه و یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی آلزایمری شده با بتا آمیلوئید

نویسندگان: خدیجه ابراهیمی<sup>۱\*</sup>، سیامک ریحانی راد<sup>۲</sup>، سعید صدیق اعتقاد<sup>۳</sup> و سیدمهدی وطن دوست<sup>۴</sup>

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند، گروه تربیت بدنی، مرند، ایران.
۲. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند، گروه علوم آزمایشگاهی، مرند، ایران.
۳. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۴. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

\* نویسنده مسئول: خدیجه ابراهیمی E-mail: kh\_ebrahimi@marandiau.ac.ir

### چکیده

مقدمه و هدف: فعالیت بدنی به‌خاطر تأثیر مثبتی که بر عوامل خطرزای بیماری آلزایمر دارد، مورد توجه محققان است. با وجود این، معلوم نیست کدام نوع فعالیت بدنی در این حیطة ارجحیت دارد. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر تمرینات قدرتی بر عملکرد حافظه و یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی آلزایمری شده با پروتئین بتا آمیلوئید (۲۵-۳۵) است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (n=8) در چهار گروه ۱. کنترل سالم، ۲. سالم تمرین قدرتی، ۳. کنترل آلزایمری، ۴. آلزایمری تمرین قدرتی تقسیم شدند. بتا آمیلوئید (۲۵-۳۵) به‌روش I.C.V درون بطن مغز حیوانات تزریق شد. در تمرین قدرتی، حیوانات برای سه جلسه در هفته، به‌مدت دو ماه به‌وسیلهٔ وزنه‌های اتصالی به دم موش‌ها از نردبانی به‌طول یک متر با شیب ۸۵ درجه بالا می‌رفتند؛ در نهایت میزان حافظه و یادگیری فضایی با استفاده از تست آبی موریس مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: نتایج تحقیق حاضر نشان داد موش‌های صحرایی آلزایمری به‌طور معنی‌داری دارای زمان تأخیر بیشتر و مدت زمان صرف‌شدهٔ کمتر در ربع هدف نسبت به گروه کنترل سالم هستند ( $P < 0.005$ ). همچنین تمرین قدرتی به‌طور معنی‌داری منجر به کاهش زمان تأخیر و افزایش زمان صرف‌شده در ربع هدف در حیوانات سالم و آلزایمری شد ( $P < 0.005$ ).

نتیجه‌گیری: تمرینات قدرتی می‌تواند موجب بهبود حافظه و یادگیری فضایی در حیوانات آلزایمری شود و از پیشرفت روند آسیب‌شناختی ناشی از بیماری آلزایمر جلوگیری کند.

واژگان کلیدی: تمرین قدرتی، بیماری آلزایمر، حافظه و یادگیری فضایی

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست‌وسوم-شماره ۱۲۴  
شهریور ۱۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۵/۰۴/۲۳

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۵/۰۵/۳۱

پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۰۹

## مقدمه

نروتروپیکي مؤثر بر نورون‌های هیپوکمپ باعث بهبود حافظه و یادگیری فضایی می‌شود (۱۱). در بررسی تأثیر تمرینات قدرتی نیز با استفاده از آزمون ماز آبی موریس و آزمون اجتنابی غیرفعال نشان داده شده است که تمرین قدرتی منجر به بهبود حافظه و یادگیری موش‌های صحرایی سالم می‌شود (۱۱) و در تحقیقی دیگر آشکار گردید که تمرین قدرتی عملکرد شناختی در زنان سال‌خورده با نقص متوسط شناختی را بهبود می‌بخشد (۱۲)؛ با این وجود، تحقیقات انگشت‌شماری به بررسی تأثیر تمرینات قدرتی بر عملکرد شناختی و حافظه در بیماران آلزایمری پرداخته است؛ بنابراین هنوز در مورد تأثیر تمرینات قدرتی بر عملکرد حافظه و یادگیری بیماران AD دانش محدودی وجود دارد. از این رو در مطالعه حاضر به بررسی تأثیر تمرینات قدرتی بر حافظه و یادگیری فضایی موش‌های صحرایی آلزایمری شده با بتا آمیلوئید پرداخته شده است.

## مواد و روش‌ها

## حیوانات

سی‌ودو سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ( $n=8$ ) از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز با وزن تقریبی  $250 \pm 10$  گرم تهیه گردید. در طول مطالعه، حیوانات تحت شرایط کنترل شده (دما  $25 \pm 2$ ؛ چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از یک هفته، موش‌ها در چهار گروه به صورت ۱. گروه کنترل سالم، ۲. گروه سالم تمرین قدرتی، ۳. گروه کنترل آلزایمری، ۴. گروه آلزایمری تمرین قدرتی تقسیم شدند. روش کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس راهنمای کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی صورت پذیرفت.

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل است و نوعی بیماری عصبی وابسته به سن است که منجر به ازدست‌دادن حافظه و یادگیری می‌شود (۱). پاتوژن‌های مختلفی برای AD پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به آسیب عملکرد سیستم کولینرژیک، افزایش استرس اکسیداتیو، آبشار آمیلوئید، میانجی‌های التهابی، سمیت عصبی و افت عملکرد میتوکندریایی اشاره کرد (۲). از لحاظ آسیب‌شناسی نشانه بارز و مهم این بیماری از بین رفتن سلول‌ها و سیناپس‌های عصبی، تجمع و رسوب پلاک‌های پیری شامل پپتید بتا آمیلوئید ( $A\beta$ ) و تجمعات نوروفیبریلاری داخل سلولی در مغز است (۳). همچنین  $A\beta$  باعث آسیب در هیپوکمپ شده و آغازگر سلسه رویدادهایی است که نهایتاً منجر به اختلالات شناختی و عصبی می‌شود (۴).

در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای AD وجود ندارد و راهکارهای دارودرمانی تنها بر نشانه‌ها و علائم بیماری متمرکز هستند که غالباً نتایج رضایت‌بخشی را در پی نداشته‌اند (۵). از طرف دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که افراد با فعالیت بدنی کمتر در طول دوره زندگی بیشتر در معرض آلزایمر هستند و در مقایسه با افراد فعال خطر ابتلا دو برابر است (۶). تمرین هوازی می‌تواند باعث کاهش علائم و نشانه‌های بیماری، افزایش نورون‌زایی هیپوکمپ و توقف روند کاهش حافظه در مدل‌های حیوانی گردد (۷)؛ همچنین تمرین بدنی می‌تواند منجر به بهبود عملکرد شناختی از طریق کاهش آسیب‌های اکسیداتیو (۸) و افزایش بیوتنز میتوکندریایی در مغز شود که این امر می‌تواند در پیشگیری از زوال عقل مؤثر واقع گردد (۹). در ضمن مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی روند تولید پروتئین‌های بتا آمیلوئید را معکوس و سلول‌های عصبی را از استحالته ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۰). به طوری که از طریق افزایش عوامل

<sup>1</sup> Amyloid Beta:  $A\beta$

## القای آلزایمر

هفته بود. ساعت تمرینی موش‌های صحرایی قدرتی از نه صبح الی دوازده بود. همچنین برنامه تمرینات قدرتی موش‌های صحرایی آلزایمری شده با بتا‌آمیلوئید (۲۵-۳۵) پس از یک هفته از عمل جراحی شروع شد.

**آزمون حافظه و یادگیری فضایی ماز آبی موریس<sup>۱</sup>**  
در انتهای هشت هفته از اعمال متغیرها از تمام گروه‌ها، آزمون ماز آبی موریس گرفته شد. اساس این ماز بر این پایه استوار است که حیوانات راهکار مناسبی را برای جست‌وجوی محیط خود و فرار از خطر (در این مورد آب) پیدا کرده و طی آن با حداقل تلاش و با استفاده از کلیدهای فضایی محیطی به نتیجه مطلوب برسند.

### ویژگی‌های دستگاه آزمون

ماز آبی موریس حوضچه دایره‌ای شکل تیره‌رنگی به قطر ۱۶۰ و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر است که با آب (۲۵-۲۴ درجه سانتی‌گراد و عمق ۳۰ سانتی‌متر) پر شد و دارای یک سکوی نجات است که یا در یک سانتی‌متری روی سطح آب (در مرحله سکوی قابل مشاهده) و یا در زیر سطح آب (مرحله سکوی پنهان) قرار داده شد. علامت‌هایی که شامل اشکال هندسی متفاوت هستند، بر روی دیوارهای اتاق در اطراف ماز نصب شد. چهار مکان در اطراف لبه حوضچه به دلخواه تعیین شد. سپس، حوضچه به چهار ربع فرضی برای مکان‌های شروع آزمون تقسیم شد. داده‌ها از جمله زمان، مسافت و مسیر طی شده تا یافتن سکو و همچنین سرعت حرکت حیوان با استفاده از یک دوربین فیلم‌برداری که در بالای مرکز حوضچه قرار می‌گرفت ثبت شد.

در این تحقیق، از بتا‌آمیلوئید ۲۵-۳۵ (A $\beta$ <sub>25-35</sub>) برای القای آلزایمر استفاده شد و با استفاده از دستگاه استریوتاکسی به درون بطن مغز حیوانات تزریق شد. بتا‌آمیلوئید (Sigma Aldrich) جهت رسوب به مدت یک هفته، درون انکوباتور ۳۷ درجه قرار گرفت. حیوانات به وسیله تزریق درون‌صفافی کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بیهوش شدند و مورد جراحی استریوتاکسی قرار گرفتند. به مقدار ۱۰ نانومول از بتا‌آمیلوئید آماده شده به وسیله سرنگ همیلتون متصل به پمپ انفوزیون با سرعت ۱ میکرولیتر بر دقیقه درون بطن مغز حیوانات با مختصات (AP=-1/2mm ML=±2 mm DV=-4mm) بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون تزریق شد.

### پروتکل تمرین قدرتی

برنامه تمرین قدرتی موش‌های صحرایی بر اساس مطالعات قبلی تنظیم شد (۱۳-۱۵). نردبانی به طول یک متر با میله‌هایی به فاصله دو سانتی‌متر با شیب ۸۵ درجه به همراه وزنه‌هایی که به دم موش‌های صحرایی متصل می‌شد، به منظور تمرین قدرتی مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا به مدت سه جلسه حیوانات با نحوه بالارفتن از نردبان و رسیدن به قفسه بالایی نردبان هم بدون وزنه و هم با وزنه تمرین داده شدند. بعد از آشناسدن آن‌ها با نحوه تمرین، به دم آن‌ها وزنه‌هایی متصل می‌شد و در پایین‌ترین قسمت نردبان گذاشته می‌شدند. در شروع میزان وزنه متصل به دم حیوان‌ها ۱۰ درصد وزن هر حیوان بود که این میزان به تدریج، به ۱۰۰ درصد وزن بدنشان در هفته هشتم رسید. فقط در شروع هر هفته تمرینی میزان وزنه‌های متصل شده به دم حیوانات افزایش داده می‌شد و تا انتهای هفته، تغییری در میزان وزنه‌ها داده نمی‌شد. تمرین قدرتی شامل ده تکرار در هر جلسه با ده الی بیست ثانیه استراحت پس از رسیدن آن‌ها به قفس و سه جلسه تمرینی در هفته به مدت هشت

<sup>1</sup> Moriss Water Maze (MWM)

مرحله سکوی قابل مشاهده<sup>۱</sup>

قفس استراحت می‌کرد. در هر مرحله آزمون، زمان صرف شده توسط حیوان برای پیدا کردن سکوی پنهان به عنوان زمان تأخیر<sup>۳</sup> ثبت شد. مدت زمان تأخیر تا یافتن سکوی پنهان در این پنج روز، معیاری از یادگیری فضایی حیوان محسوب می‌شود.

آزمون جست‌وجو<sup>۴</sup>

برای ارزیابی حافظه مرجع، ۲۴ ساعت بعد از آخرین تلاش یادگیری، آزمون جست‌وجو اجرا شد. این آزمون شامل یک تست منفرد بود که در آن سکوی پنهان از داخل ماز برداشته شد و حیوان از ربع مخالف ربع دایره هدف به داخل آب رها شد و به مدت ۶۰ ثانیه آزادانه در آب شنا کرد. متغیر مورد بررسی در این آزمون مدت زمان حضور در ربع دایره‌ای است که قبلاً سکوی در آن واقع بود می‌باشد.

## روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌ها

به منظور توصیف و تنظیم داده‌های تحقیق از آمار توصیفی به صورت میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد و برای آزمون فرضیه‌های تحقیق از آمار استنباطی استفاده گردید. بدین منظور روش آماری repeated measure ANOVA و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۵ درصد مورد استفاده قرار گرفت. کلیه محاسبات آماری نیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ انجام گرفت.

## نتایج

بر اساس نتایج به دست آمده، گروه کنترل در مقایسه با گروه سالم تمرین قدرتی تفاوت معنی‌داری در طول روزهای آموزش در مرحله سکوی پنهان نداشتند (نمودار ۱). همچنین زمان تأخیر گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل آلزایمری است (نمودار ۲). این در حالی است که زمان تأخیر گروه

در این مرحله، سکوی توسط یک پرچم نصب شده به سکوی مشخص شد و موقعیت آن به طور تصادفی، در هر آزمایش تغییر داده شد. این عمل به منظور بررسی واکنش حسی، حرکتی و انگیزشی حیوان انجام شد. قبل از آزمون، حیوانات در اتاق آزمون به مدت ۱۵ دقیقه نگهداری شدند و بعد از خوگرفتن به شرایط اتاق آزمون، هر موش به نوبت، در یکی از چهار مکان حوضچه قرار داده شد. به حیوان‌ها اجازه داده می‌شد تا در عرض ۶۰ ثانیه سکوی را پیدا کنند و سپس بر روی سکوی به مدت ۱۵ تا ۳۰ ثانیه باقی بمانند. اگر موش موفق به پیدا کردن سکوی در عرض ۶۰ ثانیه نمی‌شد، به آرامی توسط آزمونگر به سمت سکوی راهنمایی می‌شد و بر روی سکوی برای ۱۰ ثانیه باقی می‌ماند. هر حیوان به تعداد چهار بار، این تلاش را انجام داد.

مرحله سکوی پنهان<sup>۲</sup>

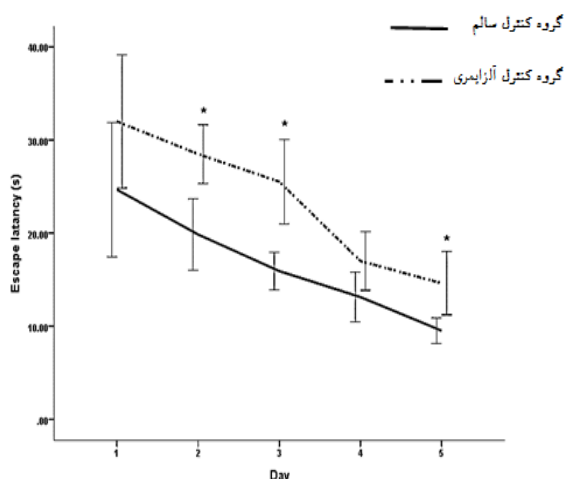
مرحله سکوی پنهان برای ارزیابی یادگیری فضایی مورد استفاده قرار گرفت. در این مرحله، سکوی استاندارد MWM یک سانتی‌متر در زیر سطح آب پنهان شد. موقعیت سکوی در طول آزمون‌های سکوی پنهان ثابت نگه داشته شد. هر موش صحرایی چهار بار در هر روز (به مدت پنج روز) تست می‌شد و در هر تست از یکی از ربع‌های چهارگانه که نرم‌افزار به طور تصادفی انتخاب می‌کرد به داخل آب رها می‌شد و ۶۰ ثانیه فرصت داشت تا با استفاده از سر نخ‌های فضایی، سکوی پنهان در زیر سطح آب را پیدا کند و بر روی آن استراحت کند. اگر حیوان در مدت این ۶۰ ثانیه موفق به پیدا کردن سکوی نمی‌شد، محقق آن را با دست به سمت سکوی هدایت می‌کرد. در هر صورت موش پس از قرار گرفتن بر روی سکوی ۱۵ تا ۳۰ ثانیه بر روی آن استراحت می‌کرد و سپس ۱۵ تا ۳۰ ثانیه هم در داخل

<sup>3</sup>. Escape latency time

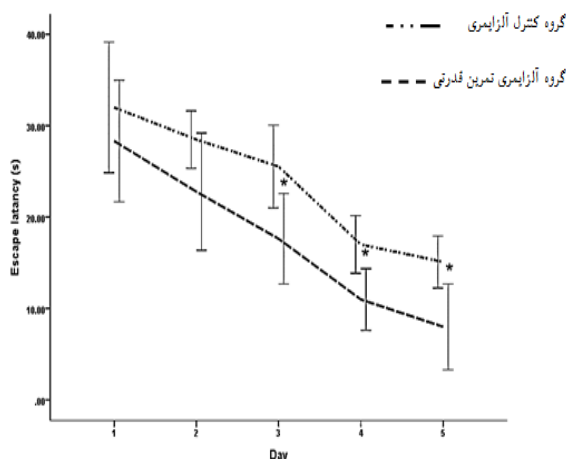
<sup>4</sup>. Probe test

<sup>1</sup>. Visible platform

<sup>2</sup>. Hidden platform



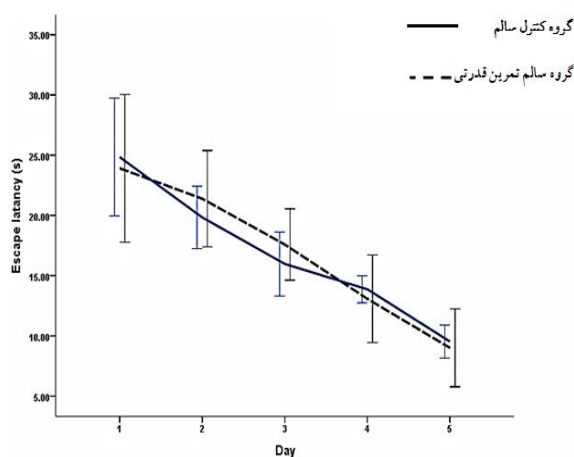
نمودار ۲. میانگین مدت زمان رسیدن به سکو در طول روزهای آزمون سکوی پنهان. نقاط نشانگر  $\pm$  mean SEM هستند.  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل سالم در همان روز.



نمودار ۳. میانگین مدت زمان رسیدن به سکو در طول روزهای آزمون سکوی پنهان. نقاط نشانگر  $\pm$  mean SEM هستند.  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل آلزایمری

کنترل آلزایمری به طور معنی داری با گروه آلزایمری تمرین قدرتی تفاوت داشته است (نمودار ۳). به عبارتی گروه دریافت کننده تمرین قدرتی دارای زمان تأخیر کمتر و عملکرد یادگیری فضایی بهتر نسبت به گروه بدون تمرین در هر دو گروه سالم و آلزایمری است.

نتایج آزمون جست و جو نشان داد که گروه کنترل آلزایمری به طور معنی داری دارای عملکرد پایین تری نسبت به گروه کنترل سالم در آزمون جست و جوست (نمودار ۵). لازم به ذکر است که گروه آلزایمری تمرین قدرتی به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل آلزایمری از عملکرد بهتری در این مرحله از آزمون برخوردار است (نمودار ۶). بر اساس نتایج به دست آمده، تمرین قدرتی منجر به کاهش معنی دار زمان تأخیر و افزایش زمان صرف شده در ریب هدف و به عبارتی بهبود عملکرد حافظه و یادگیری فضایی در موش های آلزایمری می شود.

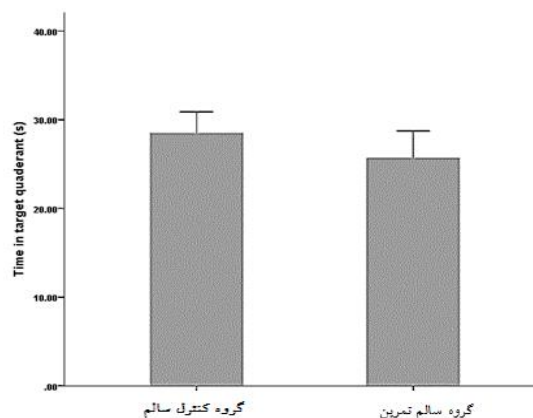


نمودار ۱. میانگین مدت زمان رسیدن به سکو در طول روزهای آزمون سکوی پنهان. نقاط نشانگر  $\pm$  mean SEM هستند.

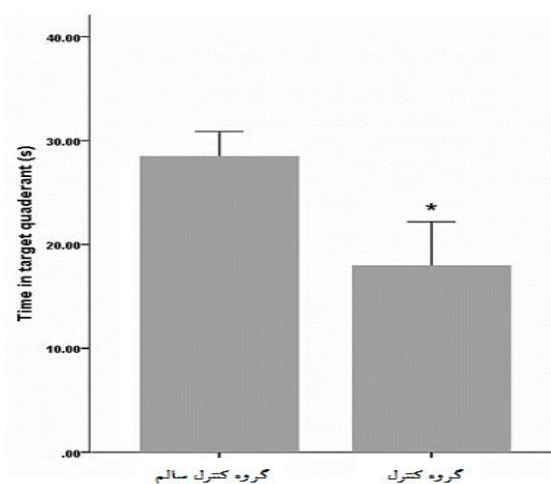
### بحث

در این مطالعه به بررسی تأثیر تمرینات قدرتی بر حافظه و یادگیری فضایی با استفاده از آزمون ماز آبی موریس در موش‌های صحرایی آزمایری پرداخته شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد موش‌های صحرایی آزمایری به‌طور معنی‌داری دارای زمان تأخیر بیشتر و زمان صرف‌شده در ربع هدف پایین‌تر و به‌عبارت‌دیگر دارای عملکرد حافظه و یادگیری فضایی پایین‌تری نسبت به گروه سالم است. همچنین معلوم شد تمرین قدرتی منجر به کاهش معنی‌دار زمان تأخیر و افزایش زمان صرف‌شده در ربع هدف و به‌عبارتی بهبود عملکرد حافظه و یادگیری فضایی در موش‌های آزمایری می‌شود.

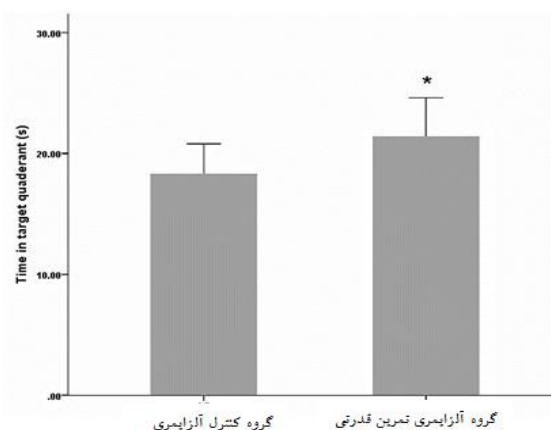
تحقیقات نشان داده‌اند که کمبود انرژی ATP در مغز با اختلالات عملکرد ادراکی همراه است؛ زیرا عملکرد سلول‌های مغزی همچون یادگیری و حافظه وابسته به متابولیسم انرژی سلولی هستند و کاهش انرژی در دسترس می‌تواند منجر به اختلال در تولید پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید و بنابراین تجمع پلاک‌های بتآمیلوئید در مغز شود (۱۶). در طی دهه‌های اخیر تأثیر مثبت فعالیت بدنی، به‌ویژه تمرینات هوازی در بهبود عملکرد شناخت و حافظه به‌عنوان راهکار پیشگیرانه از زوال عقل در افراد سالم و افراد با بیماری‌های مرتبط با زوال عقل همانند آلزایمر به‌خوبی به اثبات رسیده است (۱۷-۲۰). در مطالعه‌ای پنج ماه فعالیت ورزشی در چرخ گردان منجر به کاهش پلاک‌های بتآمیلوئید در قشر فرونتال و هیپوکمپ و زمان رسیدن به سکو و افزایش زمان صرف‌شده در ربع هدف شده است و میزان حافظه و یادگیری موش‌های آزمایری تراریخت را در آزمون ماز آبی موریس افزایش داده است (۲۱). همچنین در تحقیق دیگری مشخص گردید، دیدن روی نوارگردان به‌مدت سه ماه می‌تواند باعث بهبود و پیشگیری از روند تخریب حافظه و یادگیری ناشی از بیماری آلزایمر در موش‌های آزمایری شود (۲۲). لوواتال و همکاران در



نمودار ۴. میانگین زمان سپری‌شده در ربع هدف در آزمون جست‌وجو. هر ستون نشانگر  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشد.



نمودار ۵. میانگین زمان سپری‌شده در ربع هدف در آزمون جست‌وجو. هر ستون نشانگر  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشد.  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل.



نمودار ۶. میانگین زمان سپری‌شده در ربع هدف در آزمون جست‌وجو. هر ستون نشانگر  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشد.  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل آزمایری.

۲۰۱۲ تأیید کردند تمرینات قدرتی در موش‌های صحرائی سالم باعث بهبود عملکرد وابسته به هیپوکمپ در آزمون احترازی غیرفعال (۲۷) و در آزمون ماز آبی موریس می‌شود (۲۸). اوزکایا در سال ۲۰۰۵ در مقایسه تأثیر تمرینات قدرتی و هوازی در سالمندان نشان داد هر دو نوع تمرین تأثیر مثبتی بر عملکرد شناختی دارد، اما هیچ تفاوتی بین تأثیر تمرین قدرتی و هوازی بر عملکرد شناختی سالمندان وجود نداشت (۲۹). همچنین در این راستا کاسیلهاس و همکارانش در سال ۲۰۰۷ نشان دادند شدت‌های متوسط و بالای تمرینات قدرتی هر دو دارای تأثیرات مشابهی بر عملکرد حافظه و شناخت سالمندان هستند، ولی از بعد خلق‌وخو تمرین قدرتی با شدت متوسط نسبت به شدت بالا دارای تأثیرات بیشتری روی سالمندان است (۳۰). در موش‌های صحرائی سالم نیز عملکرد حافظه و یادگیری فضایی پس از تمرین قدرتی بهبود یافت (۱۱)؛ بنابراین نتایج تحقیقات اخیر همسو با نتایج تحقیق حاضر می‌باشد.

همچنین تحقیقات حاکی از آن است که ورزش هوازی در حفظ و سلامت مغز و یادگیری مؤثر است و در این راستا مشخص شده است که بیان BDNF، IGF1 و VEGF، نورونزایی و پلاستیسیته در مغز تحت تأثیر فعالیت منظم بدنی افزایش می‌یابد (۳۱-۳۳). قابل ذکر است که BDNF منجر به تسهیل پلاستیسیته سیناپسی و عملکرد حافظه و یادگیری می‌شود (۳۶) و نیز ورزش هوازی و استقامتی با شدت‌های متفاوت منجر به کاهش تجمع بتا‌آمیلوئید در مغز بیماران آلزایمری به همراه افزایش پروتئین‌های مسئول حذف  $\text{A}\beta$  (NEP, IDE, ) (MMP9, LRP1 and HSP70) می‌شود (۳۴). از طرفی، حجم هیپوکمپ نیز متعاقب فعالیت‌های هوازی افزایش می‌یابد (۳۵) و گزارش شده است که فعالیت قدرتی از طریق افزایش IGF1 و از این طریق منجر به بهبود رشد و تمایزپذیری سلول‌های عصبی و فعالیت هوازی از طریق

سال ۲۰۱۳ مشاهده کردند زمان تأخیر پس از ورزش در هر دو گروه سالمند و جوان به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد و بیان کردند فعالیت ورزشی می‌تواند از تخریب بیشتر حافظه در ارتباط با عوامل پیری جلوگیری کند و می‌تواند منجر به افزایش انرژی در دسترس برای سلول‌های مغز شود (۲۳). در این راستا پراگ و همکارانش بیان داشتند فعالیت ورزشی موش‌های صحرائی جوان و پیر در چرخ گردان دارای تأثیر مثبت معنی‌داری روی آزمون اکتساب در موش‌های جوان نسبت به پیر است و به‌طور کلی موش‌های پیر گروه فعالیت ورزشی دارای سرعت اکتساب و یادآوری بالاتری نسبت به گروه کنترل پیر است به‌طوری‌که این گروه اذعان کردند ورزش منجر به بهبود حافظه و یادگیری فضایی وابسته به هیپوکمپ در سالمندان می‌شود (۲۴). همسو با این نتیجه، آزیار و همکارانش در سال ۲۰۱۱ بیان کردند فعالیت بدنی هوازی استراتژی مناسبی برای بهبود عملکرد شناختی و حافظه در سالمندان است (۲۵). نتیجه تحقیق حاضر در مورد تأثیر تمرینات قدرتی بر حافظه و یادگیری فضایی و شناخت همسو با نتایج تحقیقات تمرینات هوازی بر حافظه و یادگیری فضایی و شناخت است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، تمرینات قدرتی می‌تواند موجب بهبود حافظه و یادگیری فضایی در گروه آلزایمری و کنترل شود. لیو آمبراس و همکارانش نیز در سال ۲۰۱۰ در بررسی تمرین قدرتی بر عملکرد حافظه زنان سالمند قید کردند، تمرین قدرتی عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد (۱۲). آن‌ها در مقاله دیگری بیان کردند دوازده ماه تمرین قدرتی در زنان مسن به مدت دو بار در هفته منجر به بهبود عملکرد در تست فلانکر می‌شود و فعالیت بدنی قدرتی در زنان سالمند، نتایج امیدوارکننده‌ای برای جلوگیری از زوال شناختی و افزایش عملکرد شناختی نشان می‌دهد (۲۶). در مطالعات حیوانی نیز کاسیلهاس و همکارانش در سال

امیدوارکننده برای جلوگیری از روند زوال عقل در بیماری آلزایمر باشد.

افزایش BDNF منجر به بهبود عملکرد شناختی و حافظه می‌شود (۱۱).

### تشکر و قدردانی

این مقاله با بودجه پژوهشی و حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند و با همکاری مرکز علوم اعصاب واقع در دانشکده علوم پزشکی تبریز به انجام رسیده است، استخراج شده است که از این طریق از آن‌ها قدردانی به عمل می‌آید.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثبات شد هشت هفته تمرین قدرتی عملکرد حافظه و یادگیری فضایی را در آزمون ماز آبی موریس در موش‌های صحرایی آلزایمری می‌تواند بهبود بخشد؛ بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت قدرتی همانند فعالیت هوازی می‌تواند یک استراتژی غیردارویی

### منابع

1. Parsa N. Alzheimer's Disease: A medical challenge of 21st century. *Arak Medical University Journal* 2011;14(2):100-8.
2. Li J, Wang C, Zhang JH, Cai J-M, Cao Y-P, Sun X-J. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Research* 2010;1328:152-61.
3. Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Research Reviews* 2011;10(2):264-73.
4. Kimura R, MacTavish D, Yang J, Westaway D, Jhamandas JH. Beta amyloid-induced depression of hippocampal long-term potentiation is mediated through the amylin receptor. *The Journal of Neuroscience* 2012;32(48):17401-6.
5. Walter J. Towards Effective Treatment Strategies for Alzheimer's disease (AD). *Outlook on Developing Drugs: Open Access* 2012.
6. Karceski S. Preventing Alzheimer disease with exercise? *Neurology* 2012;78(17).
7. Tapia-Rojas C, Aranguiz F, Varela-Nallar L, Inestrosa NC. Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathology* 2016;26(1):62-74.
8. García-Mesa Y, López-Ramos JC, Giménez-Llort L, Revilla S, Guerra R, Gruart A, et al. Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *Journal of Alzheimers Disease* 2011;24(3):421-54.
9. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of Applied Physiology* 2011;111(4):1066-71.
10. Selfridge JE, Lezi E, Lu J, Swerdlow RH. Role of mitochondrial homeostasis and dynamics in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 2013;51:3-12.
11. Cassilhas R, Lee K, Fernandes J, Oliveira M, Tufik S, Meeusen R, et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* 2012;202:309-17.
12. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2010;170(2):170-8.
13. Yang J-Y, Nam J-H, Park H, Cha Y-S. Effects of resistance exercise and growth hormone administration at low doses on lipid metabolism in middle-aged female rats. *European Journal of Pharmacology* 2006;539(1):99-107.



14. Luo L, Lu A-M, Wang Y, Hong A, Chen Y, Hu J, et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Experimental Gerontology* 2013;48(4):427-36.
15. Park JY, Lee S, editors. The Effect of Herbal Diet on Skeletal Muscle Mass After Resistance Training in Rats. *International Journal of Exercise Science: Conference Proceedings* 2013.
16. Wenk GL. An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. *Psychopharmacology* 1989;99(4):431-8.
17. Dao AT, Zagaar MA, Levine AT, Salim S, Eriksen JL, Alkadhi KA. Treadmill exercise prevents learning and memory impairment in Alzheimer's disease-like pathology. *Current Alzheimer Research* 2013;10(5):507-15.
18. Kim S-E, Ko I-G, Kim B-K, Shin M-S, Cho S, Kim C-J, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Experimental Gerontology* 2010;45(5):357-65.
19. Kishi T, Sunagawa K, editors. Exercise training plus calorie restriction causes synergistic protection against cognitive decline via up-regulation of BDNF in hippocampus of stroke-prone hypertensive rats. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE;* 2012: 6764-6767.
20. Rovio S, Kåreholt I, Helkala E-L, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2005;4(11):705-11.
21. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(17):4217-21.
22. Um H-S, Kang E-B, Koo J-H, Kim H-T, Kim E-J, Yang C-H, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience Research* 2011;69(2):161-73.
23. Lovatel GA, Elsner VR, Bertoldi K, Vanzella C, dos Santos Moysés F, Vizuete A, et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory* 2013;101:94-102.
24. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(38):8680-5.
25. Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos AR, Tasca CI, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mechanisms of Ageing and Development* 2011;132(11):560-7.
26. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Voss MW, Khan KM, Handy TC. Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiology of Aging* 2012;33(8):1690-8.
27. Cassilhas R, Lee K, Venâncio D, Oliveira M, Tufik S, Mello M. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2012;45(12):1215-20.
28. Lee MC, Okamoto M, Liu YF, Inoue K, Matsui T, Nogami H, et al. Voluntary resistance running with short distance enhances spatial memory related to hippocampal BDNF signaling. *Journal of Applied Physiology* 2012;113(8):1260-6.
29. Ozkaya GY, Aydin H, Toraman FN, Kizilay F, Ozdemir O, Cetinkaya V. Effect of strength and endurance training on cognition in older people. *Journal of Sports Science & Medicine* 2005 ;4(3):300-13.
30. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007;39(8):1401.
31. Vivar C, Peterson BD, van Praag H. Running rewires the neuronal network of adult-born dentate granule cells. *NeuroImage* 2015;131:29-41.
32. Uysal N, Kiray M, Sisman A, Camsari U, Gencoglu C, Baykara B, et al. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF

- levels in adolescent rats. *Biotechnic & Histochemistry* 2015;90(1):55-68.
33. Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Kramer AF. Physical activity and cognitive vitality. *Annual Review of Psychology* 2015;66:769-97.
34. Moore KM, Girens RE, Larson SK, Jones MR, Restivo JL, Holtzman DM, et al. A spectrum of exercise training reduces soluble A $\beta$  in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 2016;85:218-24.
35. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104(13):5638-43.
36. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *European Journal of Neuroscience* 2008;28(11):2278-87.

## The effect of strength training on spatial learning and memory in A $\beta$ rat model of Alzheimer's disease

Khadije Ebrahimi<sup>1\*</sup>, Siamak Reyhani Rad<sup>2</sup>, Saeed Sadigh-Eteghad<sup>3</sup>, Seyed Mehdi Vatandost<sup>3</sup>

1. Department of sports Science and Physical Education, Marand Branch, Islamic Azad University, Marand, Iran.
2. Department of Laboratory Sciences, Marand Branch, Islamic Azad University, Marand, Iran.
3. Neurosciences Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\*Corresponding Author e-mail: [kh\\_ebrahimi@marandiau.ac.ir](mailto:kh_ebrahimi@marandiau.ac.ir)

### Abstract

**Background and Objective:** In recent years, researchers have focused on the effect of physical activity on Alzheimer's disease (AD). However, it is unclear that what kind of physical activity is preferable for this issue. The aim of this study was to evaluate the effect of strength training on spatial learning and memory in  $\beta$ -Amyloid<sub>25-35</sub>-induced rat model of AD.

**Materials and Methods:** AD model was induced by ICV administration of  $\beta$ -amyloid<sub>25-35</sub> in the Wistar rats (n = 8 for each group). Then, AD and control animals were subjected to 8 weeks of progressive strength exercise in a vertical ladder apparatus three times a week by the connection of weights to the tail and spatial learning and memory was evaluated by Morris water maze test.

**Results:** The results showed that AD group has a significantly higher escape latency time to reach the hidden platform and less spent time in the target quadrant as compared to healthy control (p < 0.005). However, strength exercise in control group and AD group results in less escape latency time and more spent time in the target quadrant, respectively, as compared to healthy control and AD group without train (p < 0.005).

**Conclusion:** Strength training could improve spatial learning and memory in animals with AD and prevents the progress of disease.

**Key words:** Resistance training, Alzheimer's disease, Spatial learning and memory.