

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال هشتم، شماره دوم؛

پاییز و زمستان ۱۴۰۰؛ صفحات ۱۰۹-۱۱۸

مقاله پژوهشی

Open Access

تأثیر ۱۲ هفته تمرینات ورزشی هوازی بر روی رفتارهای افسردگی و سطوح هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون در رت‌های نر مبتلا به آلزایمر

سعید نقیبی^۱، علی برزگری^{۲*}، مژگان رستمی^۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۰۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۰۱



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید

چکیده

هدف: با توجه به نقشی که هورمون‌ها در میزان افسردگی ناشی از بیماری آلزایمر دارند و همچنین تأثیری که تمرینات ورزشی بر سطوح ترشح هورمون‌ها در بدن دارند، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرینات ورزشی هوازی بر روی رفتارهای افسردگی و سطوح هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون در رت‌های نر مبتلا به آلزایمر بود. **روش شناسی:** بدین منظور ۴۰ سر رت نر ویستار با میانگین سنی ۸ هفته و با میانگین وزنی 237 ± 33 گرم بطور تصادفی در چهار گروه ۱۰ سری شامل: کنترل، ورزش، آلزایمر و ورزش + آلزایمر قرار گرفتند. برای القا آلزایمر، مقدار ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین در حجم ۵ میکرولیتر آب مقطر استریل در ناحیه بطن مغز تزریق شد. پروتکل تمرینی به مدت ۱۲ هفته، پنج جلسه در هفته و ۳۰ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه از هفته اول تا ششم و سرعت ۱۲ متر بر دقیقه از هفته هفتم تا دوازدهم اجرا شد. در انتهای دوره تمرینی آزمون‌های ترجیح ساکارز و شنای اجباری به عنوان تست‌های برآورد افسردگی انجام شد. پس از تکمیل تست‌های رفتاری، اندازه‌گیری سطوح هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون به روش الایزا انجام شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات ورزشی سبب کاهش معنی‌دار زمان بی‌تحرکی در تست شنای اجباری و افزایش معنی‌دار آزمون ترجیح ساکارز ($P=0/001$) در رت‌های مبتلا به آلزایمر شده است. همچنین یک دوره تمرینات ورزشی هوازی سبب افزایش معنی‌دار هورمون تستوسترون ($P=0/006$) و کاهش معنی‌دار هورمون کورتیکوسترون ($P=0/006$) در رت‌های مبتلا به آلزایمر شده است. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که تمرین هوازی دوییدن روی تردمیل، با افزایش سطوح تستوسترون و کاهش کورتیکوسترون بر رفتارهای مربوط به افسردگی در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر موثر بوده است.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، افسردگی، تستوسترون، کورتیکوسترون، فعالیت ورزشی هوازی.

نحوه ارجاع: سعید نقیبی، علی برزگری، مژگان رستمی. "تأثیر ۱۲ هفته تمرینات ورزشی هوازی بر روی رفتارهای افسردگی و سطوح هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون در رت‌های نر مبتلا به آلزایمر". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۰؛ ۸(۲): ۱۰۹-۱۱۸.

این مقاله با تبعیت از مجوز CC BY 4.0 با دو شرط استناد به نویسنده و استفاده برای مقاصد غیرتجاری به طور رایگان در دسترس می‌باشد. استفاده، توزیع، بازتولید محتوای آن فقط برای اهداف غیرتجاری مجاز است و در غیر این صورت باید از سازنده اثر اجازه گرفته شود.

حق چاپ متعلق به نویسندگان و امتیاز انتشار آن متعلق به مجله "مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش" است که توسط دانشگاه شهید مدنی آذربایجان منتشر می‌شود.

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

DOI: 10.22049/JAHSSP.2021.27472.1399

DOR: 20.1001.1.26766507.1400.8.2.13.9



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

The effect of 12 weeks of aerobic exercise training on depressive behaviors, testosterone and corticosterone levels in rats with Alzheimer's

Saeed Naghibi¹, Ali Barzegari^{2*}, Mozhgan Rostami³

Receive 2021 October 21 ; Accepted 2021 December 23

Abstract

Aim: Considering the role of hormones on depression's levels that caused by Alzheimer's disease, and also the effect of exercise training on hormone secretion levels in the body, the aim of this study was to investigate the effect of 12 weeks of aerobic exercise training on depressive behaviors and hormones levels of testosterone and corticosterone in Alzheimer's male rats. **Methods:** For this purpose, 40 male Wistar rats with an average age of 8 weeks and average weight of 237 ± 33 g were randomly divided into four groups of 10: control, exercise, Alzheimer's and exercise + Alzheimer's. To induce Alzheimer's, 3 mg/kg streptozotocin in 5 μ l of sterile distilled water was injected into the ventricular region. The training protocol was performed for 12 weeks, 5 sessions/week and 30 minutes in each session at a speed of 10 m/min from the first to the 6 weeks and 12 m/min from the 7 to the 12 weeks. At the end of the training period, Sucrose preference and forced swimming tests were performed as tests for estimating depression. After completing the behavioral tests, testosterone and corticosterone levels were measured by ELISA. **Results:** The results showed that 12 weeks of exercise training significantly reduced the immobility time in the forced swimming test ($P = 0.001$) and significantly increased the sucrose preference test ($P = 0.001$) in rats with Alzheimer's disease. Also, a period of exercise training has caused a significant increase in testosterone ($P = 0.006$) and a significant decrease in corticosterone ($P = 0.006$) in rats with Alzheimer's disease. **Conclusion:** Aerobic exercise training on treadmill appears to be effective in treating depressive behaviors in rats with Alzheimer's disease by increasing testosterone levels and decreasing corticosterone.

Keywords: Alzheimer, Depression, Testosterone, Corticosterone, Aerobic exercise training.

Cite as: Saeed Naghibi, Ali Barzegari, Mozhgan Rostami: " The effect of 12 weeks of aerobic exercise training on depressive behaviors, testosterone and corticosterone levels in rats with Alzheimer's". Applied Health Studies in Sport Physiology. 2021: 8 (2), 109-118.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. © 2021 The Authors. JAHSSP published by Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

DOI: 10.22049/JAHSSP.2021.27472.1399

DOR: 20.1001.1.26766507.1400.8.2.13.9



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University of Tehran, Tehran, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University of Tehran, Tehran, Iran. (Corresponding Author):
Email: ali_barzegari@pnu.ac.ir

3. Master of Sports Physiology, Department of Sports Physiology, Payame Noor University, Tehran, Iran.



مقدمه

بر اساس گزارشات سازمان بهداشت جهانی بیماری آلزایمر به عنوان یک چالش جدید مطرح است، به طوری که ۲۴ میلیون نفر در جهان از این بیماری رنج می‌برند و انتظار می‌رود که تا سال ۲۰۵۰ این تعداد چهار برابر بیشتر شود (۱). این اعداد هشداردهنده با این واقعیت توضیح داده می‌شود که عامل اصلی این بیماری سن است و تا سال ۲۰۵۰ تخمین زده می‌شود که جمعیت بالای ۶۵ سال، سه برابر بیشتر از جمعیت سال ۲۰۱۰ خواهد بود و به یک‌ونیم میلیارد نفر می‌رسد (۱). بیماری آلزایمر یک اختلال تخریب عصبی مزمن است که به اختلالات یادگیری و حافظه مربوط می‌شود و کیفیت زندگی را از طریق افزایش سطوح افسردگی کاهش می‌دهد (۲). این بیماری با علائم عصبی روانی، ناتوانی‌های شناختی و عملکردی همراه است که در بیش از ۸۰ درصد بیماران، رفتارهای آشفته‌ای نیز مشاهده می‌شود که علاوه بر این رفتار به علت عوامل جسمانی، ذهنی و محیطی ایجاد شده زمینه‌ساز بروز احساس ناامنی، عصبانیت و افسردگی می‌باشد (۳) مکانیسم‌های اساسی این بیماری به خوبی درک نشده است، با این حال التهاب عصبی مزمن، افزایش در گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن در مغز و هیپوکسی و اختلال در عملکرد میتوکندری از عوامل پاتولوژیکی هستند که منجر به تشکیل پلاک تاو و آمیلوئید $A\beta$ به عنوان نشان‌گرهای پاتولوژیک بیماری آلزایمر می‌شود (۴). در این رابطه نشان داده شده است که رسوب آمیلوئید β در پلاک‌های خارج سلولی با نقص سیناپسی، مرگ سلول‌های عصبی و افت حافظه در ارتباط است (۵). شواهد آزمایشگاهی نشان داده است که الیگومرهای $A\beta$ محلول خارج و داخل سلولی نقش مهمی در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر ایفا می‌نمایند (۶، ۷). انتقال $A\beta$ از میان سد خونی-مغزی به خارج از مغز به همراه تجزیه آنزیمی آن مسیرهای مهم شناخته شده برای حذف $A\beta$ اضافی مغز به شمار می‌روند. پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئینی کم‌چگال در انتقال رو به خارج $A\beta$ از میان سد خونی-مغزی نقش مهمی ایفا می‌نماید، در حالی که شکل محلول آن که $sLRP-1$ است، به عنوان مهم‌ترین حامل $A\beta$ در خون جهت پاک‌سازی نهایی آن از طریق کبد و کلیه‌ها محسوب می‌شود (۸).

در این راستا، آندروژن‌ها خصوصاً تستوسترون، هورمونی آنابولیکی است که سبب تحریک پروتئین‌سازی می‌شود و در ارتباط با توانایی تشخیص و حافظه نقش مهمی را ایفا می‌نماید، به طوری که کاهش و حذف تستوسترون می‌تواند منجر به اختلالات حافظه، افزایش بیماری‌های نورودژنراتیو و آسیب‌های مغزی همچون بیماری آلزایمر شود (۸). سطوح تستوسترون مغزی در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر پیشرفته، به صورت معنی‌داری کاهش می‌یابد که نشانه پیشروی آن است (۹). نتایج مطالعات بالینی چندین مطالعه نشان داده است که تستوسترون توانایی حافظه فزاینده افراد مسن را بهبود می‌بخشد (۱۰، ۱۱). یافته‌های پژوهش‌ها بر روی حیوانات با تست‌های رفتاری بازوی ماز^۲ و ماز تی شکل مرتفع^۳ نیز این نتایج را تصدیق نمود (۸). کورتیکوسترون نیز هورمونی کاتابولیکی و در واقع مهم‌ترین هورمون ضد استرس در بدن است. پاسخ‌های فیزیولوژیک القا شونده با استرس حتی در زمان کوتاه سبب تحریک بخش

قشری فوق کلیه و در نتیجه تولید بیش از اندازه گلوکوکورتیکوئیدها بخصوص کورتیکوسترون می‌شود (۱۲). کورتیکوسترون از غده فوق کلیوی در طی استرس آزاد و عمل آن پراکنش مجدد انرژی گلوکز در مناطق مورد نیاز بدن از جمله مغز است و موجب افزایش گلوکوکورتیزون، پروتئولیز، لیپوژن و کتوزیز می‌شود تا بدن را برای جنگ و گریز آماده سازد (۱۳). افزایش این هورمون در بدن نشان دهنده این است که بدن در وضعیت کاتابولیسم قرار دارد. سطوح این هورمون در شرایط استرس‌زا مانند تأثیرات محیطی، فشار هیجانی و فعالیت ورزشی تغییر می‌کند. تعادل بین فعالیت آنابولیک و کاتابولیک توسط نسبت سطوح تستوسترون به کورتیزول اندازه‌گیری می‌شود (۱۴).

برخی مطالعات در سال‌های اخیر نشان داده است که سطح تستوسترون و هورمون‌های جنسی و فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غدد جنسی در مردان افسرده به طور قابل توجهی کمتر از مردان بدون علائم افسردگی است (۱۵). با توجه به کاهش تولید تستوسترون در طول پیری و ارتباط بین کمبود تستوسترون و علائم افسردگی، احتمالاً افزایش شیوع افسردگی در سنین بالا ممکن است به کمبود تستوسترون نسبت داده شود (۱۶). تعدادی از مطالعات نیز نشان داده اند که شدت علائم افسردگی با سطح کورتیکوسترون متناسب است. بطوریکه پیشنهاد شده است که کورتیکوسترون بالا ممکن است مسئول ظهور علائم روان پریشی در افسردگی شدید باشد (۱۷).

در حالی که مطالعات در یافتن درمان قطعی برای بیماری آلزایمر با شکست مواجه شده‌اند، سازوکارهای پیشگیری از ابتلا به بیماری و یا حداقل کند کردن سیر پیشرفت بیماری توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی یک نگرش غیردارویی محتمل برای کاهش خطر بیماری آلزایمر است (۱۸). فعالیت ورزشی منظم نقش حفاظت نوروئی داشته، نوروتروفین‌ها را به صورت مثبت تنظیم نموده (۱۹) و در عین حال، آثار مطلوبی بر شناخت، حجم مغز و فعالیت شبکه عصبی در مطالعات کنترل شده افراد مسن که از لحاظ ادراکی سالم بودند و بزرگسالان مبتلا به اختلال حافظه داشته است. همچنین، افزایش فعالیت جسمانی به طور بالقوه از طریق کاهش سطوح $A\beta$ در مغز، با کاهش خطر اختلال ادراکی و شیوع زوال عقلی همراه است (۲۰). به طوری که در مطالعه آراز^۴ و همکاران مشاهده شد که کاهش جریان خون مغز با کاهش عملکرد شناختی در افراد مسن و بیمار آلزایمر مرتبط است (۲۱) و چون ورزش و فعالیت بدنی موجب افزایش جریان خون مغزی می‌شود، به نظر می‌رسد در بیماری آلزایمر هم مفید باشد (۲۲).

حساسیت‌های هورمونی به فعالیت‌های بدنی به چندین عامل بستگی دارد که شامل شدت ورزش، مدت زمان، نوع ورزش و روش تمرین افراد می‌باشد (۲۳). در این راستا، مشاهده شده است که سطوح هورمون تستوسترون پس از یک جلسه فعالیت استقامتی طولانی مدت با شدت ۱۰۰٪ آستانه تهویه‌ای تا سرحد واماندگی، سبب افزایش معنی‌دار سطوح تستوسترون در مردان تمرین کرده شده است (۲۴). توکماکیدیس^۵ و همکاران (۲۰۰۸) نیز افزایش سطوح تستوسترون را پس از چهار ماه دوره‌های تمرین، بی‌تمرینی و تمرین مجدد در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری که فعالیت بدنی در طول دوره تمرین و تمرین مجدد شامل چهار جلسه در هفته فعالیت بدنی در آب (غیر از شنا کردن) بود، گزارش کردند (۲۵). در حالی که، هایس و الیوت^۶ (۲۰۱۹) عدم تغییر معنادار

^۲ Aras^۳ Tokmakidis^۴ Hayes & Elliott^۱ Soluble Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1^۲ Arm Maze^۳ Elevated T-maze

مخصوص از جنس پلی کرینات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به پرور بود. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوانات به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. در این پژوهش، ابتدا حیوانات به مدت هشت هفته تحت تمرین ورزشی هوازی قرار گرفتند، سپس مبتلا به آلزایمر شدند. در ادامه حیوانات مجدداً تمرین ورزشی هوازی روی تردمیل را به مدت چهار هفته ادامه دادند و سطوح رفتارهای مرتبط با افسردگی و تغییرات سطوح هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون موش‌های صحرایی مورد سنجش قرار گرفت. در این مطالعه چهار گروه ۱۰ تایی شامل کنترل، ورزش، STZ و STX+ ورزش طبقه بندی شدند:

برنامه تمرینی

برای افزایش فعالیت بدنی، حیوانات به مدت ۱۲ هفته (هشت هفته قبل و چهار هفته بعد از القاء آلزایمر در حیوانات؛ روزهای ۱ تا ۸۴) تحت ورزش تمرین هوازی روی تردمیل قرار گرفتند. تمرین هوازی روی تردمیل شامل یک جلسه دویدن (۳۰ دقیقه) در روز به مدت پنج روز در هفته بود. موش‌ها یک دوره «گرم کردن» هفت دقیقه‌ای با سرعت پنج متر در دقیقه، «دویدن» ۱۶ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (هفته‌های ۰ تا ۷) و ۱۲ متر در دقیقه (هفته‌های ۷

زمان (دقیقه)	سرد کردن (متر بر دقیقه)	سرعت تمرین (متر بر دقیقه)	گرم کردن (متر بر دقیقه)	دوره تمرین (هفته)
۳۰	۵	۱۰	۵	۰-۲
۳۰	۵	۱۰	۵	۳-۴
۳۰	۵	۱۰	۵	۵-۶
۳۰	۵	۱۲	۵	۷-۸
۳۰	۵	۱۲	۵	۹-۱۰
۳۰	۵	۱۲	۵	۱۱-۱۲

تا ۱۲) و یک دوره «سرد کردن» هفت دقیقه‌ای با سرعت پنج متر در دقیقه را انجام دادند. برای تشویق حیوانات به یادگیری دویدن در هفته اول، آنها یک محرک الکتریکی (۰/۵ میلی آمپر) از میله فلزی در ابتدای مسیر حرکت دریافت کردند. وقتی حیوانات یاد گرفتند که به دویدن ادامه دهند، استفاده از این محرک خودداری شد. موش‌هایی که ورزش نمی‌کردند نیز به مدت مشابه حیوانات تمرین کرده در دستگاه قرار گرفتند (۳۷) (جدول ۱).

جدول ۱. پروتکل تمرین ورزش هوازی

مدل آلزایمر

موش‌های صحرایی توسط متخصص علوم اعصاب شناختی در "موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری" مبتلا به آلزایمر شدند. در این مدل، در پایان هفته هشتم تمرین (روزهای ۵۵ و ۵۶)، موش‌ها با ترکیبی از کتامین هیدروکلراید و زایلازین (به ترتیب ۶۰ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم؛ آلفاسان ووردن ساخت کشور هلند) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. سپس درون دستگاه استریوتاکسی (Stereotaxy) ساخت کشور آمریکا، جهت انجام جراحی مغز قرار

این هورمون را پس از یک دوره تمرینات کوتاه مدت در مردان مسن گزارش کردند (۲۶). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، متعاقب یک دوره تمرین مقاومتی در مردان نابالغ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است (۲۷).

از سویی دیگر در مطالعه صفری و همکاران (۲۰۲۰)، به دنبال یک دوره تمرینات ورزشی شامل ۶۰ دقیقه ورزش شنا در روز، به مدت پنج روز در هفته و چهار هفته متوالی در موش‌های در معرض استرس مزمن، تفاوت معنی‌داری در سطوح هورمون کورتیکوسترون مشاهده نشد (۲۸). سیگوال^۱ و همکاران (۲۰۱۱) کاهش معنی‌دار کورتیکوسترون را در موش‌های مبتلا به افسردگی پس از تمرینات ورزشی شنا شامل ۱ ساعت در روز، ۵ روز در هفته و به مدت ۳ هفته گزارش نمودند (۲۹). در حالی که انتظاری و همکاران (۲۰۲۰) افزایش معنی‌دار سطوح کورتیکوسترون را متعاقب چهار هفته فعالیت‌بدنی اختیاری در رت‌های نژاد ویستار مبتلا به افسردگی مزمن گزارش نمودند (۳۰).

علاوه بر این مطالعاتی که روی موش‌های تراریخته انجام شده، نشان داده است که ورزش و فعالیت بدنی منجر به کاهش چندین نشانگر نوروپاتولوژی آلزایمر و سیگنالینگ آپوپتوز می‌شود. با این وجود، شواهد نشان می‌دهد که ورزش روند آلزایمر را در موش‌های تراریخته کند می‌کند و خطر ابتلا به آلزایمر را کاهش می‌دهد (۳۱، ۳۲). در مقابل، ولف^۲ و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که هیچ مزیت ورزشی در موش‌های تراریخته یافت نشد. در این مطالعه، از پروتکل تمرین اجباری بر روی تردمیل استفاده شد که شوک‌هایی به آنها وارد می‌شد تا بتوانند به جلو حرکت کنند، چنین پروتکل تنش‌زای ورزشی ممکن است مزایای ورزش را نفی کند (۳۳). استرس روانی و اختلال در تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نه تنها پیامدهای نوروپاتولوژی آلزایمر هستند، بلکه ممکن است نقش علتی در تسریع پیشرفت بیماری یا افزایش بالقوه خطر آلزایمر داشته باشند (۳۴). از آنجایی که تعامل بین عوامل استرس‌زا و هورمونی ممکن است در فرآیندهای تحت تأثیر استرس و ورزش بر آلزایمر نقش داشته باشد (۳۵) و نیز با توجه به وجود نتایج متناقض در زمینه اثر ورزش بر این فاکتورها در مغز افراد مسن مبتلا به اختلالات شناختی (۳۶) و عدم وجود شواهد بالینی قوی و منسجم که توصیه‌هایی را برای دستورالعمل‌های ورزشی در افراد مسن مبتلا به زوال عقل و اختلالات شناختی مرتبط پشتیبانی کند، این فرضیه مطرح می‌شود که آیا تمرینات ورزشی هوازی می‌تواند بر روی سطوح افسردگی و میزان ترشح هورمون‌ها در مدل آلزایمر موثر باشد؟ بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی ۱۲ هفته تمرینات ورزشی هوازی بر روی رفتارهای افسردگی و میزان سطوح هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون در رت‌های مبتلا به آلزایمر می‌باشد

روش شناسی

حیوانات و شرایط نگهداری

این طرح تجربی در مؤسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری کرج با کد اخلاق IR.PNU.REC.1399.138 انجام شد. در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی بالغ نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزن بدن 233 ± 23 گرم به عنوان نمونه تحقیق از انستیتو رازی خریداری شد. موش‌ها در چهار گروه ده تایی و در محیطی با میانگین دمای $1/4 \pm 22$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت 4 ± 55 درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های

^۱ Wolf

^۲ Sigwalt



آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های دو به دو استفاده شد. سطح معنی‌داری برای کلیه آزمونهای آماری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 20 انجام شد.

یافته‌ها

اطلاعات توصیفی میانگین و خطای استاندارد به دست آمده از متغیرهای مورد پژوهش در گروه‌های پژوهش در قالب جدول ۲ ارائه شده است (جدول ۲). آزمون تحلیل واریانس دو طرفه یک اثر معنی‌دار را برای ورزش تردمیل $[F(1,36)=16/12, P<0.01]$ و آلزایمر $[F(1,36)=37/73, P<0.01]$ نشان داده است. همچنین یک اثر تعاملی میان ورزش و آلزایمر $[F(1,36)=4/36, P=0.044]$ مشاهده شده است. همانطور که در شکل شماره ۱ نشان داده شده است، استرپتوزوتوسین (STZ) منجر به کاهش معنی‌دار درصد مصرف سوکروز $(P<0.01)$ در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده سالیان (گروه کنترل) شده است. اگر چه ورزش تردمیل در گروه مصرف کننده سالیان تأثیری بر روی مصرف سوکروز $(P>0.05)$ در رت‌ها در مقابل گروه مصرف کننده سالیان نداشته است، با این حال ورزش تردمیل در گروه تیمار شده بوسیله استرپتوزوتوسین منجر به افزایش معنی‌دار درصد مصرف سوکروز $(P=0.01)$ در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده استرپتوزوتوسین شده است. این نتایج نشان می‌دهد که ورزش تردمیل در رت‌های مبتلا به آلزایمر می‌تواند سطح مصرف سوکروز را بهبود ببخشد (شکل ۱). از نتایج دیگر تحقیق، اثر معنی‌دار در گروه ورزش تردمیل $[F(1,36)=6/38, P<0.01]$ و آلزایمر $[F(1,36)=15/1, P<0.01]$ است. با این حال اثر تعاملی بین ورزش و آلزایمر $[F(1,36)=2/93, P>0.05]$ یافت نشد. همانطور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، استرپتوزوتوسین به عنوان عامل القاء آلزایمر منجر به افزایش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی $(P=0.02)$ در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده سالیان شده است. ورزش دویدن روی تردمیل در گروه مصرف کننده سالیان تأثیری بر زمان بی‌حرکتی $(P>0.05)$ در رت‌ها در مقابل گروه مصرف کننده سالیان نداشته است. از سویی دیگر، ورزش دویدن روی تردمیل در گروه تیمار شده بوسیله استرپتوزوتوسین منجر به کاهش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی $(P=0.024)$ در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده استرپتوزوتوسین شده است (شکل ۲).

جدول ۲. اطلاعات توصیفی متغیرهای اصلی پژوهش در گروه‌های

مورد مطالعه				
متغیر	کنترل	کنترل + ورزش	STZ	STZ + ورزش
آزمون ترجیح سوکروز (درصد)	$\pm 11/15$	$\pm 12/05$	$\pm 12/17$	$\pm 19/40$
	$68/60$	$76/20$	$36/10$	$60/28$
آزمون شنای اجباری (زمان بی‌حرکتی) (ثانیه)	$\pm 19/37$	$\pm 22/55$	$\pm 29/29$	$\pm 20/59$
	$119/10$	$113/10$	$160/30$	$129/10$

گرفتند. بر این اساس، بطن‌های جانبی مطابق اطلس Paxinos و Watson حفر شدند. سپس، یک کانول راهنما در داخل دو بطن جانبی قرار گرفت و حلقه متصل آن بر روی جمجمه خراشیده شده‌ای قرار گرفت که با دوخت پایدار شد. تزریق میکروبی دارو با استفاده از یک کانول انژکتور ۳۰ گیگابایتی و یک سرنگ همیتون متصل شده از طریق میکرولوله پلی‌اتیلن به کانول انژکتور متصل شد. حیوانات به تدریج (۱ میکرولیتر در دقیقه) مقدار ۳ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما) به ازای هر کیلوگرم وزن موش، رقیق شده در حجم ۵ میکرولیتر آب مقطر استریل، در ناحیه بطن جانبی چپ و راست مغز (سطوح قدامی-خلفی: -۱ میلی‌متر، داخلی-خارجی: $\pm 1/4$ میلی‌متر و پشتی-شکمی: $3/4$ - میلی‌متر) بصورت تزریق میکرونی دریافت کردند (۳۷).

آزمون ترجیح سوکروز (Sucrose preference)

روز پنجم پس از القاء آلزایمر، این تست در مدت ۴۸ ساعت اجرا شد. دو بطری یکی با سوکروز ۲ درصد و دیگری آب معمولی در قفس گروه مورد آزمایش قرار گرفت. میزان آب مصرفی بطری‌ها پس از تست فوراً محاسبه شد. بی‌رغبتی در مصرف بطری سوکروزی بعنوان رفتار افسردگی تعیین گردید (۳۸).

آزمون شنای اجباری (Forced Swimming Test (FST)

روز بیستم پس از القاء آلزایمر، آزمون شنای اجباری انجام شد. این تست در دو جلسه، یکی ۱۵ دقیقه‌ای (آشنایی با تست) و دیگری ۵ دقیقه‌ای (تست اصلی)، ۲۴ ساعت بعد انجام شد. ابزار این تست از جنس شیشه به شکل استوانه‌ای دارای قطر ۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر، شامل آبی به عمق ۴۰ سانتی‌متر و دمای ۲۵ درجه سانتیگراد بود. حیوان به آرامی داخل ظرف آزمون قرار داده شد و مدت زمان بی‌حرکتی حیوان در ۵ دقیقه جلسه دوم توسط کرنومتر ثبت شد. معلق شدن حیوان در آب، در یک وضعیت عمود بدون هیچ حرکت اضافی (غیر از حرکتی که لازم است تا سر بالای سطح آب نگه داشته شود) به عنوان بی‌حرکتی قلمداد شد. هر چه این مدت زمان کمتر باشد، نشان دهنده این است که ماده اثرات ضد افسردگی دارد (۳۹).

خون‌گیری و جداسازی سرم

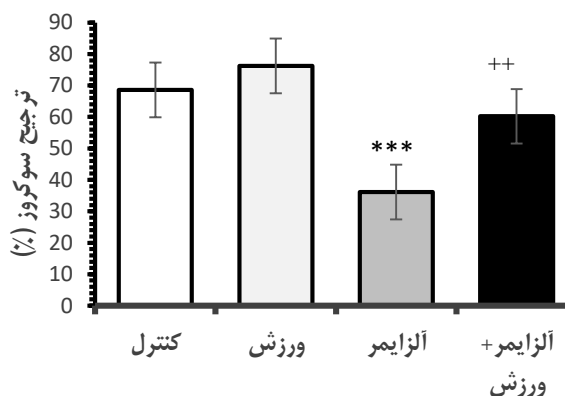
پس از تکمیل تست‌های رفتاری، رت‌ها توسط کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوشی عمیق داده شدند. سپس سینه حیوان شکافته و از قلب خون گرفته شد. ویال‌های حاوی خون به مدت ۳۰ دقیقه بر روی یک پک یخ قرار داده شدند و به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شده، سرم جدا و در -20°C درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. تمام مراحل سنجش تستوسترون و کورتیکوسترون بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت شیمایی کیمین ساخت کشور آمریکا (Cayman Chemical Co) با استفاده از تکنیک الایزا انجام شد.

روش‌های آماری

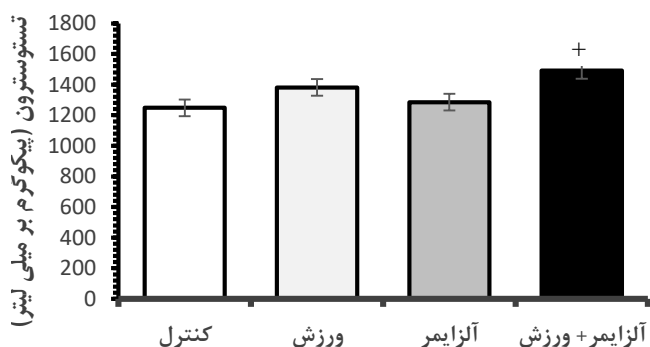
برای تجزیه و تحلیل یافته‌های این پژوهش از آزمون شاپیرو-ویلک برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه و از آزمون آماری آنالیز واریانس دو طرفه برای مقایسه بین گروهی و در صورت معنادار بودن، از

($P > 0.05$) در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده سالیین نداشته‌اند. با این حال، ورزش دویدن روی تردمیل در گروه تیمار شده بوسیله استرپتوزوسین توانسته است سطوح هورمون تستوسترون را به صورت معنی‌داری ($P = 0.025$) در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده استرپتوزوسین افزایش دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش تردمیل در رت‌های مبتلا به آلزایمر می‌تواند سطوح تستوسترون را افزایش دهد (شکل ۳). همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه نشان داد که یک اثر معنی‌دار در گروه ورزش تردمیل [F(۱,۳۶)=۱۱/۴, P=0.002] وجود دارد، در حالی که هیچ اثر معنی‌داری برای آلزایمر [F(۱,۳۶)=0.03, P>0.05] یافت نشد. علاوه بر آن، هیچ اثر تعاملی میان ورزش و آلزایمر [F(۱,۳۶)=۳/۴۶, P>0.05] مشاهده نشد. شکل ۴ نشان می‌دهد که استرپتوزوسین به عنوان عامل القاء آلزایمر و ورزش دویدن روی تردمیل در گروه مصرف کننده سالیین اثر معنی‌داری بر روی سطوح کورتیکوسترون ($P > 0.05$) در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده سالیین نداشته است. با این حال، ورزش تردمیل در گروه تیمار شده بوسیله استرپتوزوسین منجر به کاهش سطح معنی‌دار سطح کورتیکوسترون شده است. در رت‌ها در مقایسه با گروه مصرف کننده استرپتوزوسین شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش دویدن روی تردمیل در رت‌های مبتلا به آلزایمر می‌تواند سطوح کورتیکوسترون را کاهش دهد (شکل ۴).

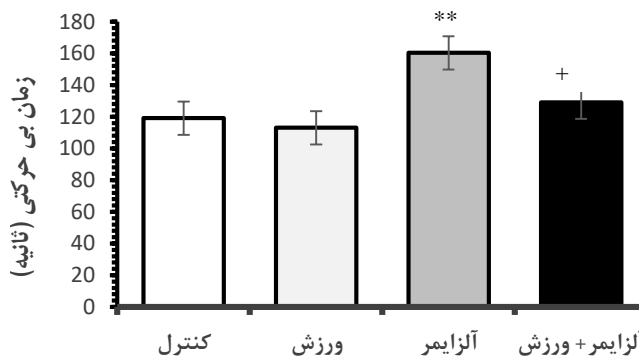
تستوسترون (پیکوگرم بر میلی لیتر)	± ۱۵۳/۳۴	± ۱۶۵/۱۲	± ۱۴۱/۴۹	± ۱۵۸/۷۳
کورتیکوسترون (نانوگرم بر میلی لیتر)	± ۱۶/۱۳	± ۲۶/۴۰	± ۱۶/۵۸	± ۲۰/۱۰
	۱۲۴۸/۷۰	۱۲۸۵	۱۳۸۱/۳۰	۱۴۹۲
	۱۱۴/۷۰	۱۲۷/۸۰	۱۰۵/۰۰	۹۴/۳۰



شکل ۱. تاثیر ورزش تردمیل بر روی آزمون ترجیح سوکروز در رت‌های مبتلا به آلزایمر. گروه اول (کنترل)، گروه دوم دریافت سالیین همراه با ورزش تردمیل (ورزش)، گروه سوم دریافت استرپتوزوسین (آلزایمر)، گروه چهارم دریافت استرپتوزوسین همراه با ورزش تردمیل (آلزایمر + ورزش). علامت‌های معنی‌دار: $P < 0.001$ *** مقایسه شده با گروه کنترل؛ $P < 0.01$ ++ مقایسه شده با گروه آلزایمر.

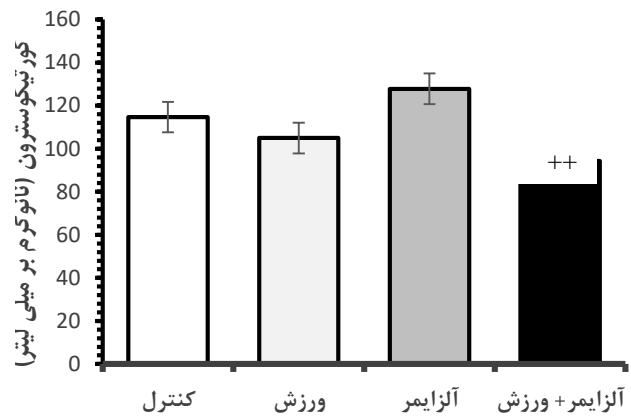


شکل ۳. تاثیر ورزش تردمیل بر روی سطوح تستوسترون در رت‌های مبتلا به آلزایمر. گروه اول (کنترل)، گروه دوم دریافت سالیین همراه با ورزش تردمیل (ورزش)، گروه سوم دریافت استرپتوزوسین (آلزایمر)، گروه چهارم دریافت استرپتوزوسین همراه با ورزش تردمیل (آلزایمر + ورزش). علامت معنی‌دار: $P < 0.05$ + مقایسه شده با گروه آلزایمر.



شکل ۲. تاثیر ورزش تردمیل بر روی آزمون شنای اجباری (زمان بی حرکتی) در رت‌های مبتلا به آلزایمر. گروه اول (کنترل)، گروه دوم دریافت سالیین همراه با ورزش تردمیل (ورزش)، گروه سوم دریافت استرپتوزوسین (آلزایمر)، گروه چهارم دریافت استرپتوزوسین همراه با ورزش تردمیل (آلزایمر + ورزش). علامت‌های معنی‌دار: $P < 0.01$ *** مقایسه شده با گروه کنترل؛ $P < 0.05$ + مقایسه شده با گروه آلزایمر.

همچنین یک اثر معنی‌دار در گروه ورزش [F(۱,۳۶)=۱۲/۰۱, P=0.001] یافت شد. هیچ اثر معنی‌داری برای آلزایمر [F(۱,۳۶)=۲/۲۵, P>0.05] یا اثر تعاملی میان ورزش و آلزایمر [F(۱,۳۶)=۰/۵۷, P>0.05] متعاقب آزمون تحلیل واریانس دو طرفه مشاهده نشد. همان‌گونه که در شکل شماره ۳ مشاهده می‌شود استرپتوزوسین به عنوان عامل القاء آلزایمر و ورزش تردمیل در گروه مصرف کننده سالیین اثر معنی‌داری بر روی سطوح هورمون تستوسترون



شکل ۴. تأثیر ورزش تردمیل بر روی سطح کورتیکوسترون در رت‌های مبتلا به آلزایمر. گروه اول (کنترل)، گروه دوم دریافت سالیین همراه با ورزش تردمیل (ورزش)، گروه سوم دریافت استریتوزوسین (آلزایمر)، گروه چهارم دریافت استریتوزوسین همراه با ورزش تردمیل (آلزایمر + ورزش). علامت معنی‌دار: $P < 0.01$ ++ مقایسه شده با گروه آلزایمر.

بحث و نتیجه گیری

به طور کلی هدف از انجام پژوهش حاضر، تأثیر ۱۲ هفته تمرینات ورزشی هوازی بر روی رفتارهای افسردگی و سطوح هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون در رت‌های مبتلا به آلزایمر بود. یکی از یافته‌های مطالعه حاضر، افزایش معنی‌دار ترجیح سوکروز متعاقب تمرینات ورزشی در رت‌های مبتلا به آلزایمر بود که به نوبه خود نشان دهنده کاهش سطح افسردگی در رت‌های مبتلا به آلزایمر است. این یافته با نتایج پژوهش‌های جاسزک^۱ و همکاران (۲۰۲۱)، والنزولا^۲ و همکاران (۲۰۲۰)، خدادادی و همکاران (۱۳۹۶) همراستا است (۴۰-۴۲). 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 که نشان داده شده است فعالیت ورزشی می‌تواند نورون‌زایی را در هیپوکامپ تنظیم، استرس اکسیداتیو را کاهش و عملکرد شناختی را بهبود بخشد (۴۳). همچنین پس از تمرین ورزشی، پپتیدهای آمیلوئیدی که یکی از عوارض ایجادکننده بیماری آلزایمر در ناحیه هیپوکامپ مغز می‌باشد به طور چشم‌گیری در موش‌ها کاهش یافته است (۴۴). اخیراً نیز گزارش شده است که تمرین ورزشی سبب کاهش تخریب رفتار شده و از رسوب پلاک آمیلوئیدی در دستگاه عصبی مرکزی خصوصاً ناحیه هیپوکامپ در مدل موش‌های ترانسژنیک آلزایمری جلوگیری می‌نماید (۴۵). قبل از اینکه بهبود سلول‌های عصبی موجب کاهش علائم افسردگی شوند، کاملاً مشخص نشده است که چه مدت و چه شدتی از تمرینات ورزشی مورد نیاز است. مطالعات روی حیوانات نشان داده است که نقش مفید ورزش بر افسردگی به تنظیم انتقال دهنده عصبی، نوروترنژ، عوامل عصبی و جریان خون مغزی بستگی دارد (۴۶). گزارش شده است که ورزش می‌تواند سبب افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF^۳) شود که به افزایش توانایی در برابر

اضطراب و افسردگی در موش‌ها کمک می‌کند. یکی از مکانیسم‌های احتمالی، ناشی از تجمع یک مولکول درون‌زا (DBHB^۴) در هیپوکامپ بود. افزایش سطوح DBHB پس از ورزش طولانی مدت می‌تواند از سد خونی - مغزی عبور کرده و به طور خاص بیان BDNF را بهبود بخشد و بر انتقال سیناپسی تأثیر گذارد (۴۷). مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که ورزش موجب بهبود عملکرد عقلانی گردیده و به طور چشم‌گیری موجب افزایش یادگیری و حافظه می‌شود (۴۸، ۴۹). با این حال در مطالعه لارن و همکاران (۲۰۰۶)، تنها تأثیر کوچکی به نفع ورزش در مهار افسردگی نشان داده شد (۵۰) که حجم نمونه کوچک، عدم همگونی بالای آزمودنی‌ها، نوع مداخلات و روش‌های اندازه‌گیری ممکن است توانایی نتیجه‌گیری مثبت را محدود کند. یافته دیگر تحقیق حاضر، کاهش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری، پس از یک دوره تمرین ورزشی رت‌های مبتلا به آلزایمر است که به نوبه خود نشان دهنده کاهش سطح افسردگی این موش‌ها است. هم‌راستا با این پژوهش، آنگ^۵ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که دویدن اجباری (۱۲ هفته‌ای) می‌تواند حافظه و یادگیری را افزایش داده و همزمان تعداد سلول‌های عصبی کولینرژیک را در HDB^۶ تحت تأثیر قرار دهد (۵۱). وانگ - گودریخ و همکاران (۲۰۱۰) دریافتند که دویدن اختیاری از تخریب پیشرونده حافظه جلوگیری نموده، همچنین سبب افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ می‌شود و فاکتور رشد را در مغز موش‌های بالغ سرطانی، پس از پایان پرتودرمانی افزایش می‌دهد. در نتیجه نقش برجسته ورزش به عنوان درمان بالقوه مطرح می‌شود (۵۲). گارسیا-کاپدویلا و همکاران (۲۰۰۹) نیز گزارش نمودند که دویدن طولانی مدت اختیاری می‌تواند بر یادگیری و حافظه در ناحیه هیپوکامپ مؤثر باشد (۵۳). اسنیگدها و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهش روی سگ‌ها نشان دادند که دویدن اجباری کوتاه مدت 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 (۵۴). در تضاد با نتایج تحقیق حاضر، می‌توان به نتایج تحقیق یوده و همکاران (۲۰۰۹) اشاره کرد. آنها مشاهده نمودند که ۱۶ هفته دویدن روی تردمیل و ۱۶ هفته دویدن اختیاری، تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌ها نشان نداده است، با این حال نتایج به این نکته اشاره دارد که احتمالاً ورزش اختیاری نسبت به ورزش اجباری به سبب کاهش جنبه‌های شبه آلزایمری مانند رسوب پلاک‌ها و اختلالات حافظه در موش‌های آلزایمری برتری دارد (۳۱).

از سویی دیگر نتایج این پژوهش نشان داد که پس از یک دوره تمرین ورزشی در رت‌های مبتلا به آلزایمر، سطوح هورمون تستوسترون به صورت معنی‌داری افزایش یافته که نشان دهنده یک رابطه مستقیم میان افزایش سطوح تستوسترون و کاهش افسردگی است، در حالی که اختلاف معنی‌داری در سایر گروه‌ها مشاهده نشد. هم‌سو با نتایج تحقیق ما، دالی و همکاران (۲۰۰۵)، تاکماکیدیس^۷ و همکاران (۲۰۰۸)، بلک^۸ و همکاران (۲۰۱۹) نیز افزایش سطوح هورمون تستوسترون را پس از یک دوره فعالیت ورزشی گزارش نمودند (۲۴، ۲۵، ۵۵). از سویی دیگر، در یک مطالعه حیوانی نیز نشان داده است که

^۵ Ang

^۶ Horizontal limb of diagonal of Broca

^۷ Tokmakidis

^۸ Black

^۱ Juszczyk

^۲ Valenzuela

^۳ Brain-derived neurotrophic factor

^۴ D-βhydroxybutyrate



معرض یک دوره استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی، کاهش معنادار کورتیکوسترون را گزارش کردند (۶۵).

نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئیدها بر روند حافظه اثرات متفاوتی را اعمال می‌کنند، به طوری که در دوزهای متوسط تثبیت حافظه را تقویت می‌کنند اما در دوزهای فوق‌العاده پایین و یا بالا حافظه را تخریب می‌کنند. ضمناً اثرات آنها بر روند به‌خاطر آوردن در تضاد با اثرشان بر روند تثبیت اعمال می‌گردد (۶۶). همچنین مطالعات الکتروفیزیولوژی، عمل تعدیلی دوگانه کورتیکوسترون را بر روی شکل‌پذیری نورونی نشان داده است. ضمناً مشاهده شده است که آدرنالکتومی و یا سطح بالای گلوکوکورتیکوئیدها از شکل‌پذیری سیناپسی ممانعت به عمل آورده و گزارش شده که در موجودات زنده^۱ و شرایط آزمایشگاهی^۲ سطوح متوسط گلوکوکورتیکوئیدی با اشغال نسبی گیرنده‌های GR منجر به تسهیل پدیده تقویت طولانی مدت می‌شود (۶۷). با این حال، رامامورسی و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که تمرینات ورزشی تأثیرات ضد و نقیضی بر سطوح کورتیکوسترون داشته است (۶۸) که با نتایج تحقیق ما در تضاد است. به نظر می‌رسد عواملی همچون شدت و نوع تمرین، سن و جنسیت از عوامل مهم تغییرات هورمون‌های تستوسترون و کورتیکوسترون می‌باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، تمرین هوازی روی تردمیل با شدت و مدت مورد مطالعه می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی در کاهش سطوح افسردگی، افزایش تستوسترون و کاهش کورتیکوسترون در مدل آلزایمری پیشنهاد شود. از آنجاییکه میزان تغییرات ترشح هورمون‌های کورتیکوسترون و تستوسترون بلافاصله پس از ورزش در این مطالعه بررسی شده است، لذا نیاز به انجام مطالعات بیشتر جهت اندازه‌گیری‌های مکرر در طول یک بازه زمانی مشابه می‌باشد. از سویی دیگر، به نظر می‌رسد تأثیر ضدافسردگی تمرینات هوازی در حیوانات مبتلا به آلزایمر می‌تواند تغییرات بیولوژیکی موثری ایجاد کند که مطالعات بیشتری برای حمایت از مدل تئوریک ورزش به عنوان یک عامل موثر در بهبود درک افسردگی و روش‌های درمان آن به همراه مصرف داروهای ضدافسردگی مورد نیاز است. هرچند پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری برای تعیین نوع، شدت و مدت زمان تمرین انجام شود.

تشکر و قدردانی

از تمام کسانی که در این پژوهش ما را همراهی کردند، سپاسگزاری می‌گردد.

تضاد منافع

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

منابع

- De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*. 2020;9(5):394-404.
- Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(2):181-213.

آندروژن‌ها می‌توانند عملکرد شناختی و قدرت فضایی را بهبود بخشند (۵۶). همچنین، تستوسترون با تأثیرگذاری بر روی فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز بر روی مورفولوژی نورون‌های حرکتی تأثیر دارد (۵۷). در یک مطالعه نشان داده شد که با افزایش سن موش‌های صحرایی احتمالاً دچار کاهش سطوح هورمون تستوسترون می‌شوند که نتیجه آن کاهش عملکرد شناختی است (۵۸). این درحالی است که در پژوهش‌های دیگر نتایج کاملاً متفاوت بود، به طور مثال در مطالعه‌ای مشاهده شد که درمان طولانی مدت با ترکیبات آندروژن به یادگیری و حافظه فضایی در حیوانات و انسان‌ها آسیب می‌رساند (۵۹). مطالعه‌ای دیگر که در مدل حیوانی انجام شد نیز نشان داد که تزریق تستوسترون در موش‌های صحرایی، آسیب حافظه فضایی مرتبط با سن را بهبود نمی‌بخشد (۶۰). نتیجه تحقیق بابایی و همکاران (۲۰۱۳) همراستا با نتایج تحقیق حاضر نبود، به طوری که آنها گزارش کردند که یک جلسه تمرین فزاینده درمانده‌ساز موجب تغییرات معنی‌دار در سطوح تستوسترون نشده، ولی منجر به افزایش معنی‌دار سطوح پروژسترون شده است که این تغییرات ده دقیقه پس از استراحت به میزان پایین‌تر از مرحله قبلی برگشته و هنوز نسبت به مرحله قبل از تمرین به طور معنی‌داری بالاتر بود (۶۱). در زمینه اثر ورزش روی سطوح تستوسترون اختلاف نظر وجود دارد که البته تناقض در یافته‌ها می‌تواند به مدت/شدت، تفاوت در پروتکل ورزشی (داوطلبانه در برابر اجباری) و نوع بیماری زمینه‌ای آزمودنی‌ها بستگی داشته باشد. به طوریکه محققان گزارش کردند که ورزش منظم با مدت و شدت متوسط اثرات مفید بیشتری بر بدن دارد، بطوری که باعث کاهش شیوع آلزایمر در اثر افزایش غلظت نوروتروفین‌ها و تنظیم هموستاز اکسی‌داسیون- احیا می‌شود (۶۲). ورزش استقامتی طولانی مدت یک پاسخ دو فازی در میزان ترشح هورمون تستوسترون ایجاد می‌کند که در ابتدا افزایش ناشی از تمرین و به دنبال آن کاهش در ریکواری رخ می‌دهد. میزان ترشح هورمون تستوسترون با میزان استرس ناشی از ورزش در ارتباط است. ورزش هوازی می‌تواند سبب استرس فیزیولوژیکی زیادی در بدن شده که در نتیجه سیستم عصبی غدد درون ریز پاسخی مشابه ایجاد می‌کند، بطوریکه با افزایش کاتکولامین‌ها، ابتدا افزایش غلظت تستوسترون پلاسما و در نهایت، افزایش سطح کورتیزول، هورمونی که تولید تستوسترون را مهار می‌کند، رخ می‌دهد (۶۳).

از یافته‌های دیگر تحقیق حاضر، کاهش سطوح هورمون کورتیکوسترون متعاقب یک دوره تمرینات ورزشی در رت‌های مبتلا به آلزایمر بود و از آنجایی که یک رابطه مستقیم بین کاهش سطوح کورتیکوسترون و کاهش افسردگی وجود دارد، این یافته نشان‌دهنده نحوه تأثیر یک دوره تمرین ورزشی بر روی افسردگی از طریق تنظیم هورمون‌ها می‌باشد. همسو با نتایج تحقیق حاضر، آیدا و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که سطوح کورتیکوسترون پس از یک جلسه تمرین هوازی ۱۵ دقیقه‌ای در بین بیماران افسرده کاهش یافت و این کاهش با بهبود علائم افسردگی ذهنی همراه بود (۶۴). همچنین انتظاری و همکاران (۲۰۲۰) کاهش معنی‌دار سطوح کورتیکوسترون را متعاقب چهار هفته فعالیت بدنی اختیاری در رت‌های نژاد ویستار مبتلا به افسردگی مزمن گزارش نمودند (۳۰). بابایی و همکاران (۲۰۱۸) نیز پس از شش هفته تمرین تناوبی فزاینده شامل دویدن روی نوارگردان به مدت پنج روز در هفته در رت‌های در

^۱ In vitro

^۲ In vivo



- transgenic mice. *Neurobiology of learning and memory*. 2015;118:189-97.
19. Babaei P, Azali Alamdari K, Soltani Tehrani B, Damirchi AJJSMPP. Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum brain derived neurotrophic factor and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. 2013;53(4):437-43.
 20. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2011;108(7):3017-22.
 21. Aras S, Tek I, Varli M, Yalcin A, Cengiz OK, Atmis V, et al. Plasma Viscosity: Is a Biomarker for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia? *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®. 2013;28(1):62-8.
 22. Antunes H, De Mello M, Santos-Galduróz R, Galduróz J, Lemos VA, Tufik S, et al. Effects of a physical fitness program on memory and blood viscosity in sedentary elderly men. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015;48:805-12.
 23. Karkoulias K, Habeos I, Charokopos N, Tsiamita M, Mazarakis A, Pouli A, et al. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19(8):598-601.
 24. Daly W, Seegers C, Rubin D, Dobridge J, Hackney A. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. *European journal of applied physiology*. 2005;93(4):375-80.
 25. Tokmakidis SP, Spassis AT, Volaklis KA. Training, detraining and retraining effects after a water-based exercise program in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 2008;111(4):257-64.
 26. Hayes LD, Elliott BT. Short-term exercise training inconsistently influences basal testosterone in older men: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in physiology*. 2019;9:1878.
 27. Tsolakis CK, Vagenas GK, Dessypris AG. Strength adaptations and hormonal responses to resistance training and detraining in preadolescent males. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2004;18(3):625-9.
 28. Safari MA, Koushkie Jahromi M, Rezaei R, Aligholi H, Brand S. The effect of swimming on anxiety-like behaviors and corticosterone in stressed and unstressed rats. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(18):6675.
 29. Sigwalt A, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience*. 2011;192:661-74.
 30. Entezari Z, Babaei A, Rahmati-Ahmadabad S. Effect of Voluntary Exercise Training on Corticosterone Level and Immobility Behavior Induced by Chronic Stress in Rats. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2020;6(3):164-9.
 31. Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM, et al. 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*. 2009;35(3):426-32.
 32. Um HS, Kang EB, Cho IH, Kim CH, Cho JS, Hwang DY. The combination of exercise training and α -lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic
 3. Fernández M, Gobartt AL, Balañá M. Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BMC neurology*. 2010;10(1):1-9.
 4. Nazem A, Sankowski R, Bacher M, Al-Abed Y. Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*. 2015;12(1):1-15.
 5. Prasansuklab A, Tencomnao T. Amyloidosis in Alzheimer's disease: the toxicity of amyloid beta ($A\beta$), mechanisms of its accumulation and implications of medicinal plants for therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013.
 6. Benilova I, Karran E, De Strooper B. The toxic $A\beta$ oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes. *Nature neuroscience*. 2012;15(3):349-57.
 7. Gouras GK, Tampellini D, Takahashi RH, Capetillo-Zarate E. Intraneuronal β -amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*. 2010;119(5):523-41.
 8. Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, Pike CJ. Age-related testosterone depletion and the development of Alzheimer disease. *Jama*. 2004;292(12):1431-2.
 9. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Pour HRN, Aleman A, Lock TM, Bosch JR, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(1):39-52.
 10. Hasegawa N, Mochizuki M. Improved effect of Pycnogenol® on impaired spatial memory function in partial androgen deficiency rat model. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2009;23(6):840-3.
 11. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behavioral neuroscience*. 1994;108(2):325.
 12. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of learning and memory*. 2014;112:17-29.
 13. Yazdanshenas A, Peeri M, Azarbyjani M. The Effect of Voluntary Training on Testosterone and Corticosterone Levels in Male Rats Following Maternal Separation. *The Horizon of Medical Sciences*. 2018;24(4):316-23 [In Persian].
 14. Salvador A. Steroid hormones and some evolutionary-relevant social interactions. *Motivation and Emotion*. 2012;36(1):74-83.
 15. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2019;76(1):31-40.
 16. Kheirkhah F, Hosseini SR, Hosseini SF, Ghasemi N, Bijani A, Cumming RG. Relationship between testosterone levels and depressive symptoms in older men in Amirkola, Iran. *Caspian journal of internal medicine*. 2014;5(2):65.
 17. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and major depressive disorder—translating findings from humans to animal models and back. *Frontiers in psychiatry*. 2020;10:974.
 18. Lin T-W, Shih Y-H, Chen S-J, Lien C-H, Chang C-Y, Huang T-Y, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1)



45. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(17):4217-21.
46. Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, Veiga H, Silveira H, Mouta R, et al. Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology*. 2009;59(4):191-8.
47. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *Elife*. 2016;5:e15092.
48. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*. 1999;400(6743):418-9.
49. Bryska M, Elbaum D. Dysregulation of calcium in Alzheimer's disease. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2003;63(3):171-84.
50. Larun L, Nordheim LV, Ekland E, Hagen KB, Heian F. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3).
51. Ang E-T, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng Y-K. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain research*. 2006;1113(1):186-93.
52. Wong-Goodrich SJ, Pfau ML, Flores CT, Fraser JA, Williams CL, Jones LW. Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation. *Cancer research*. 2010;70(22):9329-38.
53. García-Capdevila S, Portell-Cortés I, Torras-Garcia M, Coll-Andreu M, Costa-Miserachs D. Effects of long-term voluntary exercise on learning and memory processes: dependency of the task and level of exercise. *Behavioural brain research*. 2009;202(2):162-70.
54. Snigdha S, De Rivera C, Milgram NW, Cotman C. Exercise enhances memory consolidation in the aging brain. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6:3.
55. Black SR, Goldstein BL, Klein DN. Parental depression moderates the relationships of cortisol and testosterone with children's symptoms. *Journal of affective disorders*. 2019;251:42-51.
56. Frye CA, Edinger KL, Seliga AM, Wawrzycki JM. 5α -reduced androgens may have actions in the hippocampus to enhance cognitive performance of male rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(8):1019-27.
57. Verhovshek T, Cai Y, Osborne MC, Sengelaub DR. Androgen regulates brain-derived neurotrophic factor in spinal motoneurons and their target musculature. *Endocrinology*. 2010;151(1):253-61.
58. Tan R. Memory loss as a reported symptom of andropause. *Archives of andrology*. 2001;47(3):185-9.
59. Galea LA, Kavaliers M, Ossenkopp K-P, Hampson E. Gonadal hormone levels and spatial learning performance in the Morris water maze in male and female meadow voles, *Microtus pennsylvanicus*. *Hormones and behavior*. 1995;29(1):106-25.
60. Goudsmit E, Van de Poll N, Swaab D. Testosterone fails to reverse spatial memory decline in aged rats and impairs retention in young and middle-aged animals. *Behavioral and neural biology*. 1990;53(1):6-20.
- phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPsw-transgenic mice. *International journal of molecular medicine*. 2010;25(3):337-46.
33. Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, Blankenship A, Overall R, Staufenbiel M, et al. Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 2006;60(12):1314-23.
34. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V, Mahjoub S, Taghipour Darzi M. The interactive effect of lead acetate and endurance training on the brain-derived neurotrophic factor and malondialdehyde levels in rats cortex. *Journal of babol university of medical sciences*. 2012;14(2):7-15 [In Persian].
35. Hosseinlou A, Pouzesh jadidi R, Azali Alamdari K, Bashiri J, Nourazar MAR. Effects of HIIT and curcumin consumption on brain lipid peroxidation, homocysteine and caspase activation in rats exposed to drinking water arsenic %J *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2021:-.
36. Babaei P, damirchi a, Azali Alamdari K. Effects of Endurance Training and Detraining on Serum BDNF and Memory Performance in Middle Aged Males with Metabolic Syndrome %J *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;15(2):132-42.
37. Naghibi S, Joneydi MS, Barzegari A, Davoodabadi A, Ebrahimi A, Eghdami E, et al. Treadmill exercise sex-dependently alters susceptibility to depression-like behaviour, cytokines and BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology & Behavior*. 2021;241:113595.
38. Wallace DL, Vialou V, Rios L, Carle-Florence TL, Chakravarty S, Kumar A, et al. The influence of Δ FosB in the nucleus accumbens on natural reward-related behavior. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(41):10272-7.
39. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in pharmacological sciences*. 2002;23(5):238-45.
40. Juszczak G, Mikulska J, Kasperek K, Pietrzak D, Mrozek W, Herbet M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. *Antioxidants*. 2021;10(9):1439.
41. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing research reviews*. 2020;62:101108.
42. Khodadadi D, Gharakhanlou R, Naghdi N, Salimi M, Azimi SM, Shahed A. The effect of 4 weeks of exercise preconditioning on soluble amyloid beta level and memory impairment in rats with Alzheimer's disease induced by $A\beta$ 1-42 injection. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2018;24(165):66-76 [In Persian].
43. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochemistry international*. 2006;49(4):387-92.
44. Um HS, Kang EB, Leem YH, Cho IH, Yang CH, Chae KR, et al. 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*. 2008;22(4):529-39.



Exercise Training on Corticosterone, Weight Gain and Behavioral Despair in Rats Following a Period of Chronic Unpredictable Stress. *Sport Physiology*. 2018;10(39):75-86 [In Persian].

66. Flood JF, Vidal D, Bennett EL, Orme AE, Vasquez S, Jarvik ME. Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1978;8(1):81-7.

67. Dominique J-F, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*. 1998;394(6695):787-90.

68. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheumatic Disease Clinics*. 2016;42(1):15-31.

61. Babai A, Salmani Nodoushan I, Babai S, Jahesh H, Dehnavieh R. The effect of one session of exhausting exercise in testosterone and progesterone of male runners. *SSU_Journals*. 2013;20(5):679-89 [In Persian].

62. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing research reviews*. 2008;7(1):34-42.

63. Riachy R, McKinney K, Tuvdendorj DR. Various factors may modulate the effect of exercise on testosterone levels in men. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2020;5(4):81.

64. Ida M, Ida I, Wada N, Sohmiya M, Tazawa M, Shirakura K. A clinical study of the efficacy of a single session of individual exercise for depressive patients, assessed by the change in saliva free cortisol level. *BioPsychoSocial medicine*. 2013;7(1):1-11.

65. Babaei A, Nourshahi M, Jameie SB, Fayaz Milani R, Haghparast A. The Protective Effect of Interval and Continuous

