

The effect of Aerobic Training on Anxiety and Serotonin levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with Alzheimer's disease

Kowsar Shams Barkalai¹, Javad Ramezani^{2*}, Ali Barzegari³, Mohammad Hassan Dashti Khavidaki²

Receive 2024 October 23; Accepted 2025 March 22

Abstract

Aim: The positive effects of exercise training on mood and behavioral disorders in Alzheimer's patients as a non-pharmacological approach are of interest to researchers. The purpose of this study was to investigate the effect of aerobic training on the level of anxiety and serotonin levels in the hippocampus and the prefrontal cortex of rats suffering from Alzheimer's. **Method:** 40 male Wistar rats (80-90 days, 237±33 grams) were randomly divided into four groups (N=10): control, training, Alzheimer and Alzheimer+training. They had two weeks of adaptation to the environment and 12 weeks of aerobic training on the treadmill. The Alzheimer's disease model was created at the end of the ninth week by injecting 3 mg/kg of streptozocin into the ventricular region of the brain. After disease induction, aerobic exercise was continued for three weeks. At the end of the training period, the dark and light box test was performed to estimate the anxiety level of the rats, then to separate the hippocampus and prefrontal areas, and finally to measure the amount of serotonin using the MyBio kit and the ELISA technique. To analyze the data, one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test ($P<0.05$) was performed by SPSS software. **Results:** The anxiety level of the rats in the Alzheimer+training was significantly reduced compared to the Alzheimer's group ($P=0.001$). The average time and number of entering the light section was higher than the Alzheimer's group. Serotonin levels in the prefrontal region of Alzheimer+training group increased significantly compared to the Alzheimer's group ($P=0.001$). However, this increase was insignificant in the hippocampus region ($P=0.149$). In none of the variables, there were no significant difference between Alzheimer+training and the healthy training groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Having an active lifestyle and performing aerobic exercise, by increasing the secretion of serotonin hormone in the prefrontal cortex of the brain, reduces the level of anxiety in Rats with Alzheimer's disease.

Keywords: Aerobic training, Alzheimer, Anxiety, Hippocampus, Prefrontal cortex, Serotonin

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

1. Master's degree, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran
2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran
3. Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

(Corresponding author):
(ramezani.javad@gmail.com)

Cite as: Kowsar Shams Barkalai, Javad Ramezani, Ali Barzegari, Mohammad Hassan Dashti Khavidaki. The effect of Aerobic Training on Anxiety and Serotonin levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with Alzheimer's disease. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. ????; ?(In press): ?-?.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/jahssp.2025.30100.1698



Extended abstract

Background

Alzheimer's disease has emerged as a new challenge in the World Health Organization over the past century (1). Alzheimer's is characterized by a gradual decline in cognitive abilities, including functions such as memory, attention, language, and executive function, along with memory impairment. Additionally, patients with Alzheimer's disease (AD) experience disturbances in judgment, orientation, and the ability to understand and communicate effectively (2).

The hippocampal formation (HPF) and the prefrontal cortex (PFC) interact in a bidirectional manner to regulate various cognitive functions and emotional information processing. They are crucial structures in the brain's memory system, facilitating the rapid encoding of new information, stabilization, retrieval, and organization of memory networks. There is a strong neural connectivity between the two regions during behavior, and their functional interaction is modulated by fluctuations. The neural ensemble formed by the hippocampal and PFC cells mutually influences each other in a circuit-like manner, affecting emotional and cognitive processes (9). Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of aerobic exercise on anxiety and serotonin levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats with Alzheimer's disease.

Materials and Methods

In this experimental study, 40 adult male Wistar rats, 8 weeks old, with an average body weight of 237 ± 33 grams, were purchased from the Razi Institute as research samples. The rats were divided into four groups of ten as follows: 1. **Group 1:** Animals that do not exercise and receive saline. 2. **Group 2:** Animals that exercise and receive saline. 3. **Group 3:** Animals that do not exercise and are induced with Alzheimer's. 4. **Group 4:** Animals that exercise and are induced with Alzheimer's. The low-intensity endurance training protocol consisted of 12 weeks of incremental running on a treadmill without incline, at a speed of 10 meters per minute for 15-30 minutes each day, five consecutive days per week. Initially, the rats walked on the treadmill for 15 minutes at a speed of 8 meters per minute. Over the course of two weeks, the intensity and duration of the activity gradually increased until reaching the final level of 30 minutes at a speed of 10 meters per minute during the maintenance or stabilization phase. Additionally, each training session included 5 minutes for warm-up and 5 minutes for cool-down (5). **Alzheimer's Model:** At the end of the ninth week, the rats were induced with Alzheimer's by the "Salari Institute of Cognitive and Behavioral Disorders." In this model, the animals were first anesthetized using a combination of ketamine and xylazine. They were then placed in a stereotaxic device for brain surgery. Subsequently, 3 mg/kg of streptozotocin (STZ) in a volume of 5 microliters of sterile distilled water was injected into the ventricular region of the brain. **Laboratory Methods:** After completing the behavioral test, the rats were deeply anesthetized with ketamine (50 mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) and xylazine (5 mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland). Blood was then collected from the heart, and perfusion with cold saline was performed to remove blood from the brain. After sacrificing the animal, the head was separated using a guillotine, and the skull was opened. The brain was completely extracted, and the hippocampus and prefrontal cortex regions were isolated. Each brain region was placed in a sterile microtube at -80°C . The brain was also immediately stored in liquid nitrogen after extraction. For tissue preparation to measure serotonin levels, the samples were first homogenized in 500 microliters of buffer (TBS plus 0.2% Triton X-100, 2 mM EDTA, PBS 1 mM PMSF, and protease inhibitor cocktail), then centrifuged at 4°C for 15 minutes (Eppendorf; 15000 g). The supernatant was collected, and the total protein content was measured using a Bicinchoninic Acid (BCA) kit from Sigma. Finally, the collected liquid was used to measure serotonin levels based on the protocol provided in the MyBio kit using the ELISA technique. **Statistical Analysis:**

The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of data distribution in the study groups. A one-way analysis of variance (ANOVA) was used for intergroup comparisons, and if significant, the Tukey post-hoc test was used for pairwise comparisons.

Results

The results of the one-way analysis of variance test showed that there was a significant difference between the mean anxiety levels in the four study groups. According to the results of the Tukey test, the time and number of rats entering the light part of the box in the Alzheimer's control group was significantly reduced compared to the healthy control group ($P=0.016$, $P=0.003$, respectively), which indicated successful induction of Alzheimer's. In the Alzheimer's group that received aerobic training, the time and number of rats entering the light part of the box was significantly increased compared to the Alzheimer's control group.

According to the results of the one-way analysis of variance test, there was no significant difference between the mean hippocampal serotonin levels of the rats in the four study groups ($P=0.149$) (Figure 3), but the mean serotonin level in the prefrontal cortex of the brain of the rats in the Alzheimer's control group was significantly reduced compared to the other study groups ($P=0.001$). Also, in the Alzheimer's group that performed aerobic exercise, the average serotonin level increased significantly compared to the Alzheimer's control group ($P=0.001$).

Discussion



According to the results of this study, a history of regular aerobic exercise in groups with Alzheimer's disease significantly changes the effects of Alzheimer's disease (including anxiety levels and serotonin levels in the prefrontal cortex of the brain) in rats, such that a significant difference is seen in the variables of anxiety and serotonin in the brain compared to healthy groups.

Article message

The results of the present study showed that exercise has antioxidant effects in the hippocampus in Alzheimer's model rats. It is possible that using a treadmill exercise protocol with the intensity and duration of the present study in the Alzheimer's model can be used as a therapeutic approach to reduce oxidative stress and anxiety. Assuming similar results in humans (although research in the human field is needed for definitive results), it is recommended that people perform regular aerobic exercise before the onset of Alzheimer's symptoms to prevent its harmful consequences if Alzheimer's occurs.

Keywords: Alzheimer's, Anxiety, Aerobic Exercise, Serotonin, Hippocampus, Prefrontal

Im press

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال ؟، شماره ؟

؟ و ؟؟؟؟؟ صفحات ؟-؟؟

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی بر میزان اضطراب و سطح سروتونین در ناحیه هیپوکامپ و پری فرونتال کورتکس مغز رت‌های مبتلا به آلزایمر

کوثر شمس بارکلایی^۱، جواد رمضانی^{۲*}، علی برزگری^۳، محمد حسن دشتی خویدکی^۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۰۲

چکیده

هدف: اثرات مثبت تمرین ورزشی بر خلق و خو و اختلالات رفتاری در بیماران مبتلا به آلزایمر به عنوان یک رویکرد غیردارویی مورد توجه پژوهشگران قرار دارد. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی بر میزان اضطراب و سطح سروتونین در ناحیه هیپوکامپ و پری فرونتال کورتکس رت‌های مبتلا به آلزایمر بود. **روش پژوهش:** بدین منظور، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۸ هفته، 237 ± 33 گرم) به‌طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ تایی شامل: ۱. کنترل، ۲. تمرین، ۳. آلزایمر و ۴. آلزایمر+تمرین قرار گرفتند. دو هفته سازگاری با محیط و ۱۲ هفته تمرین هوازی بر روی نوارگردان داشتند. مدل بیماری آلزایمر در انتهای هفته نهم با تزریق ۳ میلی گرم بر کیلوگرم استرپتوزوسین در ناحیه بطن مغز ایجاد شد. بعد از القای بیماری، به مدت سه هفته تمرین هوازی ادامه یافت. در انتهای دوره تمرینی، تست جعبه تاریک و روشن جهت برآورد سطح اضطراب موش‌ها و سپس جداسازی نواحی هیپوکامپ و پری فرونتال و در نهایت سنجش میزان سروتونین با استفاده از کیت شرکت MyBio و تکنیک الایزا صورت پذیرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه به‌همراه آزمون تعقیبی توکی ($P < 0.05$) توسط نرم‌افزار SPSS انجام شد. **یافته‌ها:** سطح اضطراب رت‌های گروه تمرین مبتلا به آلزایمر، نسبت به گروه آلزایمر به صورت معنی‌داری کاهش یافت ($P = 0.001$)، بطوری که میانگین زمان و تعداد ورود به بخش روشن نسبت به گروه آلزایمر بیشتر بود. سطح سروتونین در ناحیه پری فرونتال موش‌های گروه تمرین مبتلا به آلزایمر در مقایسه با گروه آلزایمر بطور معنی‌داری افزایش یافت ($P = 0.001$)، اما این افزایش در ناحیه هیپوکامپ معنی‌دار نبود ($P = 0.149$). در هیچ‌یک از متغیرها، اختلاف معنی‌داری بین گروه تمرین مبتلا به آلزایمر و تمرین سالم وجود نداشت ($P > 0.05$). **نتیجه‌گیری:** داشتن سبک زندگی فعال و انجام تمرین هوازی، از طریق افزایش ترشح هورمون سروتونین در ناحیه پری فرونتال کورتکس مغز، باعث کاهش سطح اضطراب موش‌های مبتلا به آلزایمر می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، اضطراب، تمرین هوازی، سروتونین، هیپوکامپ، پری فرونتال

نحوه ارجاع: کوثر شمس بارکلایی، دکتر جواد رمضانی، علی برزگری، محمد حسن دشتی خویدکی "تأثیر تمرین هوازی بر میزان اضطراب و سطح سروتونین در ناحیه هیپوکامپ و پری فرونتال کورتکس مغز رت‌های مبتلا به آلزایمر". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟ (؟)، ؟-؟؟.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/jahssp.2025.30100.1698



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

بیماری آلزایمر در طول قرن گذشته میلادی به عنوان یک چالش جدید در سازمان بهداشت جهانی مطرح شده است (۱). آلزایمر با کاهش تدریجی قدرت شناختی یعنی عملکردهایی مانند حافظه، توجه، زبان و عملکرد اجرایی، با اختلال در حافظه مشخص می‌شود. علاوه بر این، بیماران مبتلا به آلزایمر (AD) با اختلال در قضاوت، جهت‌گیری و توانایی درک و برقراری ارتباط موثر همراه است (۲). علاوه بر زوال شناختی، علائم رفتاری و روانی زوال عقل که به عنوان علائم عصبی یا غیرشناختی نیز شناخته می‌شود، شایع و اغلب ویژگی‌های ناراحت‌کننده بیماری آلزایمر هستند. علائم روان‌شناختی شامل اضطراب، خلق افسرده، توهمات و هذیان‌گویی است، در حالی که علائم رفتاری به حرکت ناهنجار رفتار، پرخاشگری کلامی و فیزیکی، جیغ زدن، بی‌قراری، آشفتگی، فحش دادن، سرگردانی، بی‌تفاوتی و رفتارهای نامناسب فرهنگی اشاره دارد (۳). همچنین، مشکلات روانی و زوال شناختی در جمعیت‌های سالم‌خورده بسیار شایع است و ورزش می‌تواند گزینه‌ای قابل دوام و در دسترس در درمان و پیشگیری باشد. استرس روانی، خطر ابتلا به بسیاری از اختلالات را افزایش می‌دهد و به طور مکرر نشان داده شده که موجب تشدید علائم و تسریع شروع بیماری در آلزایمر می‌شود (۴). برعکس، استرس خفیف به ویژه برای عملکرد شناختی، می‌تواند مفید باشد. برخی از تحقیقات، سروتونین را که یک انتقال‌دهنده عصبی کلیدی است، به عنوان هورمون محوری در پاتوفیزیولوژی افسردگی و اضطراب برجسته کرده‌اند (۵). سروتونین یک انتقال‌دهنده عصبی است که نقش مهمی در تنظیم خلق و خو، خواب، اشتها و سایر عملکردهای بدن ایفا می‌کند. در مغز، سروتونین از اسید آمینه ضروری تریپتوفان از طریق یک سری واکنش‌های آنزیمی سنتز می‌شود. سرعت این واکنش تحت تأثیر غلظت تریپتوفان، فرکانس نرون و فسفوریلاسیون وابسته به Ca^{2+} است (۶). در افسردگی و اضطراب، اعتقاد بر این است که ممکن است کمبود سطح سروتونین در مغز وجود داشته باشد که منجر به توسعه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) می‌شود. دسته‌ای از داروهای ضدافسردگی و اضطراب باعث افزایش در دسترس بودن سروتونین در مغز می‌شوند. با این حال، توجه به این نکته مهم است که درمان‌های دارویی با SSRI که باعث افزایش سطح سروتونین در شکاف سیناپسی و در نهایت سطح سروتونین در مغز می‌شود، می‌تواند منجر به بهبود علائم رفتاری مرتبط با آلزایمر، از جمله افسردگی، بی‌قراری، تحریک‌پذیری، اضطراب، علائم عاطفی و رفتار پرخاشگرانه شود (۷). مشابه SSRI ها، تمرین ورزشی نیز سطح سروتونین در مغز را تغییر می‌دهد، هرچند که اثر آن کمتر مشخص است. افزایش سروتونین مغزی به دنبال تمرین ورزشی با واسطه اسیدآمینه

ضروری تریپتوفان است، زیرا سروتونین نمی‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند. تریپتوفان پیش‌ساز سروتونین است و از طریق آن به مغز منتقل شده و سپس در مغز، تریپتوفان به سروتونین سنتز می‌شود. تمرین ورزشی ممکن است منجر به افزایش انتقال تریپتوفان به مغز شده و منجر به افزایش سطح سروتونین در مغز گردد که به نوبه خود تأثیرات مختلفی بر خلق و خو دارد. روی هم رفته، سیستم سروتونرژیک نقش مهمی برای تنظیم خلق و خو و رفتار است و در بیماری آلزایمر دچار اختلال می‌شود. اثرات مثبت تمرین ورزشی بر خلق و خو و رفتار می‌تواند تا حدی توسط افزایش سطح سروتونین مغزی به عنوان یک واسطه برای درمان غیردارویی اختلالات رفتاری بیماران مبتلا به آلزایمر باشد (۸).

تشکیلات هیپوکامپ (HPF) و قشر پری‌فرونتال (PFC) به روشی دوطرفه برای تنظیم چندین عملکرد شناختی و پردازش اطلاعات احساسی با هم تعامل دارند. آنها ساختارهای بسیار مهمی در سیستم حافظه مغز هستند که رمزگذاری سریع اطلاعات جدید، تثبیت، بازیابی و سازماندهی شبکه حافظه را تسهیل می‌کنند. همزمان ارتباط عصبی قوی بین دو ناحیه در طول رفتار وجود دارد و تعامل عملکردی آنها توسط نوسانات تنظیم می‌شود. مجموعه عصبی که توسط سلول‌های هیپوکامپ و PFC تشکیل شده است، متقابلاً بر روی یکدیگر به شیوه‌ای مدارمانند در تعدیل فرآیندهای عاطفی و شناختی تأثیر می‌گذارند (۹).

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ارتباط ورزش با بهزیستی روانی ممکن است در افراد مسن بیشتر از جوانان باشد. یکی مکانیسم‌های عصبی زیست‌شناختی اثر ورزش بر خلق و خو شامل افزایش انتقال‌دهنده‌های عصبی از جمله سروتونین و دوپامین است. سیستم سروتونرژیک نقش مهمی در رفتار، خلق و خو، خستگی و اضطراب دارد. در مدل‌های حیوانی، سروتونین برای تعدیل نوروترنژر هیپوکامپ در طول تمرین ورزشی مورد نیاز است (۷). بررسی‌ها نشان داده است که تمرین ورزشی نقش موثری در بهبود بیماری‌های تخریب عصبی دارند. همانطور که در مدل‌های حیوانی آلزایمر نشان داده شده است، تمرینات ورزشی با شدت متوسط اثرات ضدالتهابی و مفیدی بر عملکرد ایمنی داشته و نقش مهمی در محافظت در برابر بیماری‌هایی با التهاب کم از جمله آلزایمر ایفا می‌نماید (۱۰). افزایش خون‌رسانی به بافت هیپوکامپ سبب بهبود حافظه، یادگیری و فرآیند نوروترنژ می‌شود و از بروز بیماری‌های مغزی مانند آلزایمر جلوگیری می‌کند (۱۱) و چون ورزش باعث افزایش جریان خون مغزی در افراد می‌شود، به نظر می‌رسد در بیماری آلزایمر هم مفید باشد (۱۲). در عین حال، آثار مطلوبی بر شناخت، حجم مغز و فعالیت شبکه عصبی، در مطالعات کنترل‌شده افراد مسن که از لحاظ ادراکی سالم هستند و بزرگسالان مبتلا به اختلال حافظه دارد، همچنین، افزایش فعالیت جسمانی به طور بالقوه از طریق کاهش سطوح آمیلوئید β در مغز، با کاهش خطر اختلال ادراکی و شیوع زوال عقلی همراه است (۱۳).

*. Hippocampal Formation

°. Pre-Frontal Cortex

°. Alzheimer's Diseases

°. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

°. Blood-Brain-Barrier

موش‌ها در چهار گروه ده‌تایی و در محیطی با میانگین دمای $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت 55 ± 4 درصد و چرخه روشنایی- تاریکی $12:12$ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌ها داشتند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به‌پرور بود. در این پژوهش، ابتدا موش‌های گروه تمرین به مدت ۹ هفته تحت تمرین منظم هوازی با نوارگردان قرار گرفتند، سپس از طریق پروتکل ابتلا به آلزایمر، مبتلا به بیماری آلزایمر شدند. در ادامه، این گروه مجدداً در معرض تمرین هوازی با نوارگردان به مدت ۳ هفته دیگر قرار گرفتند و در نهایت سطح رفتارهای مرتبط با اضطراب و تغییرات سروتونین در هیپوکامپ و پری‌فرون‌تال کورتکس مغز موش‌های صحرایی مورد سنجش قرار گرفت. در این مطالعه چهار گروه ۱۰ تایی به‌شرح ذیل طبقه‌بندی شدند:

گروه اول: حیوانات تمرین نکردند و سالیان دریافت نمودند.

گروه دوم: حیوانات تمرین کردند و سالیان دریافت نمودند.

گروه سوم: حیوانات تمرین نکردند و به آلزایمر مبتلا شدند.

گروه چهارم: حیوانات تمرین کردند و به آلزایمر مبتلا شدند.

روش اجرای پژوهش:

دستورالعمل تمرین هوازی شامل ۱۲ هفته دویند فزاینده روی دستگاه تردمیل بدون شیب با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه، پنج روز متوالی در هفته بود. کل دوره تمرین به ۳ مرحله آشنایی، اضافه بار و حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی، موش‌ها هر روز به مدت ۱۰-۵ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه بر روی تردمیل راه رفتند. در مرحله اضافه بار، موش‌ها ابتدا ۱۵ دقیقه و با سرعت ۸ متر بر دقیقه روی نوارگردان راه رفتند و به تدریج در طول مدت ۲ هفته، شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی ۳۰ دقیقه و سرعت ۱۰ متر در دقیقه در مرحله حفظ یا تثبیت رسید. همچنین در هر جلسه تمرینی ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد (۱).

مدل آلزایمر: در انتهای هفته نهم، موش‌های صحرایی توسط "موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری" مبتلا به آلزایمر شدند. در این مدل، ابتدا حیوانات بوسیله ترکیبی از کتامین و زایلازین (به ترتیب ۶۰ و ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس درون دستگاه استریوتکسی (Stereotaxy) جهت انجام جراحی مغز قرار گرفتند. مقدار سه میلی‌گرم بر کیلوگرم استریپتوزوتوسین (STZ) در حجم پنج میکرولیتر آب مقطر استریل در ناحیه بطن مغز تزریق شد: (anteroposterior: -1 mm, mediolateral: ± 1.4 mm and dorsoventral: -3.4) (۱).

عرضی و همکاران (۲۰۲۲) در بررسی تاثیر تمرین ورزشی بر انتقال‌دهنده‌های عصبی و میزان افسردگی و اضطراب به این نتیجه رسیدند که تمرین ورزشی به طور معنی‌داری باعث افزایش سطح سروتونین و دوپامین خون و کاهش معنی‌دار افسردگی و اضطراب می‌شود (۱۴). وو سی و همکاران (۲۰۲۱) نیز که به بررسی اثرات تمرین با نوارگردان بر رفتارهای شبه اضطرابی- افسردگی موش‌های دچار آلزایمر پرداختند بیان کردند که تمرین طولانی‌مدت ورزش باعث کاهش رفتار شبه اضطرابی- افسردگی و بهبود رفتار اجتناب از ترس در موش‌های دچار آلزایمر تراریخته شده است (۱۵). از طرفی پژوهش عظیم پور و همکاران (۲۰۲۰) در بررسی تاثیر هشت هفته ورزش داوطلبانه دویند چرخ دوار در بیماری آلزایمر نشان داد که ورزش داوطلبانه به تنهایی باعث کاهش اضطراب و افسردگی نشده است (۱۶). همچنین سینگال و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی به بررسی تاثیر تمرین ورزشی بر اضطراب و تغییرات بیان ژن فاکتورهای مترشحه از هیپوکامپ موش‌های نر و ماده در سنین چهار، نه و ۱۴ ماهه پرداختند. تمرین ورزشی در موش‌های چهارماهه موجب افزایش اضطراب شد و تغییر معنی‌داری در موش‌های میانسال و پیر نشان نداد. همچنین تریتوفان به عنوان پیش‌ساز سروتونین در سن چهار ماهگی تغییر معنی‌داری نداشت اما در دو گروه دیگر افزایش معنی‌داری را نشان داد (۱۷). بنابراین، استرس روانی و اختلال در تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) نه تنها پیامدهای نوروپاتولوژی آلزایمر هستند، بلکه ممکن است نقش علتی در تسریع پیشرفت بیماری یا افزایش بالقوه خطر آلزایمر داشته باشند (۱۸).

با توجه به تاثیرات مثبت تمرینات ورزشی بر روی فاکتورهایی مانند اضطراب و سطح سروتونین مغز، این سوال مطرح می‌شود، افرادی که دارای سبک زندگی فعال بوده و تمرین ورزشی منظمی داشته‌اند، اگر چنانچه مبتلا به بیماری آلزایمر شوند، آیا سطح اضطراب و همچنین میزان سروتونین مغزی این افراد نسبت به افرادی که سبک زندگی غیرفعال داشته و مبتلا به آلزایمر می‌شوند تفاوت معنی‌داری دارد یا خیر؟ آیا سابقه تمرین ورزشی منظم می‌تواند از افزایش سطح اضطراب و کاهش سروتونین مغزی جلوگیری نماید یا خیر؟ بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر تمرین هوازی بر میزان اضطراب و سطح سروتونین در ناحیه هیپوکامپ و پری‌فرون‌تال کورتکس مغزی رت‌های مبتلا به آلزایمر بود.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: این طرح تجربی در مؤسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری شهرستان کرج انجام شد. در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی بالغ نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزن بدن 237 ± 33 گرم به عنوان نمونه تحقیق از انستیتو رازی خریداری شد.

۲. Streptozotocin

۱۰. Hypothalamic-pituitary-adrenal

تست جعبه تاریک و روشن برای سنجش سطح اضطراب:

حیوانات در روز ۱۲ پس از مبتلا شدن به آلزایمر مورد سنجش تست اضطراب قرار گرفتند (۱۹). این تست شامل دو قسمت روشن به ابعاد (۳۰*۳۰*۷۰ سانتی متر) و تاریک به ابعاد (۳۰*۳۰*۴۰ سانتی متر) بود

روش‌های آزمایشگاهی: پس از تکمیل تست رفتاری، موش‌های

صحرائی توسط کتامین (۵۰ mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) و زایلازین (۵ mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) بیهوشی عمیق داده شدند. سپس خون از قلب جمع‌آوری و عمل پرفیوژن توسط سالیین سرد به منظور خارج سازی خون از مغز صورت گرفت. پس از قربانی نمودن حیوان، سر توسط گیوتین جدا شده و مجسمه باز شد. مغز بصورت کامل استخراج و نواحی هیپوکامپ و پری فرونتال کورتکس جدا شد. هر ناحیه مغزی در یک میکروتیوب استریل در منفی ۸۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد. مغز هم پس از جداسازی بلافاصله در نیتروژن مایع نگهداری شد. برای آماده سازی بافت جهت سنجش سطح سروتونین، نمونه‌ها ابتدا در حجم ۵۰۰ میکرولیتر بافر (TBS plus 0.2% Triton, X-100, 2 mM EDTA, PBS 1 mM PMSF, and protease inhibitor cocktail) هموژنایز شده، سپس در دمای ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (Eppendorf; 15000 g) و سپس مایع رویی جمع‌آوری و مجموع پروتئین موجود با استفاده از کیت Bicinchoninic Acid شرکت زیگما سنجش شد. در مرحله آخر، مایع جمع‌آوری شده برای سنجش سطح سروتونین بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت (MyBio) با استفاده از تکنیک الایزا مورد استفاده قرار گرفت.

تکنیک‌های جراحی برای تزریق داخل مغزی - بطنی: برای این

منظور، موش‌های صحرائی از طریق داخل صفاقی با کتامین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به همراه زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. حیوانات در یک دستگاه کلیشه Stoelting ساخت کشور ایالات متحده آمریکا قرار گرفتند و پوست سر آنها خارج شد. 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 مجسمه خراشیده شده‌ای قرار گرفت که با دوخت پایدار شد. تزریق میکروبی دارو با استفاده از یک کانول انژکتور ۳۰ گیگابایتی و یک سرنگ همیلتون متصل شده از طریق میکرولوله پلی اتیلن به کانول انژکتور متصل شد (۲۰). برای القاء آلزایمر، پودر استرپتوزوسین (STZ) سه میلی گرم در کیلوگرم در نمک نرمال حل شده و با پنج میکرولیتر در دمای داخل بدن تزریق شد (۱).

تحلیل 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 یک‌راهه برای مقایسه بین گروهی و در صورت معنی‌دار بودن، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های دو به دو استفاده شد. سطح معنی‌داری برای کلیه آزمونهای آماری $P < 0.05$

که از طریق یک درب باز (۱۰*۱۰ سانتی متر) به هم متصل می‌شد. حیوان در مرکز قسمت روشن قرار داده شد و سپس به مدت ۵ دقیقه آزادانه اجازه گشتن در دستگاه را داشت. مدت زمان و تعداد ورود به قسمت روشن طی این مدت ثبت و بعنوان شاخص رفتار شبه اضطرابی محسوب شد (۱۹).

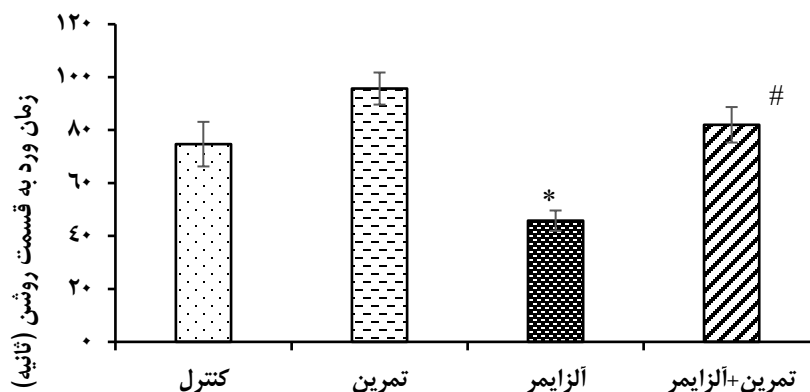
در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای مورد پژوهش در گروه‌های مختلف در جدول ۱ ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک-راهه، بین میانگین سطح اضطراب در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری وجود دارد (تفاوت معنی‌دار در زمان ورود به قسمت روشن و تعداد ورود به قسمت روشن) ($P = 0.001$).

بر اساس نتایج آزمون توکی، زمان و تعداد ورود موش‌ها به قسمت روشن جعبه در گروه کنترل آلزایمر نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌دار داشت (به ترتیب $P = 0.016$, $P = 0.003$), که نشان‌دهنده القای موفقیت‌آمیز آلزایمر بود. در گروه آلزایمری که تمرین هوازی داشتند، زمان و تعداد ورود موش‌ها به قسمت روشن جعبه نسبت به گروه کنترل آلزایمر افزایش معنی‌داری داشت (به قسمت روشن جعبه نسبت به گروه کنترل آلزایمر افزایش معنی‌داری داشت (به ترتیب $P = 0.002$, $P = 0.001$), اما تفاوت معنی‌داری بین گروه آلزایمری که تمرین هوازی انجام دادند با گروه کنترل سالم و همچنین گروه تمرین سالم دیده نشد ($P > 0.05$) (جدول ۲).

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه بین میانگین سطح سروتونین هیپوکامپ موش‌ها در چهار گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری وجود نداشت ($P = 0.149$) (شکل ۳)، اما میانگین سطح سروتونین در ناحیه پری فرونتال کورتکس مغز موش‌ها در گروه کنترل آلزایمر نسبت به سایر گروه‌های مطالعه کاهش معنی‌دار داشت ($P = 0.001$). همچنین در گروه آلزایمری که تمرین هوازی انجام دادند، میانگین سطح سروتونین نسبت به گروه کنترل آلزایمر افزایش معنی‌دار داشت ($P = 0.001$) اما تغییرات سروتونین در گروه آلزایمری که تمرین هوازی داشتند، نسبت به گروه‌های سالم تفاوت معنی‌دار نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۳).

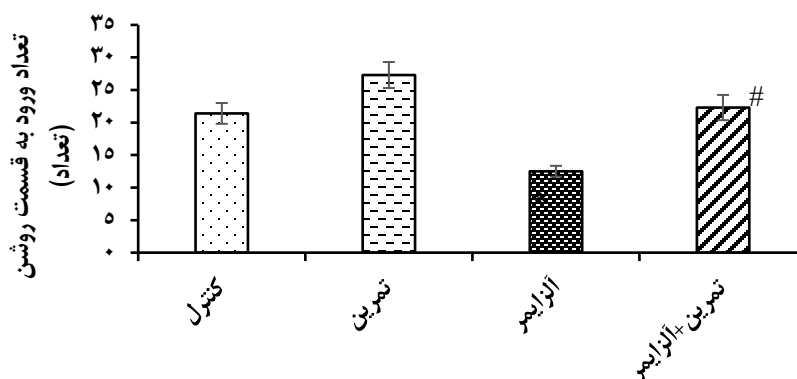


شکل ۱. مقایسه سطح اضطراب بر اساس زمان ورود موش‌ها به قسمت روشن

Figure 1. Comparison of anxiety levels based on the time the rats entered the lighted area

* تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌های مطالعه

تفاوت معنی‌دار با گروه آلزایمر



شکل ۲. مقایسه سطح اضطراب بر اساس تعداد ورود موش‌ها به قسمت روشن

Figure 2. Comparison of anxiety levels based on the number of rats entering the lighted area

* تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌های مطالعه

تفاوت معنی‌دار با گروه آلزایمر

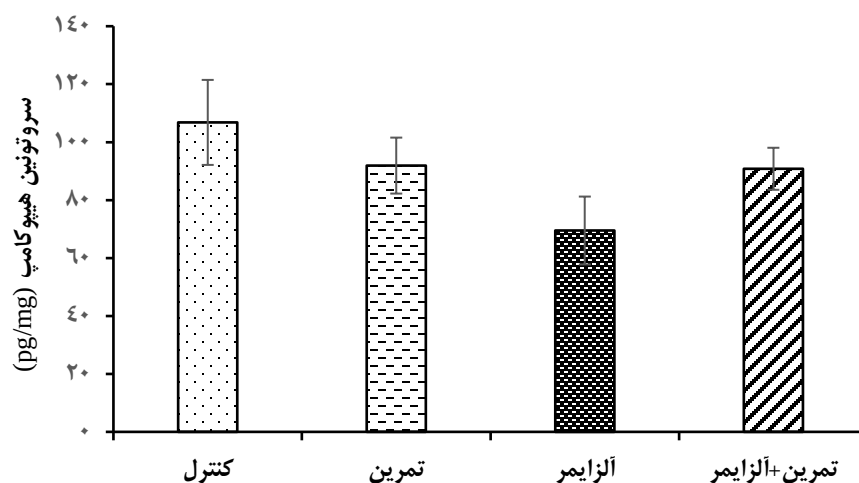
جدول ۳. نتایج آزمون توکی (Tukey)، سطوح سروتونین هیپوکامپ و پری‌فرونتال در گروه‌های تحقیق

Table 3. Tukey test results, hippocampal and prefrontal serotonin levels in the research groups

گروه				سروتونین هیپوکامپ
مقدار معنی داری	اختلاف میانگین			
۰/۷۸۲	۱۴/۹	تمرین	کنترل	
۰/۱۰۳	۳۷/۳	آلزایمر		
۰/۷۴۳	۱۶/۰	تمرین+آلزایمر		
۰/۴۹۶	۲۲/۴	آلزایمر	تمرین	
۱/۰۰	۱/۱	تمرین+آلزایمر		
۰/۵۳۹	-۲۱/۳	تمرین+آلزایمر	آلزایمر	

۰/۳۹۰	-۲۱/۸	تمرین	کنترل	سروتونین پری فرونتال
*۰/۰۰۱	۵۸/۳	آلزامیر		
۰/۷۸۳	-۱۲/۸	تمرین+آلزامیر		
*۰/۰۰۱	۸۰/۱۰	آلزامیر	تمرین	
۰/۹۱۱	۹/۰	تمرین+آلزامیر		
*۰/۰۰۱	-۷۱/۱	تمرین+آلزامیر		

* وجود اختلاف معنی دار بین گروه‌ها



شکل ۳. مقایسه سطح سروتونین هیپوکامپ موش‌ها در گروه‌های مطالعه

Figure 3. Comparison of hippocampal serotonin levels in rats in study groups

برخی اثرات آلزامیر از جمله سطح اضطراب آنان را به طور معنی داری کاهش دهد.

یافته‌های این مطالعه با مطالعات لیما و همکاران (۲۱)، هوانگ و همکاران (۲۲) و کیهیل و همکاران (۲۳) همسو است. استرول و همکاران (۲۰۹) تأثیرات تمرین هوازی روی نوارگردان (۳۰ دقیقه با شدت ۷۰ درصد VO_{2max}) را بر اضطراب بررسی کردند. نتایج نشان داد که تمرین هوازی با شدت متوسط باعث بهبود علائم جسمانی و کاهش شدت هراس و اضطراب ناشی از تزریق کوله سیستوکینین تتراپتید ($CCK-4$) شد (۲۴). تحقیقات حیوانی قبلی نشان داده است که چندین حالت ورزش، از جمله شنا، ورزش روی نوارگردان و دویدن با چرخ، می تواند درد را بهبود بخشد (۲۵، ۲۶). تمرین متوسط روی

بحث

به طور کلی هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تاثیر تمرین هوازی بر میزان اضطراب و سطح سروتونین در ناحیه هیپوکامپ و پری فرونتال کورتکس موش‌های صحرایی مبتلا به آلزامیر بود. بر اساس نتایج این مطالعه، القای آلزامیر باعث افزایش معنی دار در سطح اضطراب موش‌های صحرایی که هیچ گونه سابقه تمرینی نداشتند، نسبت به گروه‌های سالم شد که نشان دهنده القای موفقیت آمیز آلزامیر در گروه‌های بیمار بود، اما یافته‌ی بسیار مهم این مطالعه این بود که سطح اضطراب در گروه‌های آلزامیری که سابقه تمرین منظم هوازی داشتند، نسبت به گروه‌های سالم (کنترل و تمرین سالم) افزایش معنی داری نداشت. بنابراین داشتن سابقه تمرین هوازی منظم قبل ابتلا به آلزامیر، می تواند

^۱ cholecystokinin tetrapeptide

رفتارهای شبه اضطرابی می‌تواند پیش‌بینی کننده قوی کاهش شناختی آینده برای افراد مسن باشد (۳۱). اخیراً، آزمایش‌های حیوانی روی موش‌ها حمایت بیشتری از این مفهوم ارائه کرده است (۳۲). همسو با نتایج مطالعه حاضر، وو و همکاران نشان دادند تمرین ورزشی روی نوارگردان، رفتارهای شبه اضطرابی را در حیوانات AD قبل از بروز اختلالات یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ کاهش می‌دهد (۱۵). تست رفتاری در مطالعه حاضر تست جعبه تاریک و روشن بود. نتیجه این تست نشان داد موش‌هایی که سابقه تمرینات هوازی منظم داشته‌اند حتی بعد از ابتلا به آلزایمر، از سطوح پایین اضطراب نسبت به گروه کنترل آلزایمری که هیچ‌گونه تمرینی نداشتند، برخوردار بودند. در یک مطالعه نشان داده شد که تمرینات هوازی می‌تواند باعث تغییر مثبت در تراکم انتقال دهنده عصبی در سیستم عصبی شود و اثرات ضد استرسی بر کاهش تنش عضلانی و سطح هورمون‌ها داشته باشد (۳۳). در مطالعه دیگری، فون هارن و همکاران (۲۰۱۶) گزارش دادند که تمرینات هوازی از طریق تأثیر بر سیستم عصبی خودکار، می‌تواند سطح استرس و اضطراب را که سلامت انسان را به خطر می‌اندازد کاهش داده و گام مثبتی در جهت کاهش اضطراب و افسردگی بردارد (۳۴). این ممکن است به دلیل تغییر سطح کورتیزول در حین انجام تمرینات هوازی اتفاق بیفتد زیرا مطالعات مختلف تأثیر ورزش هوازی را بر کاهش سطح کورتیزول و اضطراب گزارش کرده‌اند (۳۳).

یکی دیگر از یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد، تمرین هوازی بر سطح سروتونین در ناحیه پری‌فرونتال موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر تأثیر معنی‌داری دارد، به طوری که مقدار آن در گروه آلزایمری که سابقه تمرین هوازی منظم قبل از ابتلا به آلزایمر داشتند در مقایسه با گروه کنترل آلزایمر که قبل از ابتلا به آلزایمر هیچ‌گونه سابقه تمرینی نداشت افزایش معنی‌داری پیدا کرد. همچنین سطح سروتونین در گروه تمرین مبتلا به آلزایمر نسبت به گروه‌های سالم (کنترل و تمرین سالم) تفاوت معنی‌داری نداشت که این نتیجه اهمیت تمرینات منظم هوازی را در دوره‌های قبل از بروز آلزایمر در افراد نشان می‌دهد. اما تغییرات سطح سروتونین در بخش هیپوکامپ مغز موش‌های تمرین کرده مبتلا به آلزایمر نسبت به سایر گروه‌ها (کنترل و تمرین سالم و همچنین کنترل آلزایمر) معنی‌دار نبود.

سروتونین یکی از مهمترین انتقال دهنده‌های عصبی مرتبط با درد مزمن است. شواهد تجمعی از تحقیقات بالینی نشان می‌دهد که مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (HT³-5) در درمان درد و سندرم‌های مرتبط با درد

نوارگردان و دودیدن داوطلبانه با چرخ می‌تواند درد و اضطراب را بهبود بخشد (۲۷). با مقایسه روش‌های مختلف ورزشی، ژو و همکاران نشان دادند که اکثر پروتکل‌های ورزشی، صرف‌نظر از شدت آن‌ها، رفتارهای درد را بهبود می‌بخشند، اما تنها ورزش با شدت متوسط، مانند دودیدن اختیاری روی چرخ‌ها، می‌تواند احساسات عاطفی مانند اضطراب و افسردگی را بهبود بخشد (۲۸). بنابراین، تأثیر ورزش بر رفتارهای درد و اضطراب ممکن است به طول و شدت ورزش بستگی داشته باشد. مطابق با این ایده، ژو و همکاران دریافتند که ۳۰ دقیقه دودیدن اختیاری چرخ دوار، درد و اضطراب همزمان را کاهش می‌دهد. این نتیجه نشان می‌دهد که ورزش با شدت متوسط ممکن است برای مدیریت درد و احساسات عاطفی مناسب باشد که با یافته‌های مطالعه حاضر همسو است.

فعالیت‌های ورزشی می‌تواند استرس عصبی، اضطراب و افسردگی را کاهش دهد. به نظر می‌رسد افزایش سطح سروتونین و نوراپی‌نفرین در حین ورزش می‌تواند افسردگی و اضطراب را کاهش دهد. به عبارت دیگر، ورزش از دو طریق می‌تواند رفتار را تحت تأثیر قرار دهد: افزایش ترشح اندورفین و کاهش سطح کورتیزول که به دنبال استرس عصبی در جریان خون ترشح می‌شود (۲۹). با توجه به تحقیقات انجام شده، نتایج اکثر مطالعات با تحقیق حاضر مطابقت داشت.

وو سی و همکاران (۲۰۲۰) طی مطالعه‌ای به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر رفتار شبه اضطرابی-افسردگی در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر پرداختند. آزمایشات رفتاری نشان داد که حیوانات ۱۲ ماهه هیچ‌گونه نقص در یادگیری و حافظه فضایی ندارند، اما رفتاری شبیه اضطراب و افسردگی نشان می‌دهند. با این حال، ورزش طولانی‌مدت به طور قابل‌توجهی رفتار شبه اضطرابی-افسردگی را در موش‌های مبتلا به آلزایمر (AD¹) مهار کرد. علاوه بر این، حیوانات افزایش رسوب بتا-آملوئید (A β ²)، هیپرفسفروریلاسیون تاو، میکروگلیوز، انتشار سایتوکین‌های التهابی و آسیب اکسیداتیو را نشان دادند که به طور قابل‌توجهی با تمرین ورزشی طولانی‌مدت کاهش یافت (۱۵). علائم اضطراب اغلب در بیماران مبتلا به نقص شناختی شدید مشاهده می‌شود. بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب رفتاری شبیه به اضطراب نشان می‌دهند که به عنوان شاخص اولیه ابتلا به آلزایمر در نظر گرفته می‌شود. یک مطالعه طولی ارتباط اضطراب و A β ، سطوح بالای A β را با بدتر شدن علائم اضطراب در بیماران مبتلا به آلزایمر گزارش کرد (۳۰). یک مطالعه گزارش داد که اضطراب با نقص حافظه مرتبط است و وجود

¹. Alzheimer's Diseases¹

². Amyloid- β ²

³. 5-hydroxytryptamine³

باعث افزایش حجم ماده خاکستری در ACC می‌شود (۴۳). این نشان می‌دهد که اثرات مفید ورزش ممکن است با ACC مرتبط باشد. مطابق با این یافته، نشان داده شد که تمرینات هوازی منظم با تنظیم ترشح سروتونین در ACC و تأثیر بر گیرنده 5-HT_{1A} و گیرنده 5-HT₇، درد و اضطراب را همزمان تسکین می‌دهد. در نهایت، افزایش سروتونین در ACC به نجات انسداد LTP^۲ و تسکین درد و اضطراب مرتبط کمک می‌کند (۲۸).

چندین مطالعه نشان داده‌اند که LTP ارتباط نزدیکی با ورزش دارد. شکل پذیری سیناپسی، از جمله آن چیزی که با تقویت طولانی مدت یا افسردگی مرتبط است، یک فرآیند وابسته به تجربه است که منجر به تغییرات طولانی مدت در ارتباطات سیناپسی می‌شود (۴۴). ناهنجاری در عملکرد سیناپسی در چندین شرایط پاتولوژیک از جمله درد مزمن نقش کلیدی دارد (۴۵). در این زمینه، تعدادی از مطالعات بر روی مداخلات درمانی متمرکز شده‌اند که قادر به القای تغییرات مولکولی و ساختاری بوده و منجر به افزایش کارایی سیناپسی می‌شود (۴۶). تحقیقات قبلی نشان داده است که دویدن LTP را در شکنج دنداندار هیپوکامپ افزایش می‌دهد و عملکرد شناختی جوندگان را تقویت می‌کند (۴۷). علاوه بر این، ورزش منظم از کمبود LTP ناشی از کمبود خواب در شکنج دنداندار هیپوکامپ جلوگیری می‌کند، که نشان‌دهنده اثرات محافظتی در برابر اختلالات ناشی از محرومیت از خواب است (۴۸). مطابق با این یافته، ژو و همکاران دریافتند تمرینات هوازی منظم باعث نجات انسداد LTP ناشی از درد در ACC می‌شود. این پژوهشگران هنگامی که PCPA^۴ را که یک داروی درون‌زا برای کاهش سروتونین مرکزی است به صورت سیستماتیک تزریق کردند، متوجه شدند که اثر بهبودبخش ورزش بر LTP ناپدید و اثرات ضد درد و ضد اضطراب ورزش نیز مسدود شد. نتایج آنها نقش ضروری آزادسازی سروتونین ناشی از ورزش را در اثرات بهبودبخش ورزش نشان می‌دهد و تأکید می‌کند که ACC نقش مهمی در اثرات مفید تمرین هوازی منظم بر درد مزمن دارد. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همسو می‌باشد.

در مطالعه حاضر، سطح سروتونین در بخش پری‌فرونتال کورتکس مغز در گروه کنترل آلزایمر نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری پیدا کرد اما در گروه تمرین کرده مبتلا به آلزایمر نسبت به گروه‌های سالم کاهش معنی‌داری دیده نشد. پری‌فرونتال کورتکس مغز (PFC) به طور

مؤثر هستند (۳۵، ۳۶). مطالعه قبلی نشان داده است که تزریق موضعی سروتونین در پری‌فرونتال کورتکس مغز (PFC) اثرات ضد اضطرابی دارد اما اثرات ضد درد ندارد. با این حال، سایر مطالعات حیوانی نشان داده است که افزایش سروتونین در نواحی خاصی از مغز که شامل قشر سینگولیت قدامی است، با کاهش درد و رفتارهای مرتبط با درد همراه است (۳۷، ۳۸). ژو و همکاران، از طریق تجویز مزمن طولانی مدت سروتونین در آزمایشات دریافتند که سروتونین با افزایش دوره مصرف، اثرات ضد درد نیز دارد. از یک طرف، این مجموعه آزمایش‌ها نشان می‌دهد که ممکن است نقش‌های متفاوتی بین نواحی مختلف مغز وجود داشته باشد. از سوی دیگر، یافته‌ها نشان می‌دهند که ممکن است زمان معینی طول بکشد تا سروتونین به غلظت دارویی مؤثر برسد و قادر باشد اثرات ضد درد اعمال کند. 5-HT یک انتقال دهنده عصبی کلیدی است که با مهار ورودی به نورون‌های شاخ پستی نخاع، انتقال محرک‌های محیطی دردناک را سرکوب می‌کند (۳۹). علاوه بر این، هسته رافه پستی برای فرستادن برجستگی‌های سروتونینرژیک نزولی به نخاع شناخته شده است (۲۸).

مطالعات قبلی با استفاده از روش‌های مختلف گزارش کرده‌اند که یکی از نقش‌های سروتونین در طناب نخاعی، کاهش درد است (۴۰). با این حال، برای تعدیل رفتارهای عاطفی مرتبط با درد، قشر سینگولیت قدامی (ACC^۲) می‌تواند یکی از قطب‌های مهم در مغز باشد. ACC انواع ورودی‌های اطلاعات حسی را دریافت می‌کند و کارایی انتقال سیناپسی ACC در شرایط درد افزایش می‌یابد که منجر به تقویت بیش از حد اطلاعات حسی شده و انتقال اطلاعات درد را در مسیر تسهیل درد نزولی ارتقا می‌دهد. با تمرین ورزشی، سروتونین ممکن است انعطاف‌پذیری عصبی نورون‌های هرمی ACC را بهبود بخشیده و عملکرد مسیر تسهیل درد را بازیابی کند (۲۸). با این حال، اینکه سروتونین چگونه مدارها و مکانیسم‌های زیربنایی تغییرات سیناپسی را تعدیل می‌کند، هنوز به کاوش بیشتر نیاز دارد. ورزش می‌تواند درد و اضطراب را بهبود بخشد. مطالعات بالینی قبلی گزارش کرده‌اند که ورزش یک روش درمانی عملی، قابل تحمل و مؤثر برای بیماران مبتلا به درد یا اضطراب مزمن است (۴۱، ۴۲). بنابراین، درک مکانیسم‌های زیربنایی تسکین درد و اضطراب همراه با ورزش اهمیت ویژه‌ای دارد و از کاربرد ترکیبی درمان‌های دارویی و غیردارویی در عمل بالینی حمایت می‌کند. علاوه بر این، یک مطالعه تصویربرداری عصبی گزارش کرده است که ورزش

. Long-Term Potentiation^۲. Pre-Frontal Cortex^۱. Para-ChloroPhenylAlanine^۴. Anterior Cingulate Cortex^۲

با توجه به نتایج این مطالعه، سابقه‌ی تمرین منظم هوازی در گروه‌های مبتلا به آلزایمر، اثرات ناشی از آلزایمر را (از جمله سطح اضطراب و سطح سروتونین در پری فرونتال کورتکس مغز) در موش‌ها به صورت معنی‌داری تغییر می‌دهد بطوریکه در متغیر اضطراب و سروتونین در مغز، تفاوت معنی‌داری با گروه‌های سالم دیده می‌شود. بنابراین، با فرض نتایج مشابه در انسان (هرچند برای نتیجه قطعی نیاز به تحقیقات در حوزه انسانی می‌باشد)، توصیه می‌شود که افراد قبل از بروز علائم آلزایمر به صورت منظم فعالیت ورزشی هوازی انجام دهند تا در صورت بروز آلزایمر، از عواقب مضر آن جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد مصوب در دانشگاه پیام نور است. به این وسیله پژوهش‌گران از تمام افرادی که در انجام پایان نامه حاضر همکاری داشته‌اند، قدردانی می‌نماید این تحقیق دارای مصوبه اخلاق در پژوهش با کد IR.PNU.REC.1401.429 می‌باشد.

تضاد منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

هوشمندانه افکار، اعمال و احساسات فرد را از طریق ارتباطات گسترده با سایر مناطق مغز تنظیم می‌کند. از طریق شبکه‌هایی از نورون‌ها که می‌توانند اطلاعات را در غیاب تحریک محیطی حفظ کنند، یک «صفحه طرح ذهنی» (برای استفاده از عبارتی ساخته شده توسط آلن بدلی) ایجاد می‌کند. دانشمندان علوم اعصاب مانند پاتریشیا گلدمن راکبیچ از این فرآیند به عنوان حافظه فعال یاد می‌کنند: توانایی به خاطر داشتن رویدادی که به تازگی رخ داده است، یا به ذهن آوردن اطلاعات از ذخیره‌سازی طولانی‌مدت و استفاده از این دانش بازنمایی برای تنظیم رفتار، فکر و هیجان. PFC قادر است از این نمایش‌های شکننده در برابر تداخل حواس‌پرتی‌های بیرونی یا داخلی محافظت کند و برای جلوگیری از اقدامات نامناسب و ترویج عملیات مرتبط با کار (به اصطلاح مقررات «از بالا به پایین») کلیدی است. فرآیند PFC به تنظیم انعطاف‌پذیر رفتار اجازه می‌دهد تا فرد را قادر سازد تا به یک محیط در حال تغییر به درستی پاسخ دهد - به عنوان مثال، توانایی تغییر مجموعه توجه به ابعاد جدید و تغییر تصمیم‌گیری با تغییر شرایط احتمالی پاداش (۴۹).

نتیجه‌گیری

Reference

1. Davoodabadi A, Naqeibi S, Barzegari A, Dashty khavidaki mh. The Effect Of A Period Of Aerobic Exercises On Of Depression And Changes The Oxidative Stress In The Hippocampus And Prefrontal. Research in Sport Medicine and Technology. 2024;22(27):34-54. [In Persian]
2. Ribarič S. Detecting Early Cognitive Decline in Alzheimer's Disease with Brain Synaptic Structural and Functional Evaluation. Biomedicines. 2023;11(2).
3. Finkel S, Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia: A Consensus Statement on Current Knowledge and Implications for Research and Treatment. International Psychogeriatrics. 1996;8:497-500.
4. Baglietto-Vargas D, Shi J, Yaeger DM, Ager R, LaFerla FM. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016;64:272-87.
5. Tahiri J, Mian M, Aftan F, Habbal S, Salehi F, Reddy PH, et al. Serotonin in depression and Alzheimer's disease: Focus on SSRI's beneficial effects. Ageing Research Reviews. 2024;101:102537. [In Persian]
6. Gupta A, Sharma P, Garg V, Singh A, Mondal S. Role of serotonin in seasonal affective disorder. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2013;17(1).
7. Batten SR, Bang D, Kopell BH, Davis AN, Heflin M, Fu Q, et al. Dopamine and serotonin in human substantia nigra track social context and value signals during economic exchange. Nature Human Behaviour. 2024;8(4):718-28.
8. Alizadeh Pahlavani H. Possible role of exercise therapy on depression: Effector neurotransmitters as key players. Behavioural Brain Research. 2024;459:114791. [In Persian]
9. Preston AR, Eichenbaum H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. Curr Biol. 2013;23(17):R764-73.

- environmental enrichment, and not physical exercise, alleviate cognitive decline and anxiety from middle age onwards without affecting hippocampal gene expression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2019;19:1143-69.
18. 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]
19. Amani M, Zolghadrnasab M, Salari A-A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology & Behavior*. 2019;202:52-61.[In Persian]
20. Shahidi S, Sadeghian R, Komaki A, Asl SS. Intracerebroventricular microinjection of the 5-HT1F receptor agonist LY 344864 inhibits methamphetamine conditioned place preference reinstatement in rats. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 2018;173:27-35.
21. Lima KR, Schmidt HL, Daré LR, Soares CB, Lopes LF, Carpes FP, et al. Concurrent exercise does not prevent recognition memory deficits induced by beta-amyloid in rats. *Physiology & behavior*. 2022;243:113631.
22. Huang X, Zhao X, Cai Y, Wan Q. The cerebral changes induced by exercise interventions in people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2022;98:104547.
23. Cahill SP, Cole JD, Yu RQ, Clemans-Gibbon J, Snyder JS. Differential effects of extended exercise and memantine treatment on adult neurogenesis in male and female rats. *Neuroscience*. 2018;390:241-55.
24. Cassilhas RC, Tufik S, de Mello MT. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular molecular life sciences*. 2016;73(5):975-83.
25. Qomi MS, Kashif M, Salehpour M. The effect of eight weeks resistance and endurance training on some angiogenesis factors of hippocampus tissue in male wistar rats. *Journal of Sport Exercise Physiology*. 2021;14(2/45):54.[In Persian]
26. 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 Biological Research*. 2015;48:805-12.
27. 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.
28. Arazi H, Dadvand SS, Suzuki K. Effects of exercise training on depression and anxiety with changing neurotransmitters in methamphetamine long term abusers: A narrative review. *Biomedical Human Kinetics*. 2022;14(1):117-26. [In Persian]
29. Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al. Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in Alzheimer rat. *Medicine and science in sports and exercise*. 2020;52(7):1456.
30. Azimpour M, Fathi M, Dezfoulan O. Effect of eight weeks of forced physical activity with royal jelly consumption on depression and anxiety levels and antioxidant capacity in trimethyltin-induced Alzheimer's rats. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2021;17(33):15-34. [In Persian]
31. Singhal G, Morgan J, Jawahar MC, Corrigan

32. Zhang Y, Liu C, Zhao Y, Zhang X, Li B, Cui R. The effects of calorie restriction in depression and potential mechanisms. *Current neuropharmacology*. 2015;13(4):536-42.
33. Kianian T, Kermansaravi F, Saber S, Aghamohamadi F. The impact of aerobic and anaerobic exercises on the level of depression, anxiety, stress and happiness of non-athlete male. *Zahedan journal of research in medical sciences*. 2018;20(1). [In Persian]
34. Von Haaren B, Ottenbacher J, Muenz J, Neumann R, Boes K, Ebner-Priemer U. Does a 20-week aerobic exercise training programme increase our capabilities to buffer real-life stressors? A randomized, controlled trial using ambulatory assessment. *European Journal of Applied Physiology*. 2016;116:383-94.
35. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(4).
36. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, Ghoddooosi A, Malekzadeh R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(5):381-5. [In Persian]
37. Xu W, Zhao Y, Huo F, Du J, Tang J. Involvement of ventrolateral orbital cortex 5-HT 1-7 receptors in 5-HT induced depression of spared nerve injury allodynia. *Neuroscience*. 2013;238:252-7.
38. Qu C, Huo F, Huang F, Li Y, Tang J, Jia H. The role of 5-HT receptor subtypes in the ventrolateral orbital cortex of 5-HT-induced antinociception in the rat. *Neuroscience*. 2008;152(2):487-94.
39. Willis W, Westlund K. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1997;14(1):2.
24. Ströhle A, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Feller C, Heinz A, et al. The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(12):1013-7.
25. Sun L, Lv Y, Tian J, Yu T, Niu F, Zhang X, et al. Regular swimming exercise attenuated neuroma pain in rats: involvement of leptin and adiponectin. *The Journal of Pain*. 2019;20(9):1112-24.
26. Bobinski F, Teixeira JM, Sluka KA, Santos ARS. IL-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain*. 2018;159(3):437.
27. Caliskan H, Akat F, Tatar Y, Zaloglu N, Dursun AD, Bastug M, et al. Effects of exercise training on anxiety in diabetic rats. *Behavioural brain research*. 2019;376:112084.
28. Zhou Y-S, Meng F-C, Cui Y, Xiong Y-L, Li X-Y, Meng F-B, et al. Regular aerobic exercise attenuates pain and anxiety in mice by restoring serotonin-modulated synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2022;54(4):566.
29. Salesi M, Pooranfar S, Jahromi MK, Roozbeh J. The Effect of a selected exercise on, stress, anxiety and depression in kidney transplant patients. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*. 2014;12(3). [In Persian]
30. Gracia-García P, Bueno-Notivol J, Lipnicki DM, de la Cámara C, Lobo A, Santabárbara J. Clinically significant anxiety as a risk factor for Alzheimer's disease: Results from a 10-year follow-up community study. *International journal of methods in psychiatric research*. 2023;32(3):e1934.
31. Sinoff G, Werner P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *International journal of geriatric psychiatry*. 2003;18(10):951-9.

47. Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(23):13427-31.
48. Zagaar MA, Dao AT, Alhaider IA, Alkadhi KA. Prevention by regular exercise of acute sleep deprivation-induced impairment of late phase LTP and related signaling molecules in the dentate gyrus. *Molecular neurobiology*. 2016;53:2900-10.
49. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews neuroscience*. 2009;10(6):410-22.
40. Huang J, Gadotti VM, Chen L, Souza IA, Huang S, Wang D, et al. A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain. *Nature neuroscience*. 2019;22(10):1659-68.
41. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Chirivella-Garrido J, Kropotov J, et al. Low-intensity physical exercise improves pain catastrophizing and other psychological and physical aspects in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(10):3634.
42. Verbrugghe J, Agten A, Stevens S, Hansen D, Demoulin C, Eijnde BO, et al. Exercise intensity matters in chronic nonspecific low back pain rehabilitation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2019;51(12):2434-42.
43. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, Gillen RW, Dunnam M, Cohen BD, et al. The aerobic and cognitive exercise study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for mild cognitive impairment (MCI): neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial. *Frontiers in aging neuroscience*. 2018;10:76.
44. Bettio L, Thacker JS, Hutton C, Christie BR. Modulation of synaptic plasticity by exercise. *International Review of Neurobiology*. 2019;147:295-322.
45. Koga K, Descalzi G, Chen T, Ko H-G, Lu J, Li S, et al. Coexistence of two forms of LTP in ACC provides a synaptic mechanism for the interactions between anxiety and chronic pain. *Neuron*. 2015;85(2):377-89.
46. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(6):401-16.