



The Effect of 8 Weeks of Aerobic Exercise on Serum Levels of Anti-Inflammatory Cytokines IL-4 and IL-10 and Cognitive Function in Male Rats with Alzheimer's Disease

Shiva Rajabi 1*, Bohloul Ghorbanian 2, Simin Namvar Aghdash 3

Receive 2025 October 23; Accepted 2026 January 19

Abstract

Aim: Alzheimer's disease is one of the most common neurodegenerative disorders, characterized by amyloid-beta accumulation, neuroinflammation, and cognitive decline. Neuroinflammation, mediated by the activation of microglia and the release of pro-inflammatory cytokines, plays a key role in disease progression. Aerobic exercise, as a non-pharmacological intervention, can effectively improve brain function by modulating immune responses and increasing anti-inflammatory cytokines. The aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic exercise on serum levels of Interleukin-4 (IL-4) and Interleukin-10 (IL-10) and cognitive function in a rat model of Alzheimer's disease induced by scopolamine. This study is the first to show that aerobic exercise can simultaneously increase two key anti-inflammatory cytokines, IL-4 and IL-10, thereby restoring immune balance in favor of an anti-inflammatory and neuroprotective environment in an Alzheimer's disease model. Methods: Thirty male Wistar rats were randomly assigned to three groups: healthy control, Alzheimer's, and Alzheimer's with aerobic exercise. In the Alzheimer's groups, an Alzheimer's-like model for inducing memory and learning impairment was created via intraperitoneal injection of scopolamine (3 mg per kg of body weight) for 14 days. The exercise group trained on a treadmill for eight weeks (five sessions per week), with weekly gradual increases in both speed and running duration. After the intervention, cognitive function was assessed using the Morris water maze test, and serum levels of IL-4 and IL-10 were measured by ELISA. Results: The results showed that aerobic exercise led to a significant increase in the levels of IL-4 and IL-10 in the trained Alzheimer's group (p<0.05), and the cognitive function of these animals improved compared to the non-trained Alzheimer's group (p<0.001). Conclusion: Aerobic exercise, by increasing anti-inflammatory cytokines and improving cognitive function, can be used as an effective non-pharmacological strategy to reduce neuroinflammation and protect the brain against Alzheimer's-related degeneration.

Keywords: Alzheimer's disease; aerobic exercise; interleukin-4 (IL-4); interleukin-10 (IL-10); neuroinflammation; cognitive function

Scan this QR code to see the article at journal page or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

- 1. M. Sc of Exercise Physiology, Faculty of Psychology and Education Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Sciences, Faculty of Psychology and Education Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
3. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

*(corresponding author) (shivarjbi124@gmail.com)





Extended abstract

Background

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent form of dementia in older adults, accounting for nearly 70% of dementia cases worldwide. It is characterized by progressive cognitive decline, memory impairment, and behavioral disturbances, resulting in substantial psychological, social, and economic burdens. Neuropathologically, AD is defined by extracellular amyloid- β plaque accumulation, intracellular hyperphosphorylated tau tangles, synaptic dysfunction, and neuronal loss. Recent evidence indicates that neuroinflammation plays a central role in the initiation and progression of AD. Chronic activation of microglia and astrocytes leads to excessive release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α , which exacerbate oxidative stress, impair synaptic plasticity, and disrupt the blood–brain barrier. In contrast, anti-inflammatory cytokines, including interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10), exert neuroprotective effects by regulating immune responses and maintaining neural homeostasis. Given the limitations of pharmacological treatments, aerobic exercise has been proposed as an effective non-pharmacological intervention for modulating inflammatory pathways and improving cognitive function. Therefore, this study aimed to investigate the effects of eight weeks of aerobic exercise on serum levels of IL-4 and IL-10, as well as spatial memory performance, in male Wistar rats with scopolamine-induced Alzheimer's disease.

Methodology

Thirty adult male Wistar rats (8 weeks old, 250–300 g) were randomly assigned to three groups: healthy control, Alzheimer's disease group receiving scopolamine (SCO), and Alzheimer's disease group undergoing aerobic training (SCO+T). Alzheimer-like cognitive impairment was induced by intraperitoneal injection of scopolamine (3 mg/kg/day) for 14 consecutive days, while the control group received normal saline. The aerobic training program was conducted for eight weeks, five sessions per week, using a motorized treadmill. Each training session consisted of a warm-up, a main exercise phase, and a cool-down, with running speed gradually increased from 10 to 20 m/min and duration from 10 to 30 minutes over the intervention period. Spatial learning and memory were assessed at the end of the protocol using the Morris water maze test. Blood samples were collected to measure serum IL-4 and IL-10 concentrations using ELISA kits.

Experimental design

Animals were housed in standard polyethylene cages under controlled environmental conditions, including a temperature of 20–22 °C, a 12:12-hour light–dark cycle, relative humidity of 55–65%, and adequate ventilation. All rats had free access to standard laboratory chow and water throughout the study period. Body weight was recorded at the beginning and end of the experiment using a digital scale. During the familiarization period and throughout the intervention, animals were monitored daily to ensure health status and adaptation to the treadmill protocol.

Training protocol

Rats in the training group were subjected to an aerobic exercise program on a motorized treadmill five days per week for eight weeks. Each session included three phases:

1. a warm-up period (5 minutes at low speed),
 2. a main running phase with progressive increases in speed and duration, and
 3. a cool-down phase (5 minutes at reduced speed).
- Exercise intensity was gradually increased to achieve moderate aerobic workload, ensuring adaptation and minimizing stress.

Statistical analysis

Data were expressed as mean \pm standard deviation. Normality of data distribution was confirmed using the Shapiro–Wilk test. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to examine differences among groups, followed by LSD post hoc tests for pairwise comparisons. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 27), and significance was set at $p < 0.05$.

Results





Rajabi et al. JAHSSP. ????, ??? (??): ??-??.

□3

The results revealed significant differences among groups in serum IL-4 levels ($F(2,18)=1558.97, p<0.001$). Scopolamine administration significantly reduced IL-4 levels compared with the control group ($p<0.001$), whereas aerobic training significantly increased IL-4 concentrations in the SCO+T group compared with the untrained Alzheimer’s group ($p<0.001$). Similarly, IL-10 levels differed significantly among groups ($F(2,18)=237.60, p<0.001$). Rats in the Alzheimer’s group exhibited significantly lower IL-10 levels than controls ($p<0.001$), while aerobic exercise significantly elevated IL-10 levels relative to the SCO group ($p<0.05$). Behavioral assessments showed significant improvements in spatial memory performance in the trained Alzheimer’s group. Escape latency and traveled distance in the Morris water maze were significantly reduced in the SCO+T group compared with the SCO group ($F(2,18)=90.68, p<0.001$).

Conclusion

The present study demonstrated that eight weeks of aerobic exercise significantly increased serum IL-4 and IL-10 levels and improved spatial memory in rats with scopolamine-induced Alzheimer’s disease. These findings suggest that aerobic exercise attenuates neuroinflammation by enhancing anti-inflammatory immune responses and promoting neuroprotective mechanisms. Consequently, aerobic training may represent a promising non-pharmacological approach for mitigating cognitive decline and neurodegenerative processes associated with Alzheimer’s disease.

Article message

Aerobic exercise alone significantly enhances anti-inflammatory cytokine responses and improves cognitive performance in a scopolamine-induced rat model of Alzheimer’s disease. By upregulating IL-4 and IL-10, aerobic training contributes to immune balance restoration and neuroprotection. Given the non-invasive nature of exercise interventions, these findings highlight the potential role of regular aerobic activity as an adjunctive strategy for preventing or slowing Alzheimer’s-related cognitive decline. Further studies are required to elucidate underlying molecular mechanisms and to confirm these effects in human populations.





بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی سیتوکین‌های ضد التهابی IL-4 و IL-10 و عملکرد شناختی در موش‌های صحرایی نر مبتلا به آلزایمر

شیوا رجبی^{۱*}، بهلول قربانیان^۲، سیمین نامور آغداش^۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۰۱

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین اختلالات نورودژنراتیو است که با تجمع آمیلوئیدبتا، التهاب عصبی و کاهش عملکرد شناختی همراه است. التهاب عصبی از طریق فعال‌سازی میکروگلیا و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، در پیشرفت بیماری نقش مهمی دارد. تمرین هوازی به‌عنوان یک مداخله غیردارویی می‌تواند با تعدیل پاسخ‌های ایمنی و افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی در بهبود عملکرد مغزی مؤثر باشد. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی اینترلوکین-۴ (IL-4) و اینترلوکین-۱۰ (IL-10) و عملکرد شناختی در موش‌های صحرایی مدل آلزایمر القا شده با اسکوپولامین بود. این پژوهش برای نخستین بار نشان می‌دهد که تمرینات هوازی می‌توانند با افزایش همزمان دو سیتوکین ضدالتهابی کلیدی IL-4 و IL-10، تعادل ایمنی را در مدل بیماری آلزایمر به نفع یک محیط ضدالتهابی و محافظ عصبی بازگردانند. **روش:** ۳۰ موش نر ویستار به‌صورت تصادفی در سه گروه کنترل سالم، آلزایمر و آلزایمر همراه با تمرین هوازی تقسیم شدند. در گروه آلزایمر با تزریق داخل‌صفاقی اسکوپولامین با دوز ۳ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز مدلی شبه آلزایمر جهت القای اختلال حافظه و یادگیری ایجاد شد. گروه تمرینی به مدت هشت هفته (پنج جلسه در هفته) روی تردمیل با افزایش تدریجی هم سرعت و هم مدت زمان دویدن به طور هفتگی تمرین کردند. پس از پایان دوره، عملکرد شناختی با آزمون ماز آبی موریس و سطوح سرمی IL-4 و IL-10 با روش ELISA ارزیابی شدند. از آزمون‌های آماری شاپیرو-ویلک، آزمون لون، تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون‌های تعقیبی استفاده شد ($p < 0.05$). **یافته‌ها:** نتایج نشان داد تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار سطوح IL-4 و IL-10 در گروه آلزایمر تمرین‌دیده شد ($p < 0.05$) و عملکرد شناختی موش‌های صحرایی نسبت به گروه آلزایمر بدون تمرین بهبود یافت ($p < 0.001$). **نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی با افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی و بهبود عملکرد شناختی می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر در کاهش التهاب عصبی و محافظت از مغز در برابر تخریب‌های ناشی از آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد.

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

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.
۳. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

(نویسنده مسئول):

Shivarjbi124@gmail.com

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، تمرین هوازی، اینترلوکین-۴، اینترلوکین-۱۰، التهاب عصبی، عملکرد شناختی



مقدمه

بیماری آلزایمر شایع ترین نوع زوال عقل در سالمندان است و حدود ۷۰٪ موارد زوال عقلی را شامل می شود، به طوری که بیش از ۳۳ میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر کرده است (۱). این بیماری با کاهش تدریجی عملکردهای شناختی، حافظه، زبان و توانایی های اجرایی مشخص می شود و بار روانی، اجتماعی و اقتصادی سنگینی بر بیماران، خانواده ها و نظام های سلامت تحمیل می کند (۲). از نظر پاتوفیزیولوژیک، آلزایمر با تجمع خارج سلولی آمیلوئید بتا (Aβ) و تجمع درون سلولی پروتئین تاو فسفریله شده (p-Tau) مشخص می شود. این فرآیندها موجب اختلال عملکرد سیناپسی، مرگ نورونی و آتروفی مغزی می گردند. با این حال، شواهد روزافزون نشان داده اند که التهاب عصبی نه تنها پیامدی ثانویه، بلکه یک عامل فعال و تسریع کننده در پیشرفت پاتولوژی آلزایمر است (۳، ۴). التهاب عصبی به فعال سازی سیستم ایمنی ذاتی مغز در پاسخ به آسیب، تجمع پروتئین های غیرطبیعی یا فرآیند پیری اطلاق می شود. در این وضعیت، میکروگلیا^۲ و آستروسیت^۳ ها به عنوان اجزای کلیدی پاسخ ایمنی در مواجهه با Aβ و تاو فعال می شوند و با ترشح سیتوکین های پیش التهابی از قبیل فاکتور نکروز تومور (TNF-α)، اینترلوکین-۱ (IL-1β) و اینترلوکین-۶ (IL-6)، هموستاز عصبی را مختل کرده و به تخریب سیناپسی و مرگ نورونی منجر می شوند (۵). به گفته ی Jing & Zhang (۲۰۱۵) التهاب عصبی یکی از ویژگی های اولیه و پایدار پاتوفیزیولوژی آلزایمر است و با اختلال سد خونی-مغزی (BBB) و فعال سازی سلول های گلیال ارتباط مستقیم دارد (۶). BBB که از سلول های اندوتلیال، پاپانه های آستروسیتی و پری سایت ها تشکیل شده است، نقش حیاتی در تنظیم تبادل مواد میان خون و مغز ایفا می کند. تجمع Aβ₄₂ با تغییر بیان پروتئین های tight junction (اتصالات محکم) موجب افزایش نفوذپذیری BBB و تسهیل ورود سلول های ایمنی محیطی می شود. از سوی دیگر، سیتوکین های التهابی TNF-α و IL-1β تضعیف این اتصالات، به تخریب بیشتر سد کمک می کنند (۶). میکروگلیا و آستروسیت های فعال شده در پاسخ به Aβ و تاو، طیف وسیعی از مولکول های التهابی از جمله سیتوکین ها، پروستاگلاندین ها، ROS^۴ و COX^۵ را ترشح می کنند. فعال سازی مسیرهای NF-κB^۶ و MAPK^۷ در میکروگلیا، تولید TNF-α و IL-6 را افزایش می دهد، در حالی که آستروسیت ها از طریق

افزایش بیان BACE1^۸ و γ-secretase، به تشدید تولید Aβ کمک می کنند. این چرخه ی معیوب، التهاب و تجمع پروتئین های پاتولوژیک را تقویت کرده و روند نورودژنراسیون را تسریع می کند (۶). مطالعات تصویربرداری PET و شواهد پاتولوژیک نشان داده اند که تجمع سلول های ایمنی فعال شده در اطراف پلاک های آمیلوئید و تنگن های تاو با شدت علائم شناختی بیماران همبستگی دارد. همچنین سطوح سیتوکین های التهابی در CSF^۹ و خون بیماران آلزایمر افزایش یافته و با پیشرفت بیماری مرتبط است (۶). براساس مطالعه ی لیستا و همکاران (۲۰۲۴)، التهاب عصبی نه تنها پیامدی از تجمع پروتئین های پاتولوژیک است، بلکه فرآیندی مستقل و فعال در بروز و پیشرفت بیماری محسوب می شود. تغییر در فعالیت میکروگلیا و آستروسیت ها همراه با افزایش بیومارکرهای التهابی مانند GFAP^{۱۰} و YKL-40^{۱۱} در مراحل پیش بالینی مشاهده شده و با شدت اختلالات شناختی رابطه مستقیم دارد (۱). این یافته ها موجب شده اند تا مدل طبقه بندی کلاسیک AT(N) که شامل بیومارکرهای آمیلوئید (A)، تاو (T) و نورودژنراسیون (N) است، به مدل AT(N) گسترش یابد که در آن حرف «I» بیانگر التهاب عصبی بوده و جایگاه مستقلی در تشخیص و درمان دارد (۱). از دیدگاه بالینی، شناسایی زودهنگام التهاب عصبی از طریق بیومارکرهای خونی و CSF می تواند راه را برای درمان های هدفمند و شخصی سازی شده هموار سازد. علاوه بر آن، هدف قرار دادن مسیرهای مولکولی التهابی مانند NF-κB^{۱۲}، NLRP3^{۱۳} و TLRs^{۱۴} به عنوان رویکردی نوین در کاهش سرعت پیشرفت بیماری مورد توجه قرار گرفته است (۱).

در این میان، ورزش هوازی به عنوان یکی از مداخلات غیردارویی مؤثر در پیشگیری و درمان آلزایمر شناخته می شود. ورزش از طریق تحریک سیستم قلبی-عروقی، افزایش اکسیژن رسانی، بهبود متابولیسم سلولی و القای فاکتورهای نوروتروفیک، اثرات محافظتی قابل توجهی بر مغز دارد. برای نمونه، محور BDNF / FNDC5^{۱۵} / PGC-1α^{۱۶} با ترشح هورمون ایریسین، بیان BDNF در هیپوکامپ را افزایش داده و منجر به نورون زایی، سیناپتوژن و بهبود حافظه می شود (۷). مسیر PI3K^{۱۶} / Akt^{۱۷} / GSK-3β^{۱۸} نیز با فعال سازی Akt و مهار GSK-3β از فسفریلاسیون تاو و آپوپوز نورونی جلوگیری می کند

¹¹Tyrosine, lysine and leucine with molecular weight of 40

¹²Nucleotide binding domain, leucine rich containing family, pyrin domain containing_3

¹³Toll like receptors

¹⁴Peroxisome proliferator activated receptor_ gamma coactivator

¹⁵Fibronectin type 3 domain containing protein 5

¹⁶Phosphoinositide 3_kinase

¹⁷Serine/threonine protein kinase

¹⁸Glycogen synthase kinase 3 beta

¹Amyloid Beta

²Microglia

³Astrocyte

⁴Reactive Oxygen Species

⁵Cyclooxygenase_2

⁶Nuclear factor kappa_light_chain_enhancer of activated B cells

⁷Mitogen_activated protein kinase

⁸Beta site APP_cleaving enzyme 1

⁹Cerebral_spinal fluid

¹⁰Glial_fibrillary acidic protein





نوآوری پژوهش حاضر در این است که برای نخستین بار، اثر تمرین هوازی را به صورت جامع و همزمان بر عملکرد شناختی و دو شاخص کلیدی ایمنی- التهابی IL-4 و IL-10 در مدل حیوانی آلزایمر القاشده با اسکوپولامین بررسی می‌کند. در حالی که مطالعات پیشین اغلب بر ارزیابی‌های رفتاری متمرکز بوده یا این سیتوکین‌ها را به صورت مجزا بررسی کرده‌اند، این مطالعه با سنجش همزمان این دو میانجی، به درک بهتری از تغییر الگوی کلی سیتوکینی و بازگرداندن تعادل ایمنی تحت تأثیر ورزش می‌پردازد. از آنجا که IL-4 و IL-10 به ترتیب مسیرهای سیگنالینگ STAT³ و STAT⁶ را فعال می‌کنند، یافته‌های این پژوهش می‌تواند مبنایی برای این فرضیه باشد که تمرین هوازی قادر به فعال‌سازی هماهنگ چندین مسیر محافظت عصبی است. بنابراین، هدف این مطالعه نه تنها بررسی بهبود رفتاری، بلکه ارائه یک نگاه سیستمی به مکانیسم‌های ضدالتهابی ورزش به عنوان یک راهکار غیردارویی چندوجهی است.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون با گروه کنترل است. در این طرح، موش‌های نر و بیستار به صورت تصادفی در سه گروه شامل کنترل سالم، آلزایمر القاشده بدون تمرین و آلزایمر القاشده همراه با تمرین هوازی تقسیم شدند. گروه‌های مداخله طی ۸ هفته در معرض تمرین هوازی روی نوارگردان آزمایشگاهی قرار گرفتند و پس از پایان دوره، شاخص‌های رفتاری، خونی بین گروه‌ها مورد مقایسه قرار گرفت. طراحی مطالعه به گونه‌ای انجام شد که امکان بررسی اثر تمرین هوازی بر بهبود عملکرد شناختی و شاخص‌های التهابی IL-4 و IL-10 در مدل حیوانی آلزایمر فراهم گردد. تمامی مراحل پژوهش با رعایت دستورالعمل‌های کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه و اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH, 2011) انجام شد.

گروه بندی‌ها

در این پژوهش از ۳۰ موش صحرایی نر نژاد با میانگین وزن ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم و سن حدود ۸ هفته استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه نوری ۱۲/۱۲ ساعت و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد) نگهداری شدند. پس از دوره سازگاری اولیه، موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به سه گروه ۱۰ تایی شامل کنترل (Control)، آلزایمر القاشده بدون تمرین (SCO) و آلزایمر القاشده همراه با تمرین هوازی- (SCO+T) تقسیم شدند.

القای اختلال شناختی

(۸). همچنین مسیر AMPK¹ / SIRT1² / PGC-1^α با بهبود متابولیسم انرژی و کاهش استرس اکسیداتیو، زمینه‌ی مناسب‌تری برای عملکرد شناختی فراهم می‌سازد (۹). یکی از مکانیسم‌های کلیدی ورزش، افزایش سیتوکاین‌های ضدالتهابی IL-4 و IL-10 در بافت مغزی است. IL-4 با تغییر فنوتیپ میکروگلیا از حالت پیش‌التهابی (M1) به ضدالتهابی (M2) و فعال‌سازی مسیر STAT6، بیان ژن‌های ترمیمی مانند Arg1 را افزایش می‌دهد، در حالی که IL-10 از طریق مسیر JAK³ / STAT3² و SOCS3، ترشح TNF- α و IL-1 β را مهار می‌کند (۱۰). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ترکیب IL-4 و IL-10 اثرات هم‌افزایی دارد، به گونه‌ای که پروتئین ترکیبی IL4-10 FP قادر است به طور مؤثرتری تولید سیتوکاین‌های التهابی را سرکوب کند. این پروتئین نو ترکیب در مطالعات *in vitro* روی سلول‌های گلیال و نیز در مدل‌های *in vivo* بیماری‌های التهاب عصبی مورد آزمایش قرار گرفته و نتایج امیدوارکننده‌ای در کاهش بیان TNF- α و IL-1 β نشان داده است (۱۱، ۱۲). در مدل‌سازی تجربی آلزایمر، استفاده از اسکوپولامین یکی از روش‌های معتبر و رایج است. اسکوپولامین با مهار گیرنده‌های موسکارینی، انتقال کولینرژیک را کاهش داده و موجب بروز اختلال در یادگیری و حافظه می‌شود؛ وضعیتی که مشابه کاهش عملکرد کولینرژیک در آلزایمر است (۱۳). این مدل همچنین با افزایش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای التهابی، موجب القای التهاب عصبی و اختلال در عصب‌زایی می‌گردد (۱۳). اگرچه مدل اسکوپولامین فاقد ویژگی‌های کامل پاتولوژیک تجمع آمیلوئید و تاو است، اما به دلیل سادگی، هزینه‌ی پایین و کارایی بالا در بررسی مداخلات دارویی و غیردارویی مانند ورزش هوازی، کاربرد گسترده‌ای دارد (۱۴). ارزیابی عملکرد شناختی به عنوان معیار نهایی و قابل اتکا برای سنجش شدت زوال عصبی و کارایی مداخلات درمانی محسوب می‌شود، چرا که اختلال در حافظه و یادگیری، بارزترین تظاهر بالینی بیماری آلزایمر است. سنجش رفتارهای شناختی پیچیده‌ای مانند حافظه فضایی، پل ارتباطی ضروری بین تغییرات مولکولی در سطح سلولی (مانند کاهش التهاب عصبی) و تظاهرات بالینی بیماری برقرار می‌کند و معنای عملکردی این تغییرات را آشکار می‌سازد.

از آنجا که نقصان حافظه یکی از معیارهای اصلی تشخیص آلزایمر در انسان است، ارزیابی عملکرد شناختی در مدل‌های حیوانی، اعتبار این مدل‌ها را در شبیه‌سازی جنبه‌های کلیدی بیماری تأیید می‌کند و نتایج به دست آمده را از لحاظ ترجمه به بالین قابل اتکا می‌سازد. ارزیابی همزمان فاکتورهای التهابی و عملکرد شناختی در مدل آلزایمر حیوانی این امکان را فراهم می‌سازد تا ارتباط علی مستقیم بین التهاب عصبی و تخریب عصبی به طور مستقیم بررسی شود. این رویکرد برای درک چگونگی تأثیر مداخلات درمانی (مانند ورزش) بر بازگرداندن تعادل ایمنی و در نتیجه، بهبود عملکرد مغز ضروری است.

² Janus kinase

³Signal transducer and activator of transcription 6

¹⁹Adenosine monophosphate_ activated protein kinase

²⁰Sirtuin 1

¹Signal transducer and activator of transcription 3





ردیف	هفته	تعداد روز	تعداد ست	زمان ست (min)	استراحت (min)	سرعت (متر/دقیقه)
۱	آشناساز	۵	۱	۱۰	۵	۱۰
۲	۲	۵	۲	۱۲	۵	۱۰
۳	۳	۵	۲	۱۵	۵	۱۲
۴	۴	۵	۳	۱۵	۵	۱۵
۵	۵	۵	۳	۱۵	۵	۱۵
۶	۶	۵	۳	۱۸	۵	۱۵
۷	۷	۵	۳	۱۸	۵	۱۶
۸	۸	۵	۳	۲۰	۵	۱۶

آزمون رفتاری

ارزیابی عملکرد شناختی حیوانات از طریق آزمون ماز آبی موریس^۱ انجام شد. آزمون در پایان دوره تمرینی، طی ۱۲ روز متوالی اجرا گردید. در هر جلسه، حیوان برای یافتن سکوی پنهان در استخر، حداکثر ۶۰ ثانیه فرصت داشت. شاخص‌های رفتاری شامل زمانی که طول می‌کشد تا موش‌های صحرایی سکو را پیدا کنند و مسافت طی شده با استفاده از نرم‌افزار ANY-maze ثبت و تحلیل شدند. آزمون‌گر در مرحله اجرای آزمون رفتاری از گروه‌بندی موش‌های صحرایی آگاه نبود (single-blind).

نمونه‌گیری خونی

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی کتامین (۸۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش شدند. سپس نمونه‌های خونی از retro-orbital sinus جمع‌آوری و در دمای ۱۸ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. حجم خون‌گیری از هر حیوان حدود ۱/۵ میلی‌لیتر بود که مطابق با استانداردهای ایمنی خون‌گیری در موش‌های صحرایی و برای استخراج حدود ۰/۵ تا ۰/۷ میلی‌لیتر سرم کافی بود. سرم جدا شده در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای آنالیز بعدی نگهداری شد.

سنجش شاخص‌های خونی

میزان IL-4 و IL-10 با استفاده از کیت‌های ELISA (ZellBio GmbH, Germany) و طبق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. جذب نوری نمونه‌ها

به‌منظور القای اختلال حافظه مشابه مراحل اولیه بیماری آلزایمر، از داروی اسکوپولامین با دوز ۳ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز (mg/kg/day) به‌صورت تزریق داخل‌صفاقی (i.p.) به‌مدت ۱۴ روز متوالی تزریق‌ها هر روز ساعت ۱۰ صبح انجام شد تا از نوسانات شبانه‌روزی اثر دارو جلوگیری شود. حیوانات گروه کنترل، تزریق مشابهی از محلول نرمال‌سالین دریافت کردند.

پروتکل تمرین

موش‌های گروه تمرین به مدت هشت هفته و هر هفته در پنج جلسه روی نوارگردان با شیب صفر درجه تمرین کردند. در هفته اول (آشناسازی)، حیوانات در یک ست ۱۰ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدند. در هفته دوم، برنامه به‌صورت اینتروال با دو ست ۱۲ دقیقه‌ای و استراحت غیرفعال ۵ دقیقه‌ای اجرا شد. در هفته سوم، دو ست ۱۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۲ متر در دقیقه انجام شد. در هفته چهارم، حجم و شدت تمرین افزایش یافت و سه ست ۱۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۵ متر در دقیقه اجرا شد. در هفته پنجم، همین الگو حفظ شد. در هفته ششم، مدت هر ست به ۱۸ دقیقه افزایش یافت (سه ست، ۱۵ m/min) در هفته هفتم، سرعت به ۱۶ متر در دقیقه رسید (سه ست ۱۸ دقیقه‌ای). در هفته هشتم، مدت هر ست به ۲۰ دقیقه افزایش یافت و سرعت ۱۶ متر در دقیقه حفظ شد. برای تشویق حیوانات به دویدن، از محرک ملایم یاد استفاده شد. هر جلسه با ۳-۵ دقیقه گرم‌کردن در سرعت پایین آغاز و با ۳ دقیقه سردکردن پایان یافت با توجه به منابع علمی مشابه و (۱۵، ۱۶).

پارامترهای تمرین تدریجاً به‌صورت اینتروال با شدت کم تا متوسط انتخاب شد تا ضمن حداقل‌سازی استرس ناشی از انگیزش و داروی اسکوپولامین، تحریک هوازی کافی برای سازگاری‌های عصبی حاصل شود. مدت هر ست (۱۰-۲۰ دقیقه) و فاصله‌های استراحت غیرفعال ۵ دقیقه‌ای برای حفظ کیفیت دویدن و جلوگیری از خستگی مرکزی تنظیم شد. سرعت‌ها در شیب صفر درجه برابر ۱۰-۱۶ متر در دقیقه تعیین شدند تا بار مکانیکی کاهش یابد و شدت نسبی در بازه‌های پایدار باقی بماند. زمان اجرای تمرین هر روز در پنجره‌ی ثابت نسبت به تزریق i.p. ۶۰-۹۰ دقیقه پس از تزریق انجام شد تا اثرات شبانه‌روزی و حاد دارو کنترل شود. پیش‌روی هفتگی با افزایش حداکثر ۱۰-۱۵٪ در حجم/شدت اعمال شد. انتخاب این پارامترها بر اساس اصول فیزیولوژی ورزش، داده‌های پایلوت تحمل و پایداری حیوانات، و گزارش‌های پیشین تمرین هوازی در مدل‌های اختلال شناختی انجام گرفت.

جدول ۱. پروتکل تمرین

¹Morris Water Maze





همانطور که در جدول ۲ بیان گردیده است، تمام مفروضه‌های لازم برای اجرای آزمون ANOVA رعایت شده است؛ بنابراین می‌توان از تحلیل واریانس یک‌طرفه برای بررسی تفاوت میانگین گروه‌ها استفاده کرد.

جدول ۳. نتایج مربوط به سطح IL-4

آزمون ANOVA: $F(2,18) = 1558.97, p = 6.76 \times 10^{-21}$

مقدار p	مقایسه‌های معنی‌داری	انحراف معیار	میانگین T/D	گروه
۰/۰۰۱	<Control SCO	۳/۹۰	۷۸/۷۱	Control
۰/۰۰۱	SCO < SCO + T	۳/۰۴	۵۶/۲۹	SCO
۰/۰۰۱	<Control SCO + T	۲/۱۶	۶۷/۰۰	SCO + T

همانطور که در جدول ۳ مفروض است، سطح IL-4 در گروه SCO به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود که نشان‌دهنده افزایش التهاب است. پس از مداخله تمرین هوازی (SCO + T)، سطح IL-4 افزایش یافت و به مقادیر نزدیک به گروه کنترل رسید. این یافته بیانگر اثر ضدالتهابی تمرین هوازی بر موش‌های صحرائی مبتلا به آلزایمر است.

جدول ۴. نتایج مربوط به IL-10

آزمون ANOVA: $F(2,18) = 237.60, p < 0.001$

مقدار p	مقایسه‌های معنی‌داری ^۳	انحراف معیار	میانگین pg/ml	گروه
۰/۰۰۱	< Control SCO	۱/۰۷	۱۲۵/۱۴	Control
۰/۰۰۱	SCO < SCO + T	۱/۰۷	۸۵/۱۴	SCO
۰/۰۰۱	< Control SCO + T	۱/۱۱	۱۰۱/۷۱	SCO + T

همانطور که در جدول ۴ مفروض است، گروه SCO پایین‌ترین سطح IL-10 را نشان داد که با افزایش التهاب مرتبط است. در گروه SCO + T سطح IL-10 به‌طور معنی‌داری افزایش یافت، که بیانگر افزایش پاسخ ضدالتهابی ناشی از تمرین هوازی است.

در طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه ELISA Reader ثبت گردید. نمونه‌ها به‌صورت دوپل خوانده شدند و از کنترل‌های استاندارد کیت برای اعتبارسنجی نتایج استفاده شد.

روش آماری

تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ انجام شد. برای بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده گردید. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد.

سطح معنی‌داری آماری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار \pm SD گزارش شدند.

یافته‌ها

در این پژوهش از ۳۰ موش صحرائی نر ۸ هفته‌ای با وزن ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات به‌صورت تصادفی در سه گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. شرایط نگهداری شامل دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه نوری ۱۲/۱۲ ساعت، و دسترسی آزاد به آب و غذا بود.

پیش از انجام آزمون‌های استنباطی، مفروضه‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه بررسی شدند تا اطمینان حاصل شود که داده‌ها از پیش‌شرط‌های لازم برخوردارند:

جدول ۲. بررسی مفروضه‌های پژوهش

مفروضه آماری	آزمون مورد استفاده	نتیجه	تفسیر
نرمال بودن توزیع آزمون شاپیرو-ویلک ^۱	آزمون موردها	$p > 0.05$	داده‌ها دارای توزیع نرمال هستند.
همگنی واریانس‌ها	آزمون لون ^۲	$p > 0.05$	واریانس گروه‌ها همگن است و استفاده از ANOVA مجاز است.
استقلال مشاهدات	طرح تجربی و تصادفی‌سازی گروه‌ها	برقرار	هر حیوان فقط در یک گروه حضور داشته و داده‌ها مستقل از هم‌اند.

³Tukey HSD

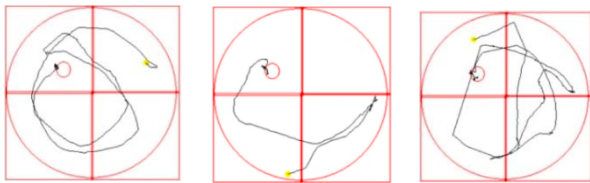
¹ Shapiro-Wilk

² Levene's Test





شکل ۳. طرح‌واره (شمتایک) مسیر طی شده در گروه القا و تمرین (SCO T)



الگوهای مسیریابی حیوانات در آزمون ماز آبی موریس با استفاده از سیستم ویدئو ترکیینگ ANY-maze ثبت و ترسیم شد و خروجی نرم‌افزار به صورت نقشه‌های شمتایک مسیر حرکت در هر گروه مورد تحلیل قرار گرفت. بررسی مسیرهای طی شده نشان داد که موش‌های گروه کنترل مسیرهای مستقیم‌تر و کوتاه‌تری را برای رسیدن به سکوی پنهان طی کردند (شکل ۱). در گروه آلزایمر (SCO)، الگوی حرکتی پراکنده‌تر، طولانی‌تر و همراه با جست‌وجوی نامنظم پیرامون ماز بود که نشان‌دهنده اختلال در جهت‌یابی فضایی است (شکل ۲). در گروه آلزایمر تمرین‌دیده، مسیرهای حرکتی منظم‌تر و کوتاه‌تر از گروه آلزایمر مشاهده شد و الگوی جست‌وجو شباهت بیشتری به گروه کنترل داشت که بیانگر بهبود نسبی عملکرد شناختی حیوانات پس از دوره تمرین هوازی است (شکل ۳). با توجه به نتایج حاصل گشته می‌توان بیان داشت که تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار سطوح IL-4 و IL-10 در موش‌های آلزایمری شده است. افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی با بهبود معنی‌دار عملکرد شناختی همراه بوده است و تمرین هوازی می‌تواند با تعدیل فرآیندهای التهابی و بهبود عملکرد مغزی در مدل حیوانی آلزایمر مؤثر باشد.

بحث

این پژوهش با هدف بررسی اثر تمرین هوازی هشت‌هفته‌ای بر سطوح سرمی اینترلوکین‌های ضدالتهابی IL-4 و IL-10 و عملکرد شناختی در مدل حیوانی آلزایمر انجام شد. التهاب عصبی یکی از مکانیسم‌های کلیدی در پاتوفیزیولوژی آلزایمر است که با پیشرفت نورودژنراسیون و افت شناختی ارتباط دارد. تعدیل این التهاب می‌تواند از تخریب نورونی جلوگیری کرده و حافظه را حفظ کند. تمرین هوازی با اثرات مرکزی و محیطی خود، یکی از مداخلات غیردارویی مؤثر در کاهش التهاب و تقویت عملکرد مغزی محسوب می‌شود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرین منظم موجب افزایش معنی‌دار IL-4 و IL-10 و بهبود حافظه فضایی در موش‌های صحرایی آلزایمری شد. این نتایج بیانگر آن است که فعالیت بدنی می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیرهای ضدالتهابی و نوروتروفیک، نقش حفاظتی در برابر آسیب‌های شناختی ایفا کند.

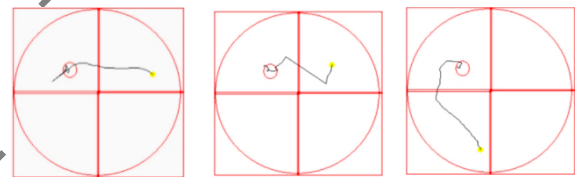
جدول ۵. نتایج مربوط به عملکرد شناختی

گروه	میانگین pg/ml	انحراف معیار	مقایسه‌های معنی‌داری	مقدار p
Control	۲۲/۴۴	۰/۸۵	<Control SCO	۰/۰۰۱
SCO	۱۵/۱۸	۰/۵۴	SCO < SCO + T	<۰/۰۵
SCO + T	۱۹/۵۰	۰/۵۸	<Control SCO + T	<۰/۰۵

آزمون ANOVA: $F(2,18) = 90.68, p < 0.001$

همانطور که در جدول ۵ مفروض است، گروه آلزایمر بدون تمرین (SCO) کاهش چشمگیری در عملکرد شناختی داشت. در مقابل، تمرین هوازی در گروه SCO+T باعث بهبود معنی‌دار عملکرد شناختی شد. هرچند هنوز به سطح گروه کنترل نرسیده است. این نتایج نشان می‌دهد تمرین هوازی می‌تواند به‌عنوان یک عامل محافظت‌کننده در برابر افت شناختی ناشی از آلزایمر عمل کند.

شکل ۱. طرح‌واره (شمتایک) مسیر طی شده در گروه کنترل (control)



شکل ۲. طرح‌واره (شمتایک) مسیر طی شده در گروه القا آلزایمر (SCO)





حاضر همسو با مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۲۳) است که نشان دادند تمرین هوازی می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را به سمت وضعیت ضدالتهابی هدایت کرده و موجب افزایش IL-10 گردد (۱۰). همچنین نتایج پژوهش آیری^۲ و همکاران (۲۰۲۳) مبنی بر اینکه ورزش با تعدیل مارکرهای التهابی از جمله افزایش IL-10 همراه است، یافته‌های این پژوهش را تأیید می‌کند (۲۲). این نتایج به‌خوبی نشان می‌دهند که تمرین منظم نه تنها با تحریک مسیرهای ایمنی، بلکه از طریق سازوکارهای متابولیکی و عصبی نیز موجب تعدیل سیستم ایمنی می‌شود. به طور کلی، تمرین هوازی با شدت کنترل شده از طریق افزایش IL-4 و IL-10 می‌تواند محیط داخلی بدن را به سمت فنوتیپ ایمنی ترمیمی و محافظ مغز سوق دهد (۲۳)

یافته‌های مربوط به فرضیه سوم نشان دادند که تمرین هوازی توانسته عملکرد شناختی موش‌ها را بهبود دهد. این اثر را می‌توان حاصل تعامل مجموعه‌ای از مکانیسم‌های نوروشیمیایی و فیزیولوژیک دانست. یکی از مسیرهای کلیدی در این میان، مسیر $FNDC5 / Irisin \rightarrow BDNF$ پلاستیسیته سیناپسی است. تمرین باعث افزایش بیان $PGC-1\alpha$ در عضله می‌شود که تولید پروتئین $FNDC5$ را تحریک کرده و منجر به ترشح ابریسین^۳ در بافت عضله می‌گردد. ابریسین پس از ورود به مغز، مسیر $cAMP / PKA / CREB$ را فعال کرده و بیان $BDNF$ را در هیپوکامپ افزایش می‌دهد؛ $BDNF$ یا فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های رشد نورونی، یادگیری و حافظه است (۲۴). افزایش $BDNF$ منجر به تقویت نورون‌زایی، بهبود شکل‌گیری شاخه‌های دندریتی و پایداری سیناپس‌ها می‌شود. از سوی دیگر، تمرین با کاهش التهاب مغزی و هدایت میکروگلیا به فنوتیپ $M2$ ، زمینه‌ی ترمیم نورونی را تقویت می‌کند (۲۲). این دو مکانیسم مکمل، به‌صورت همزمان موجب کاهش آسیب‌های سیناپسی و بهبود کارکردهای شناختی می‌شوند. علاوه بر این، افزایش جریان خون مغزی و بهبود اکسیژن‌رسانی ناشی از تمرین، سبب افزایش متابولیسم انرژی در نورون‌ها و کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود که این امر از زوال نورونی جلوگیری می‌کند (۲۵). در همین راستا، یافته‌های پژوهش زانگ و همکاران (۲۰۲۳) حاکی از آن است که تمرین هوازی منظم با افزایش $BDNF$ ، بهبود حافظه و عملکرد اجرایی همراه است (۲۴). همچنین نتایج پژوهش آدریان^۴ دلارا رزا^۴ و همکاران (۲۰۲۲) تأیید می‌کند که ورزش قادر است با تسهیل پاک‌سازی آمیلوئید بتا، کاهش نوروالتهاب و حفظ پلاستیسیته سیناپسی، از تخریب نورونی در آلزایمر پیشگیری کند (۲۵). بنابراین بهبود عملکرد شناختی در این پژوهش را می‌توان نتیجه هم‌افزایی میان اثرات ضدالتهابی از طریق IL-4 و IL-10، اثرات نوروتروفیک افزایش $BDNF$ و اثرات متابولیکی تمرین دانست.

بر اساس فرضیه نخست، افزایش معنی‌دار IL-4 در گروه تمرین‌دیده نشان‌دهنده‌ی فعال‌سازی فنوتیپ ضدالتهابی $M2$ در سلول‌های میکروگلیا است. این سیتوکین با مهار واسطه‌های التهابی و تسهیل بازسازی عصبی، نقش مهمی در حفظ هموستاز ایمنی مغز ایفا می‌کند. در شرایط آلزایمر، فعالیت مزمن میکروگلیا در حالت $M1$ موجب ترشح مداوم $TNF-\alpha$ و IL- 1β و تشدید مرگ نورونی می‌شود. تمرین هوازی با کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود جریان خون و تعدیل محور HPA ، زمینه‌ی افزایش IL-4 را فراهم می‌سازد. همچنین ترشح میوکین‌هایی مانند IL-6 و $irisin$ از عضلات فعال، پاسخ ایمنی مغز را از حالت پروالتهابی به ضدالتهابی تغییر می‌دهد. این مکانیسم‌ها نشان می‌دهند که تمرین منظم می‌تواند تعادل ایمنی مغز را بازگردانده و از آسیب‌های نورودژنراتیو جلوگیری کند (۸،۱۷). مطالعات پیشین مانند پژوهش کلی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داده‌اند که ورزش منظم موجب افزایش مولکول‌های ضدالتهابی در مغز و محیط سیستمیک شده و فعالیت میکروگلیا را به وضعیت ترمیمی $M2$ سوق می‌دهد (۱۷). همچنین پژوهش‌های نوروفیزیولوژیک در زمینه مکانیسم اثر ورزش بر $BDNF$ و التهاب عصبی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی از طریق مسیرهای ضدالتهابی، حفاظت نورونی و تقویت فاکتورهای رشد عصبی را تسهیل می‌کند (۱۸). بدین ترتیب افزایش IL-4 در این مطالعه می‌تواند یکی از حلقه‌های کلیدی در زنجیره تعامل بین عضله، سیستم ایمنی و مغز باشد که موجب ترمیم عملکرد سلول‌های عصبی و بهبود شناخت می‌شود.

افزایش معنی‌دار IL-10 در گروه تمرین‌دیده نشان‌دهنده‌ی فعال‌سازی مسیرهای ضدالتهابی در مدل حیوانی آلزایمر است. IL-10 به‌عنوان یکی از سیتوکین‌های کلیدی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی شناخته می‌شود که با مهار تولید $TNF-\alpha$ ، IL- 1β و IL-12 و سرکوب مسیر $NF-\kappa B$ موجب کاهش فعالیت بیش‌فعال سیستم ایمنی می‌گردد. در بافت مغز، IL-10 می‌تواند فعالیت بیش از حد میکروگلیا را مهار کرده و با کاهش نفوذ سلول‌های ایمنی محیطی، به حفظ تمامیت سد خونی-مغزی کمک کند (۱۹). در مدل‌های آلزایمر، کاهش IL-10 معمولاً با تشدید التهاب و افزایش رسوب آمیلوئید همراه است؛ بنابراین افزایش آن در اثر تمرین را می‌توان نشانه‌ای از بازگرداندن هموستاز ایمنی مغز دانست. مطابق با یافته‌های وانگ^۱ و همکاران (۲۰۲۳) [منبع]، تمرین هوازی با افزایش ترشح گذرای IL-6 از عضله، مسیرهای پایین‌دستی را فعال کرده و موجب القای IL-10 و IL- $1ra$ می‌شود. این مکانیسم‌ها نشان می‌دهند که فعالیت بدنی می‌تواند از طریق تنظیم ایمنی، التهاب عصبی را کاهش داده و از آسیب‌های نورونی جلوگیری کند (۲۰). این تغییرات در تعامل با بهبود جریان خون، کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها، شرایط لازم را برای افزایش ترشح IL-10 از سلول‌های ایمنی فراهم می‌سازد (۲۱). یافته

³Irisin

⁴Adriana De la Rosa

¹Wang

²Ayari





اخلاقی کمیته اخلاق در پژوهش‌های دانشگاه شهید مدنی آذربایجان کد اخلاق (IR.AZARUNIV.REC.1403.013) انجام شده است و تمام استانداردهای مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردیده است.

منابع

1. Lista S, Imbimbo BP, Grasso M, Fidilio A, Emanuele E, Minoretti P, et al. Tracking neuroinflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a strategy for individualized therapeutic approaches? *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):187
2. Kiraly M, Foss J, Giordano T. Neuroinflammation, its role in Alzheimer's disease and therapeutic strategies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(4):686-98
3. Cantón-Suárez A, Sánchez-Valdeón L, Bello-Corral L, Cuevas MJ, Estébanez B. Understanding the molecular impact of physical exercise on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(24):13576
4. Porro C, Cianciulli A, Panaro MA. The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases. *Biomolecules*. 2020;10
5. Onyango IG, Jauregui GV, Čarná M, Bennett JP Jr, Stokin GB. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Biomedicines*. 2021;9(5):524
6. Zhang F, Jiang L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015:243-56
7. Augusto-Oliveira M, Arrifano GP, Leal-Nazaré CG, Santos-Sacramento L, Lopes-Araujo A, Royes LFF, et al. Exercise reshapes the brain: molecular, cellular, and structural changes associated with cognitive improvements. *Mol Neurobiol*. 2023;60(12)
8. Peng Y, Chi R, Liu G, Tian W, Zhang J, Zhang R. Aerobic exercise regulates apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *Neural Plast*. 2022;2022(1):1500710
9. Ferrer-Uribe B, Ramos MA, Busquets A, Angulo-Barroso R. Can exercise shape your brain? A review of aerobic exercise effects on cognitive function and neurophysiological underpinning mechanisms. *AIMS Neurosci*. 2022;9(2):150
10. Wang M, Zhang H, Liang J, Huang J, Chen N. Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):76
11. Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response:

این مطالعه نیز مانند سایر پژوهش‌های تجربی با محدودیت‌هایی همراه بود. نخست، استفاده از مدل حیوانی موجب می‌شود تعمیم مستقیم نتایج به انسان با احتیاط صورت گیرد. دوم، حجم نمونه محدود قدرت آماری را کاهش داده و بررسی تنها دو سیتوکین ضدالتهابی و یک شاخص رفتاری، در حالی که مارکرهای مهمی مانند TNF- α , IL-1 β , BDNF و میزان رسوب آمیلوئید ارزیابی نشدند، دامنه تحلیل را محدود کرده است. همچنین تنها یک پروتکل تمرینی با شدت و مدت مشخص استفاده شد و رابطه دوز - پاسخ تمرین بررسی نگردید. عدم ارزیابی اثرات پیگیری بلندمدت نیز مانع از سنجش پایداری نتایج شد.

بنابراین، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده از نمونه‌های بزرگ‌تر استفاده شود، پروتکل‌های تمرینی متنوع‌تری (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) مورد بررسی قرار گیرند، و طیف گسترده‌تری از مارکرهای التهابی، ژنتیکی و عصبی اندازه‌گیری شود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان دادند که تمرین هوازی منظم با افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی IL-4 و IL-10 و تعدیل مسیرهای نوروتروفیک مانند BDNF، موجب بهبود حافظه فضایی و کاهش التهاب عصبی در مدل حیوانی آلزایمر شد. این اثرات احتمالاً از طریق تعامل میان سیستم عضلانی، ایمنی و عصبی و فعال‌سازی مسیرهای ترمیمی و محافظت‌کننده صورت گرفته‌اند. نتایج حاضر از نقش بالقوه ورزش به‌عنوان یک مداخله‌ی غیردارویی، ایمن و مقرون‌به‌صرفه در مدیریت بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر حمایت می‌کنند. با این حال، به دلیل استفاده از مدل حیوانی و محدودیت‌های طراحی، تعمیم نتایج به انسان نیازمند مطالعات بالینی گسترده‌تر، بررسی شاخص‌های مولکولی بیشتر و ارزیابی اثرات بلندمدت تمرین است.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول است. بدین وسیله از استادان راهنما و مشاور محترم که با راهنمایی‌های ارزشمند خود در تمامی مراحل طراحی، اجرا و تحلیل نتایج این تحقیق یاری‌رسان بوده‌اند، صمیمانه قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله بدین‌وسیله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافع مالی، شخصی یا سازمانی در ارتباط با انجام این پژوهش، تحلیل داده‌ها و یا انتشار نتایج آن وجود ندارد. کلیه مراحل انجام پژوهش مطابق با اصول



- reduce pro-inflammatory cytokines in humans and animal models with mild cognitive impairment or dementia. *Exp Gerontol.* 2023;175:112141
24. Lin TW, Tsai SF, Kuo YM. Physical exercise enhances neuroplasticity and delays Alzheimer's disease. *Brain Plast.* 2018;4(1):95-110
 25. Zhang S, Gu B, Zhen K, Du L, Lv Y, Yu L. Effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease models: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024;126:105538
 26. 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. *J Sport Health Sci.* 2020;9(5):394-404
- recent developments and future challenges. *Brief Funct Genomics.* 2013;12(6):489-98
12. Van Helvoort E, Van Der Heijden E, Van Roon J, Eijkelkamp N, Mastbergen S. The role of interleukin-4 and interleukin-10 in osteoarthritic joint disease: a systematic narrative review. *Cartilage.* 2022;13(2):19476035221098167
 13. Magadmi R, Nassibi S, Kamel F, Al-Rafiah AR, Bakhshwin D, Jamal M, et al. The protective effect of astaxanthin on scopolamine-induced Alzheimer's model in mice. *Neurosciences (Riyadh).* 2024;29(2):103-12
 14. Hoang THX, Ho DV, Van Phan K, Le QV, Raal A, Nguyen HT. Effects of *Hippeastrum reticulatum* on memory, spatial learning and object recognition in a scopolamine-induced animal model of Alzheimer's disease. *Pharm Biol.* 2020;58(1):1107-13
 15. Mozghan Abdollahzadeh Nobejari M, Abdoli B, Rana Fayaz Milani R. The effect of aerobic exercise along with living in enriched environment on spatial memory and brain-derived neurotrophic factor in the Hippocampal tissue of Elderly female Wistar rats with Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Exercise Physiology.* 2024 Apr 20;17(1):29-44.
 16. Zagaar M, Dao A, Levine A, Alhaider I, Alkadhi K. Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep.* 2013;36(5):751-61.
 17. Jahangiri Z, Gholamnezhad Z, Hosseini M. Neuroprotective effects of exercise in rodent models of memory deficit and Alzheimer's. *Metabolic Brain Disease.* 2019;34:21-37.
 18. Kelly ÁM. Exercise-induced modulation of neuroinflammation in models of Alzheimer's disease. *Brain Plast.* 2018;4(1):81-94. doi:10.3233/BPL-180074
 19. Jaber S, Fahnestock M. Mechanisms of the beneficial effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in Alzheimer's disease. *Biomolecules.* 2023;13(11):1577. doi:10.3390/biom13111577
 20. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *Journal of neuroinflammation.* 2016 Nov 24;13(1):297.
 21. Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain. *Front Neurol.* 2018;9:698. doi:10.3389/fneur.2018.00698
 22. Bartlett DB, Brander DM, Sitlinger A. Impact of exercise on the immune system and outcomes in hematologic malignancies. *Blood Adv.* 2020;4(8):1801-11. doi:10.1182/bloodadvances.2019001317
 23. Ayari S, Abellard A, Carayol M, Guedj E, Gavarry O. A systematic review of exercise modalities that

BPL